

ENDOCRINOLOGIA & DIABETES CLÍNICA E EXPERIMENTAL

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA
FACULDADE EVANGÉLICA DO PARANÁ

VOL. 11 - NÚMERO 2

MAIO / 2011



Que tipo de médico você quer ser?

Janumet®

(Fosfato de sitagliptina/
cloridrato de metformina), MSD

Superando barreiras. Atingindo metas.¹⁻³

- Desde o início para pacientes com DM2[†] não controlados com metformina¹
- Potência sustentada ao longo do tempo¹⁻³
- Sem aumento de peso²⁻⁴
- Baixo risco de hipoglicemia²⁻⁴



Imagem com propósito meramente ilustrativo; pode não representar o efeito clínico.

Referências bibliográficas: 1. Circular aos Médicos (bula) de JANUMET. São Paulo; Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda., 2010. 2. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK *et al* for the Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2632-2637. 3. Goldstein B, Feinglos MN, Lunceford JK, *et al*; for the sitagliptin 036 study group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1979-1987. 4. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, *et al*; for the Sitagliptin Study Group 024. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared to the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: A randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:194-205. [†] DM2 - Diabetes mellitus tipo 2

Dentre as informações citadas em bula, ressaltamos que JANUMET é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente do produto. A sitagliptina não exerceu efeitos clinicamente significativos quando utilizada concomitantemente com fármacos metabolizados pela maior parte das isoenzimas do CIP P-450 e a metformina não parece interagir de modo clinicamente significativo com glibenclamida e nifedipina.

JANUMET (fosfato de sitagliptina/cloridrato de metformina), MSD. INDICAÇÕES: como adjuvante à dieta e à prática de exercícios para melhorar o controle glicêmico de pacientes com diabetes melito tipo 2 mal controlados com metformina ou sitagliptina isoladamente ou pacientes já sob tratamento com sitagliptina e metformina. **CONTRAINDICAÇÕES:** 1) nefropatia ou disfunção renal [níveis de creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl (homens), $\geq 1,4$ mg/dl (mulheres) ou depuração anormal de creatinina]; 2) insuficiência cardíaca congestiva (ICC) que requer tratamento farmacológico; 3) hipersensibilidade conhecida a qualquer componente de JANUMET; 4) acidose metabólica aguda ou crônica, incluindo cetoacidose diabética, com ou sem coma. O uso de JANUMET deve ser interrompido para a realização de estudos radiológicos com administração de contraste iodado para evitar alteração aguda da função renal (veja **ADVERTÊNCIAS, Cloridrato de metformina**). **ADVERTÊNCIAS, Gerais:** JANUMET não deve ser utilizado no tratamento de diabetes melito tipo 1 ou cetoacidose diabética. **Monitoramento da função renal:** a metformina e a sitagliptina são predominantemente excretadas pelos rins. O risco de acúmulo de metformina e acidose láctica aumenta de acordo com o grau de disfunção renal, portanto pacientes com níveis de creatinina acima do limite normal para sua idade não devem receber JANUMET. Em pacientes com idade avançada, a dose de JANUMET deve ser titulada com cautela para estabelecer a dose mínima necessária para efeito glicêmico adequado; a função renal desses pacientes deve ser monitorada regularmente (particularmente 80 anos de idade). Antes de iniciar o tratamento com JANUMET e ao menos anualmente a seguir, a função renal deve ser avaliada e considerada normal. Quando se prever disfunção renal, avaliar com mais frequência e descontinuar JANUMET se houver evidência de comprometimento renal. **Fosfato de sitagliptina, Hipoglicemia:** a combinação de sitagliptina com medicamentos que sabidamente causam hipoglicemia, como as sulfonilureias ou a insulina, não foi adequadamente estudada. **Cloridrato de metformina:** Acidose láctica: complicação metabólica rara, porém grave, que pode ocorrer por acúmulo de metformina durante o tratamento com JANUMET; pode ser fatal em aproximadamente 50% dos casos e ocorre principalmente em pacientes com diabetes e insuficiência renal importante, múltiplos problemas clínicos/cirúrgicos, múltiplas medicações concomitantes ou em pacientes com ICC sob tratamento farmacológico. **Hipoglicemia:** situações predisponentes: ingestão calórica deficiente, exercícios vigorosos não compensados por suplementação calórica, uso concomitante de outros hipoglicemiantes (como sulfonilureias e insulina) ou álcool. Idosos debilitados ou desnutridos e pacientes com insuficiência adrenal ou pituitária ou intoxicação alcoólica são particularmente suscetíveis à hipoglicemia. O uso concomitante de medicamentos que podem afetar a função renal ou causar alterações hemodinâmicas significativas ou interferir na disposição da metformina, como compostos catiônicos eliminados por secreção tubular renal (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Cloridrato de metformina**), requer cautela. O uso de JANUMET deve ser interrompido antes e durante exame radiológico com contraste iodado, nas 48 horas seguintes e reinstituído somente após a função renal ter sido reavaliada e considerada normal (veja **CONTRAINDICAÇÕES**). **Estados hipoxicos:** JANUMET deve ser descontinuado imediatamente em casos de choque cardiovascular de qualquer causa, ICC, infarto agudo do miocárdio e outras afecções caracterizadas por hipoxemia que foram associadas à acidose láctica e podem causar azotemia pré-renal. **Procedimentos cirúrgicos:** o uso de JANUMET deve ser interrompido antes de qualquer procedimento cirúrgico (exceto procedimentos menores, sem restrição de alimentos ou líquidos). **Ingestão de álcool:** pacientes em uso de JANUMET devem ser advertidos contra a ingestão excessiva de álcool, aguda ou crônica; o álcool potencializa o efeito da metformina no metabolismo do lactato. **Comprometimento da função hepática:** em geral, JANUMET deve ser evitado quando houver evidências clínicas ou laboratoriais de hepatopatia em razão do risco de acidose láctica. **Níveis de vitamina B₁₂:** em cerca de 7% dos pacientes de estudos clínicos controlados de metformina com 29 semanas de duração, observou-se diminuição dos níveis séricos previamente normais da vitamina B₁₂, sem manifestação clínica. Recomenda-se avaliação anual dos parâmetros hematológicos para pacientes em uso de JANUMET; qualquer anormalidade aparente deve ser apropriadamente investigada e manejada. Deve-se avaliar com urgência a presença de cetoacidose ou acidose láctica em pacientes com diabetes melito tipo 2 que estavam bem controlados com JANUMET e que desenvolvem anormalidades laboratoriais ou doenças clínicas. **Descontrole da glicemia:** pacientes estabilizados com um esquema antidiabético, quando expostos a situações de estresse (tais como febre, trauma, infecção ou cirurgia), podem apresentar descontrole temporária glicêmica. Nessas ocasiões, pode ser necessário interromper a administração de JANUMET e administrar temporariamente insulina. **Gravidez:** Categoria de risco: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação do médico ou do cirurgião-dentista. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** os estudos de interação medicamentosa foram conduzidos com os componentes individuais de JANUMET, sitagliptina e metformina. **Fosfato de sitagliptina:** não exerceu efeitos clinicamente significativos na farmacocinética de metformina, rosiglitazona, gliburida, sinvastatina, varfarina e anticoncepcionais orais. Pacientes sob digoxina devem ser monitorados de forma apropriada. Não se recomenda ajuste posológico da sitagliptina quando coadministrada com ciclosporina ou outros inibidores da p-glicoproteína (por exemplo, cetoconazol). Em um estudo, a ciclosporina demonstrou alterar de forma modesta, clinicamente não significativa, a farmacocinética da sitagliptina. **Cloridrato de metformina:** Gliburida: foram observadas diminuições na AUC e na C_{max} da gliburida, altamente variáveis, cujo significado clínico é incerto. **Furosemida:** em um estudo de interação medicamentosa, a administração concomitante de dose única de metformina-furosemida a indivíduos saudáveis afetou a farmacocinética de ambos os agentes, porém sem alterar significativamente a depuração renal de nenhum. **Nifedipina:** parece aumentar a absorção da metformina, mas a metformina exerce efeitos mínimos na nifedipina. **Fármacos catiônicos:** amilorida, digoxina, morfina, procaína, quinidina, quinina, ranitidina, triantereno, trimetoprima ou vancomicina, por exemplo, eliminados por secreção tubular renal, teoricamente podem interagir com a metformina e competir por sistemas de transporte tubular renal comuns. Embora tais interações permaneçam teóricas (exceto para cimetidina), recomenda-se monitoramento cuidadoso do paciente e ajuste da dose de JANUMET e/ou do fármaco catiônico quando administrados concomitantemente. **Outros:** determinados fármacos tendem a causar hiperglicemia ou descontrole glicêmico, entre os quais tiazidas e outros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, compostos tireoideanos, estrogênio, anticoncepcionais orais, fenitoína, ácido nicotínico, simpatomiméticos, bloqueadores dos canais de cálcio e isoniazida. É pouco provável a interação com fármacos altamente ligados às proteínas plasmáticas, como salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol e probenecida. **REAÇÕES ADVERSAS: ATENÇÃO:** este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Nestes casos, informe seu médico. A lista completa de reações adversas relacionadas em estudos clínicos encontra-se na Circular aos Médicos (bula) completa. Após a comercialização, foram relatadas reações de hipersensibilidade (anafilaxia, angioedema, erupção cutânea, urticária e afecções cutâneas exfoliativas, inclusive síndrome de Stevens-Johnson), infecções respiratórias e nasofaringite. **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO: Geral:** deve ser individualizada com base no esquema terapêutico atual, na eficácia e na tolerabilidade, desde que não exceda a dose diária máxima recomendada de JANUMET de 100 mg de sitagliptina e 2.000 mg de metformina. Em geral, JANUMET deve ser administrado duas vezes ao dia, às refeições, com aumento gradual da dose, para reduzir os efeitos adversos gastrointestinais relacionados à metformina. As seguintes doses estão disponíveis: 50 mg de sitagliptina/500 mg de cloridrato de metformina; 50 mg de sitagliptina/850 mg de cloridrato de metformina; 50 mg de sitagliptina/1.000 mg de cloridrato de metformina. **Para pacientes mal controlados com metformina em monoterapia:** a dose inicial usual deve ser igual a uma dose diária de 100 mg (50 mg duas vezes ao dia) de sitagliptina mais a dose de metformina já utilizada. **Para pacientes mal controlados com sitagliptina em monoterapia:** a dose inicial usual deve ser de 50 mg de sitagliptina/500 mg de cloridrato de metformina duas vezes ao dia, que pode ser titulada até 50 mg de sitagliptina/1.000 mg de cloridrato de metformina duas vezes ao dia. A sitagliptina em monoterapia, com dose ajustada para insuficiência renal, não deve ser substituída por JANUMET (veja **CONTRAINDICAÇÕES**). **Para pacientes que substituirão o tratamento com sitagliptina e metformina isoladamente pela coadministração:** JANUMET pode ser iniciado com as doses de sitagliptina e metformina já utilizadas. Não foram realizados estudos para avaliar especificamente a segurança e a eficácia de JANUMET em pacientes sob outros antidiabéticos que passaram a tomar JANUMET. Qualquer mudança no tratamento do diabetes melito tipo 2 deve ser feita com cuidado e monitorada adequadamente. **SUPERDOSE: Fosfato de sitagliptina:** não existem experiências em humanos com doses acima de 800 mg. No caso de superdose, é razoável empregar as medidas de suporte habituais. A sitagliptina é modestamente dialisável e ainda não se sabe se é dialisável por diálise peritoneal. Cloridrato de metformina: já ocorreu superdose, inclusive ingestão de quantidades acima de 50 g. Foi relatada hipoglicemia e acidose láctica, em cerca de 10% e 32% dos casos, respectivamente; não foi estabelecida associação causal para a hipoglicemia. (veja **ADVERTÊNCIAS, Cloridrato de metformina**). A metformina é dialisável. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. REGISTRO MS: 1.0029.0177. Nota:** antes de prescrever JANUMET, recomendamos a leitura da Circular aos Médicos (bula) completa para informações detalhadas sobre o produto. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVE SER CONSULTADO.**



07-2012-JMT-10-BR-389-J MC 389/10 IMPRESSO EM JULHO/2010

MSD
on line
0800-012-22-32
E-mail: online@merck.com
www.msdonline.com.br

Que tipo de médico você quer ser?

Há pouco mais de 100 anos, quando a princesa Leopoldina assinou a Lei Áurea, em 13 de maio de 1888, a costureira, o sapateiro, o alfaiate, e o carpinteiro eram profissionais autônomos no Brasil.

Em apenas 100 anos, as “rodas da engrenagem” da História, e a evolução das relações sociais e econômicas, aprisionaram, definitivamente, estes profissionais como proletários assalariados. Olhando através desta perspectiva histórica, o médico é talvez “o último dos Moicanos”.

A luta que ora se trava, entre os médicos e os planos de saúde, começou com a promulgação da Lei 9656 em 1998, que foi totalmente desfavorável ao médico profissional liberal e autônomo. Esta Lei estabelece como deve funcionar esta delicada relação entre usuários, operadoras e profissionais credenciados ou cooperados. No momento, o que está em jogo é o modo como o médico, como força de trabalho, está sendo convidado a ser, e sendo inserido, por bem ou por mal, dentro das relações econômicas da sociedade brasileira. Poderosas forças do capitalismo nacional têm explorado e subvalorizado uma categoria profissional historicamente orgulhosa de si, culta e tradicionalmente liberal.

Os médicos constituem uma categoria que “bebe” diuturnamente na fonte da ciência e da tecnologia, que se mantém atualizada por seus próprios meios e iniciativas, independentemente do Estado, e que se orgulha, e sempre se orgulhou, de ser uma das maiores, senão a maior, vanguarda acadêmica e científica do nosso país.

Que profissional cultua, desde sempre, a tradição de manter-se constantemente atualizado e estudando como o médico? Este profissional faz isso por si, por seu interesse, pelo amor a sua profissão e ao seu semelhante, que é quem usufrui do seu conhecimento: assina revistas científicas, assiste palestras, vai a simpósios, participa de congressos e colóquios, sempre apresentados por quem? Por eles mesmos!

Na verdade, somos uma espécie de “formiguinhas”, que, ao nos encontrarmos, sempre estamos trocando informações, idéias e experiências; uns aprendendo com os outros, sobre a melhor maneira de como tratar ou curar o nosso semelhante. Isto não é pouco. Isto não pode ser desmerecido.

Assim, colegas, tenhamos consciência do que está em jogo neste embate de forças entre os médicos, os planos de saúde e o Estado, aqui representado pela Secretaria de Defesa Econômica (SDE) do Ministério de Justiça e a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Na verdade, só duas opções são possíveis ao médico brasileiro no contexto histórico atual: ou ele se manterá como força de trabalho autônoma e liberal, independente, econômica e culturalmente, do Estado e de forças econômicas, ou seja, mantida, instruída e constantemente atualizada, por sua própria iniciativa e financiamento, ou, inexoravelmente, ele será “dragado” pela cobiça do sistema econômico, como ocorreu com a quase totalidade dos trabalhadores do Brasil e do mundo.

Qual inserção econômica o médico quer ter dentro da sociedade brasileira: a de um profissional liberal autônomo, como tradicionalmente sempre foi ou a de um profissional aviltado pelo sistema, sem contrato justo nem direitos trabalhistas, sujeito a relações econômicas precárias com aquele que explora o seu trabalho, como ocorre atualmente dentro do sistema de saúde suplementar brasileiro. Finalmente, poderia também escolher ser um proletário típico: com carteira assinada, cartão ponto, férias, décimo terceiro, FGTS e aposentadoria.

Pelo andar da carruagem, duas categorias de médicos possivelmente passarão a existir no Brasil, dentro de muito pouco tempo: de um lado, uma massa de médicos - os médicos do

SUS e dos planos de saúde: sobrecarregados, explorados, sem devido tempo para atualização científica, desmotivados, desprezados e desrespeitados pela população, pelos governos e pelas cooperativas e operadoras de planos de saúde. De outro lado, os médicos atualmente em extinção. Os herdeiros dos antigos escolápios. Os verdadeiros descendentes dos velhos hipocráticos, os profissionais liberais autônomos, sempre atualizados, estudiosos, motivados, praticantes de uma Medicina moderna, carinhosa e humanista, e que não recebem salários, nem remuneração monetária. Eles recebem honra e um pagamento justo, digno, que na verdade é apenas uma retribuição, dada pela sociedade, para estimulá-los; para que tenham uma vida digna, e continuem assim, sempre atualizados por seus próprios meios, mantendo, com o doente, a mesma relação mística e curadora que eles herdaram de seus velhos e honrados ancestrais - baseada na anamnese, no exame físico e na análise de todos os dados clínicos e complementares, mas integrados sob uma lógica humanista, respeitosa e acolhedora.

Escolha amigo médico. Que tipo de profissional você quer ser. O prazo para esta escolha está se esgotando. Ainda há tempo.

Vicente Florentino Castaldo Andrade, formado pela UFPR em 1990, fez Residência em Clínica Médica e Endocrinologia e Metabologia no HC/UFPR, Mestrado em Clínica Médica com área de concentração em Endocrinologia/Metabologia no HC/UFPR, é Membro do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HC/UFPR (SEMPR), e chefe do ambulatório de Endocrinologia Geral (SAM 6) do HC/UFPR desde 1995.

Endocrinol. diabetes clín. exp. - VOL.XI - NUM. 2

A revista de Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental é uma revista de caráter acadêmico da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná e do Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. Visa incentivo para publicações na área de Endocrinologia e Diabetes, Cirurgia de Cabeça e Pescoço e tópicos em Clínica Médica de interesse para Endocrinologia e principalmente para a Diabetologia. Publicada trimestralmente, possui uma tiragem de 600 exemplares distribuídos gratuitamente. Trimestralmente cerca de 8-10 artigos são enviados para a publicação sendo aceitos pelos revisores, de 6-7 artigos por edição. É publicada *on line* no site www.endocrino.com com livre acesso. A revista é publicada há 8 anos e atualmente cumpre mudanças exigidas pelo Critérios de Seleção de Periódicos para a base de dados LILACS.

Editores Chefes

Mirnaluci Paulino Ribeiro Gama (FEPAR)
Telma L. Skare (FEPAR)
Ricardo Ribeiro Gama (FEPAR)
Paulo César de Freitas Mathias (UEM)

Editor Chefe

Endocrinologia e Diabetes Experimental
Paulo César de Freitas Mathias (UEM)

Editores

André Piccolomini (MCGILL-CANADÁ)
Ângela N. Sabbag (HUEC-PR)
Gleyne LK Biagini (HUEC-PR)
João Carlos Repka (HAC-PR)
Leão Zagury (PUC-IEDE-RJ)
Luiz Cláudio Bruel de Oliveira (FEPAR-PR)
Lucianna Ribeiro Thá (HUEC-PR)
Maria Augusta Zella (FEPAR-PR)
Maressa Krause (UNIVERSITY OF PITTSBURGH-USA)
Mauro Scharf Pinto (CDC-PR)
Ricardo Ramina (INC-PR)
Stenio Camacho (FEPAR-PR)

Editores convidados

Ana Eliza Andreazzi (UFJF)
Ana Lúcia Fedalto (UTP)
Anelise R Budel (FEPAR)
Carlos Caron (FEPAR)
Carlos G.W.C. Marmanillo (HAC)
Carlos Mattozo (PUC-PR)
Carolina Aguiar M. Kulak (UFPR)
Cesar Alfredo P. Kubiak (HNSG-UNICEMP)
Claudio Albino (UEM)
Denis José Nascimento (UFPR)
Edgard Niclewicz (CDC-Pr)
Dilermando Hopfer Brito (SEMPR)
Edith Falcon de Legal (IPS - Asunción - PY)
Hans Graf (UFPR)

Henrique de Lacerda Suplicy (UFPR)
Jaime Kulak Junior (UFPR)
João Carlos Simões (FEPAR)
Luis Carlos Woelner (HNSG, UFPR)
Marcos Pereira (FEPAR)
Nancy Takatsuka Chang, MSN, FNP CDE.
Diabetes Care Manager- (Los Angeles Children Hospital)
Perceu Seixas de Carvalho (UFES)
Paulo Rossi (FEPAR)
Regina M. Vilela (UTP)
Rosana Radominski (UFPR)
Salmo Raskin (PUC-PR-FEPAR)
Sandra Lucinei Balbo (UNIOESTE)
Sérgio Gregório da Silva (UFPR)
Sérgio Vencio - HA-J (GOIÂNIA)
Tatiana Hallage (UFPR-PR)
Tatiana Zacharow (HUEC)
Wilson Eik (UEM)

Convidado Internacional

Didier Vieau (University of Lille 1-France)

Editor Revisor

Ricardo Ribeiro Gama (FEPAR)

Revisores

André Piccolomini (MCGILL-CANADÁ)
Ângela N. Sabbag (HUEC-PR)
Denis José Nascimento (UFPR-PR)
Edgard Niclewicz (CDC-PR)
Gleyne LK Biagini (HUEC-PR)
Luiz Cláudio Bruel de Oliveira (FEPAR-PR)
Maressa Krause (UNIVERSITY OF PITTSBURGH-USA)
Mauro Scharf Pinto (CDC-PR)
Ricardo Ramina (INC-PR)
Stenio Camacho (FEPAR-PR)
Marcos Pereira (FEPAR-PR)

Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental
Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade Evangélica
do Paraná, Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital
Universitário Evangélico de Curitiba. – v.11, n2 (maio 2011). – Curitiba:
FEPAR/HUEC, 2000-
p.1269-1319 : il.; 29cm

Trimestral
ISSN 1517-6932

1. Endocrinologia – Periódicos. 2. Saúde – Periódicos. I. Faculdade
Evangélica do Paraná. II. Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

CDD 616.4
CDU 612.34

Colaboradores: Residentes de Endocrinologia e Diabetes - Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

Marina Rech Bay, Mariella Müller Michaelis, Mariana Selbach Selbach e Janaína Krause

Consultoria técnica: Maria Isabel S. Kinasz, (Bibliotecária FEPAR)

Impressão: Total Editora Ltda

Tel.: (41) 3079-0007 - Fax: (41)3078-9010
Rua Padre Anchieta, 2454 - Cj 1201 - Bigorrião - Curitiba - PR - CEP: 80.730-000
e-mail: edipar@edipar.com.br

Revisão final:  Unidade de Diabetes Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

Diagramação: Mirnaluci R. Gama, Sergio Augusto de Lima, Juarez Borato

Distribuidora Unidade de Diabetes LTDA.:

R. Augusto Stelfeld, 1908, 6º andar - Curitiba-PR. - Tel: (41) 3223-3277
site: www.endocrino.com - www.revistaendocrin.com - www.estudoprojetodoce.com
e-mail: endocrinohuec@yahoo.com.br - e-mail: m.gama@sul.com.br

Sumário

Editorial	1271
Artigo de Revisão	
Interferon-Alfa no Tratamento da Hepatite C Crônica : Um Interferente Endócrino <i>Hepatitis C virus (HCV) infection is the most common cause of liver cirrhosis, and estimates that about 3% of the world's population is infected</i>	1275
Contribuição Original	
O Papel do Tecido Adiposo e Citocinas na Manutenção da Sensibilidade à Insulina e do Peso Corporal <i>Adipose tissue acquired more recently, the status of an endocrine organ due to its ability to produce and secrete biologically active molecules, known as cytokines or adipokines</i>	1282
Debate	
Massa Óssea e Metabolismo Energético: Novas Interações para Solucionar Velhos Problemas? <i>Energy metabolism is connected to bone metabolism</i>	1290
Artigos Originais	
Prevalência de Dor Músculo-esquelética em Pacientes Diabéticos de um Ambulatório de Clínica Médica <i>Some musculoskeletal manifestations are commonly associated with the diabetic patient</i>	1295
Aspectos Clínicos e Bioquímicos de Idosos Diabéticos e Hipertensos <i>Diabetes mellitus and hypertension are diseases of high prevalence among the elderly</i>	1298
Artropatia de Jaccoud e Anticorpos Antifosfolípides <i>Jaccoud arthropathy is a complication of systemic lupus erythematosus</i>	1305
Avaliação Neuropsicológica no Diabetes Mellitus Tipo 2: Um Estudo Piloto <i>The cognitive domains is associated with cognitive impairment of memory and function executive in type 2 diabetes mellitus</i>	1310

Capa: O médico e a boneca. Norman Rockwell, 1929
Norman Rockwell Museum, Stockbridge, U.S.A.
Fonte: google

ARTIGO DE REVISÃO

INTERFERON-ALFA NO TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA : UM INTERFERENTE ENDÓCRINO

INTERFERON-ALPHA IN CHRONIC HEPATITIS C TREATMENT: AN ENDOCRINE DISRUPTOR

LUIS JESUINO DE OLIVEIRA ANDRADE¹

LARISSA SANTOS FRANÇA²

LUCIANA SANTOS FRANÇA¹

THOMAZ CRUZ³

ALCINA MARIA VINHAES BITTENCOURT³

RAYMUNDO PARANÁ³

Descritores: Disruptor endócrino, Interferon-alfa, Sistema endócrino, Hepatite C.

Key-words: Endocrine disruptors, Interferon-alpha, Endocrine system, Hepatitis C.

Resumo

O vírus da hepatite C (VHC) é a causa mais comum de cirrose hepática e estima-se que cerca de 3% da população mundial esteja infectada por esse vírus. Interferente endócrino (IE) são compostos naturais ou substâncias químicas artificiais que podem interferir na produção ou com a atividade hormonal do sistema endócrino, levando a efeitos adversos à saúde. Este artigo revisa informações científicas disponíveis sobre o uso do *interferon-alfa* (IFN- α) no tratamento da infecção pelo VHC e seus efeitos sobre o sistema endócrino. As informações foram obtidas através de revisão bibliográfica, compreendendo artigos originais e de revisão, e consultas nas bases de dados PubMed e LILACS. O IFN- α e a ribavirina (RIB) são atualmente o tratamento padrão em pacientes com infecção pelo VHC e as alterações endócrinas têm sido relatadas durante o seu uso no tratamento das hepatites virais. Apresentamos o conhecimento atual sobre os efeitos do tratamento com IFN- α como um IE em indivíduos com hepatite crônica C e discutimos os possíveis mecanismos que concorrem para o desenvolvimento desses efeitos. **Endocrinol diabetes clin exp 2011; 1275-1281.**

Abstract

Hepatitis C virus (HCV) infection is the most common cause of liver cirrhosis, and estimates that about 3% of the world's population is infected. Endocrine disruptor (ED) are naturally occurring compounds or man-made chemicals that may interfere with the production or activity of hormones of the endocrine system leading to adverse health effects. This article reviews the available scientific information on the use of interferon-alpha (IFN- α) in HCV infection treatment and its effects on the endocrine system. All the information was obtained through extensive bibliographic review, including original and review articles and consultations in databases PubMed and LILACS. The IFN- α plus ribavirin is today the standard therapy in patients with HCV infection, and the endocrine alterations have been reported during the treatment of viral hepatitis. We analyze the current knowledge about the effects of IFN- α as an ED in individuals with chronic hepatitis C and discuss the possible mechanisms that contribute towards its development. **Endocrinol diabetes clin exp 2011; 1275-1281.**

INTRODUÇÃO

O vírus da hepatite C (VHC) é um vírus RNA que pertence ao gênero *Hepacivirus* da família *Flaviviridae* (1). Atualmente,

a Organização Mundial de Saúde estima que cerca de 170 milhões de pessoas, 3% da população mundial, estejam infectados com o VHC, sendo a causa mais comum de cirrose hepática e a principal indicação para transplante de fígado (2).

A importância de eventos metabólicos na fisiopatologia das infecções pelo VHC é cada vez mais aparente, e representa uma importante classe de manifestações extra-hepáticas VHC relacionada (3). Apenas 20% dos indivíduos com hepatite C crônica (HCC) apresentam sintomas da doença, e embora o alvo da infecção pelo VHC seja o fígado tornou-se progressivamente mais evidente que este vírus pode provocar alterações em vários órgãos e sistemas (4). Portanto, todos os indivíduos com infecção pelo VHC, independentemente do tratamento ou da resposta ao tratamento, devem ser acompanhados devido as potenciais co-morbidades associadas ao seu uso.

Interferon-alfa (IFN- α) e ribavirina (RIB) são atualmente o tratamento padrão em indivíduos com infecção pelo VHC. O desenvolvimento de IFN- α pegulado (Peg-IFN- α) melhorou significativamente as taxas de erradicação do VHC e da adesão ao tratamento dos indivíduos com HCC. O Peg-IFN- α é resultado da conjugação do polietileno glicol (Peg) ao IFN- α . Esse método de peguilação aumenta a solubilidade e a meia-vida da droga na circulação sanguínea, além de proporcionar uma redução na antigenicidade, na sensibilidade à proteólise e no *clearance* renal (5).

Disruptor endócrino ou IE são compostos naturais ou substâncias químicas artificiais que podem interferir com a produção ou a atividade dos hormônios do sistema endócrino, levando a efeitos adversos à saúde (6,7). O IFN- α , classificado como um interferente endócrino (IE), é considerado um tratamento ainda insatisfatório devida à grande gama de efeitos colaterais em relação ao sistema auto-imune e doenças endocrinológicas (6).

O objetivo da presente revisão é apresentar os conhecimentos atuais sobre os efeitos do IFN- α como IE nos indivíduos em tratamento para a HCC.

HEPATITE C

Vários estudos epidemiológicos demonstram o aumento da prevalência da infecção pelo VHC nas diferentes regiões do planeta. A Organização Mundial de Saúde estima que mais de 170 milhões de indivíduos adultos, cerca de 3% da população mundial, estejam infectados cronicamente com o VHC e anualmente, tanto em países desenvolvidos como em países em desenvolvimento, são infectados 3 a 4 milhões de indivíduos (8,9). Em crianças os estudos apresentam uma prevalência de infecção pelo VHC na ordem de 0,2% na faixa etária de 6-11

¹Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de Santa Cruz – Bahia.

²Faculdade de Tecnologia e Ciências – Salvador - Bahia..

³Faculdade de Medicina – Universidade Federal Bahia.

E-mail: luis_jesuino@yahoo.com.br.

anos e de 0,4% na faixa etária de 12-19 anos (6).

O principal problema da infecção pelo VHC é a sua cronicidade em 85% dos indivíduos inicialmente infectados, são assintomáticos até cerca de duas décadas quando então desenvolvem cirrose ou câncer hepático e em 15% a infecção se resolve espontaneamente em algumas semanas ou meses (10).

Com a descoberta do genoma do VHC por Choo e col. em 1989 (11), foram desenvolvidos testes laboratoriais para identificação e caracterização do vírus, facilitando assim o diagnóstico, a avaliação da gravidade da doença hepática e o manejo da infecção (12,13).

A detecção e a quantificação da carga viral do VHC é parte integrante dos esquemas diagnósticos e terapêuticos. O diagnóstico da infecção pelo VHC está bem estabelecida através de testes sorológicos para detecção de anticorpos contra os diferentes conjuntos de proteínas virais durante os vários períodos de pós infecção.

O diagnóstico da HCC envolve a biópsia hepática, além de ensaios sorológicos que detectam anticorpos anti-VHC e testes moleculares que detectam, quantificam e caracterizam o genoma do VHC (14). Atualmente, 6 genótipos e mais de 30 subtipos estão bem caracterizados, com uma diversidade de nucleotídeos de 31-33% entre os genótipos e 20-25% entre os subtipos (15).

Uma vez diagnosticada a HCC, o principal objetivo do seu tratamento é prevenir a morbi-mortalidade relacionada ao dano hepático através de uma resposta virológica sustentada pela eficácia da terapia antiviral.

Desde 2001, o Peg-IFN- α em associação com a RIB tem sido utilizada no tratamento da HCC (16,17) e a partir do consenso francês em 2002 tornou-se a terapia padrão (18), com cerca de 55 a 65% dos indivíduos de todos os genótipos alcançando a cura através de uma resposta virológica sustentada (19,20).

Os estudos demonstram o potencial patogênico do IFN- α para auto-imunidade, embora esteja evidente que fatores genéticos e ambientais também sejam essenciais para o desenvolvimento das doenças auto-imunes. As manifestações extra-hepáticas secundárias ao tratamento da HCC podem ocorrer, em especial as alterações do sistema endócrino, sendo o diabetes melito tipo 2 e as disordens tireoidianas as mais importantes e de maior frequência (21).

INTERFERENTES ENDÓCRINOS

Os IE são compostos naturais ou produtos químicos, sintéticos que podem interferir com a função normal do sistema endócrino através de vias de sinalização com efeitos adversos. Portanto, um IE quando absorvido pelo organismo imitam ou bloqueiam hormônios, interrompendo assim as suas funções normais. Essa interrupção pode ocorrer através de alterações dos níveis hormonais normais, bloqueando ou estimulando a produção de hormônios, ou mudando a forma como os hormônios circulam no organismo, com conseqüente distúrbio metabólico. Assim, do ponto de vista fisiológico, um IE natural ou sintético altera o sistema endócrino e a homeostasia do organismo (5).

A suscetibilidade aos IE pode variar de acordo com os polimorfismos genéticos, e os distúrbios fisiológicos podem ocorrer como resultado à exposição crônica. Além disso, o tempo de latência entre a exposição ao IE e a ocorrência de distúrbios clínicos criam novos desafios quando se tenta estabelecer uma relação com um determinado indivíduo (22).

IFN- α COMO UM INTERFERENTE ENDÓCRINO

O VHC afeta não só o fígado como também, devido ao estado de inflamação clínica ou subclínica persistente, pode está associado a várias manifestações extra-hepáticas, especialmente a disfunção endócrina, decorrente principalmente

de mecanismos imunológicos ou devido, diretamente, ao tratamento com IFN- α (23).

Os interferons são um grupo das proteínas com atividade antiviral, propriedades reguladoras do crescimento e uma ampla variedade de atividades imunomoduladoras. O IFN- α como um IE atua em todo o sistema endócrino através de múltiplos mecanismos de ação, agindo frequentemente como agonista ou antagonista hormonal (24).

Os efeitos do IFN- α como um IE nas diversas glândulas endócrinas são descritos a seguir.

A-Eixo Hipotálamo-Hipófise

•Hipotálamo

O hipotálamo regula a homeostase do organismo, fazendo uma ligação entre o sistema nervoso e o sistema endócrino. Evidências demonstram que o eixo hipotálamo-hipófise (EHH) desempenha um importante papel imunomodulador no curso da infecção viral em função das citocinas pró-inflamatórias circulantes (25). A produção de citocinas locais nestes tecidos podem funcionar de forma parácrina ampliando e mantendo elevada a atividade do EHH durante a HCC (26).

Evidências da associação entre as alterações hipotalâmicas e a infecção pelo VHC estão relacionadas ao tratamento com o IFN- α . Receptores de IFN- α foram identificados por imunohistoquímica na neuro-hipófise e no hipotálamo. Os interferons podem modular diretamente ou através da indução de outras citocinas, a função do EHH-tireóide e do eixo hipotálamo-adrenal (27). O IFN- α leva a uma desregulação no sistema neuroendócrino devido à estimulação de interleucina-1 e seus efeitos indiretos sobre o eixo hipotálamo-adrenal podem ocorrer através da ativação de citocinas endógenas, especialmente a interleucina-6 (IL-6) que, *in vitro*, estimula a liberação do fator de liberação de corticotropina (CRF) no hipotálamo de ratos (28). O aumento sérico da IL-6 *in vivo* se correlaciona positivamente com mudanças do cortisol sérico induzidas pelo IFN- α (29).

O IFN- α pode levar a indução de sintomas depressivos, que é mediado por alterações na rede de citocinas do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (30).

O eixo hipotálamo-hipófise-gonada (EHHG) é fundamental no desenvolvimento e na regulação de vários sistemas, tais como os sistemas reprodutivo e imunológico. No entanto, não se observou qualquer efeito deletério do IFN- α sobre o EHHG antes e após o tratamento da HCC (31,32).

Apesar destes relatos, a disfunção hipotalâmica em portadores de HCC em tratamento com IFN- α , ainda permanece um campo importante para futuras pesquisas.

•Hipófise

A hipófise controla a função da maioria das outras glândulas endócrinas, e as desordens hipofisárias são caracterizadas por excesso ou deficiência de um ou mais dos hormônios produzidos por essa glândula.

O uso do IFN- α tem sido apontado como o desencadeador de doenças hipofisárias. Receptores de citocinas têm sido identificados na hipófise e os estudos indicam que as citocinas podem exercer um efeito direto sobre a hipófise anterior (33).

Evidências demonstram que os IFN- α podem desempenhar um papel de estimulação ou inibição na secreção do hormônio do crescimento (34,35).

Em relação aos andrógenos, pesquisas demonstraram que o tratamento com IFN- α não apresentou alteração nos níveis plasmáticos dos hormônios luteinizante e o folículo estimulante, entretanto, o IFN- α induz uma inexplicável redução aguda dos níveis séricos dos andrógenos e da testosterona livre (36).

Efeitos inibitórios e estimulatórios podem ocorrer sobre os níveis de prolactina (PRL) em indivíduos com infecção pelo VHC. A elevação dos níveis séricos de prolactina (PRL) foi descrita em homens com HCC sem tratamento (37) enquanto que a redução da PRL é demonstrada em mulheres com HCC e microadenoma hipofisário, tratados com IFN- α (38).

Raison e col. avaliaram o impacto do IFN- α sobre a secreção diurna dos hormônios do eixo hipófise-adrenal em pacientes elegíveis para tratamento com IFN- α e RIB para HCC e demonstraram uma significativa redução nos níveis diurnos do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), um aumento das concentrações noturnas de ACTH e cortisol, bem como aumento dos níveis de IL-1, IL-6 e do fator de necrose tumoral- α , o que resultou na ativação direta da secreção de ACTH e na secreção do hormônio hipotalâmico liberador de corticotropina (39).

O uso do IFN- α no tratamento da HCC pode levar a alterações na função tireoidiana, que pode ser sintomática ou subclínica, com consequentes alterações nos níveis de hormônio estimulador da tireóide (TSH), produzido pela hipófise. Raramente o IFN- α induz a produção de anticorpos contra o receptor de TSH, quando excluída autoimunidade tireoidiana anterior (40). Estudos *in vitro* demonstraram que o IFN- α foi capaz de inibir o TSH (41).

O hipopituitarismo secundário a hipofisite foi relatado também durante o tratamento da infecção pelo VHC com IFN- α , porém é uma complicação endócrina rara (42). Fenômeno auto-imune como causa de hipofisite foi proposta e a descontinuação do tratamento com o IFN- α normalizou a função hipofisária (43).

Assim, as recentes pesquisas sugerem que a hipófise é potencialmente um dos sítios primários do sistema neuroendócrino afetado pelo IFN α como um IE.

B-Paratireóide

A glândula paratireóide secreta o paratormônio (PTH), hormônio fundamental para o metabolismo do cálcio e fósforo. Os distúrbios no eixo cálcio-PTH-vitamina D são frequentemente associados às doenças hepáticas crônicas.

Relatos sobre os distúrbios do metabolismo mineral ósseo durante o tratamento com IFN- α são escassos (44). Estudos *in vitro* têm demonstrado que o IFN- α apresenta um efeito inibitório na formação óssea, fato comprovado por *Kusec* e col. que demonstraram a supressão da reabsorção e da remodelação óssea como consequência do tratamento com IFN- α (45).

No tratamento da HCC o uso da RIB podem contribuir para a piora das alterações no metabolismo ósseo (46). Embora o mecanismo deste efeito seja desconhecido, foi postulado que a RIB reduziria a absorção intestinal de cálcio, atuando diretamente nas células da mucosa intestinal ou interferindo na função do túbulo proximal e na produção de calcitriol (47).

Nishida e col. em um discutido estudo, demonstraram melhora da reabsorção óssea e aumento da densidade mineral óssea (DMO) em indivíduos com HCC, especialmente naqueles com menor carga viral. Não se comprovou se estes efeitos seriam dependentes da carga viral ou um resultado inexplicado de uma ação direta de IFN- α na homeostase óssea (48). Da mesma forma, *Gur* e col. sugerem que a terapia com IFN- α em crianças com hepatite crônica pode contribuir indiretamente para prevenir a osteoporose do quadril (49).

A infecção pelo VHC leva a um risco elevado de fraturas ósseas em mulheres na pós-menopausa, fato evidenciado por *Nanda* e col. em um estudo envolvendo 50 mulheres expostas ao VHC genótipo 1b (50).

Apesar destes achados conflitantes entre os diversos estudos, o metabolismo ósseo mineral deve ser cuidadosamente observado durante o tratamento com IFN- α e RIB, para avaliação dos seus possíveis efeitos como IE no metabolismo ósseo.

C-Tireóide

A doença auto-imune tireoidiana é o evento mais comum do sistema endócrino na infecção pelo VHC, que pode levar ao desenvolvimento de hipertireoidismo ou mais comumente hipotireoidismo primário. Esses eventos apresentam uma frequência variável, com apresentações clínicas diversas e tratamentos que incluem IFN- α podem aumentar a incidência

das tireopatias (51,52,53). Estudos têm demonstrado que a frequência da doença clínica tireoidiana em indivíduos com HCC em tratamento com IFN- α varia de 2,5% para 34,3% e até 40% dos pacientes desenvolvem anticorpos anti-tireoidianos no curso dessa terapia (54). A disfunção da tireóide em pacientes tratados com IFN- α ocorre mais frequentemente em mulheres do que em homens (13,0% vs 3,0%) (55), sendo que em até 50% desses indivíduos essa disfunção ocorre por um efeito direto do IFN- α na função das células da tireóide (56).

A positividade de anticorpos anti-tireoidiano resulta da ativação do sistema imune nos indivíduos com infecção pelo VHC (57). Vários outros fatores têm papel importante no desenvolvimento da doença auto-imune tireoidiana na HCC, tais como predisposição genética, tabagismo, ingestão de iodo e outros agentes infecciosos (58).

Uma das manifestações endócrina mais comum na HCC é a tireoidite auto-imune, sendo que a positividade de anticorpos anti-tireoidianos antes do início da terapia é um marcador de risco significativo para o seu desenvolvimento (55). A tireoidite de Hashimoto (TH) manifesta-se mais comumente, enquanto o desenvolvimento da doença de Graves (DG) é menos comum (59).

A TH é uma desordem auto-imune da tireóide, caracterizada pela presença de altas concentrações séricas de anticorpos antitireoidianos, especialmente anticorpo antitireoperoxidase (Anti-TPO), infiltração linfocitária e bócio (60). No curso do tratamento da HCC com IFN- α pode ocorrer uma exacerbação da TH em pacientes com anti-TPO pré-existent, e 15% dos pacientes sem anti-TPO prévio também podem desenvolver TH (61,62). Além disso, a infecção pelo VHC pode ser um fator desencadeante da TH pela liberação de antígenos, pelo mimetismo molecular, pela secreção de citocinas e quimiocinas com a destruição celular ou apoptose (63). O principal efeito do IFN- α sobre o sistema imunológico é o aumento de citotoxicidade celular, muito provavelmente devido a supressão sustentada das células T helper 2 (Th2) e aumento da resposta imune T helper 1 (Th1), considerando-se que as células Th1 predominam na TH (64,65).

O desenvolvimento da DG, como já mencionada anteriormente, é menos frequente durante o tratamento com IFN- α na HCC (59). O diagnóstico da DG induzida pelo IFN- α apresenta as seguintes características laboratoriais: níveis de TSH suprimido, positividade de anticorpos anti-receptor de TSH (TRAb) e anti-TPO, níveis normais ou elevados de T3 e T4 livres, e elevada captação de iodo radioativo à cintilografia da tireóide (66). A resposta imune Th2 provavelmente desempenha um papel importante na patogênese da DG durante o tratamento da HCC com IFN- α (67). A DG tem sido observada também na HCC não tratada, porém os achados laboratoriais são menos definidos (68). A DG na HCC não parece ser específica do tratamento com o IFN- α (69).

A tireoidite destrutiva (TD) é uma disfunção tireoidiana com anticorpos negativos e baixa captação de iodo radioativo pela tireóide à cintilografia (59). A TD é um processo inflamatório auto-limitado, caracterizado por uma fase inicial tireotóxica devido à liberação de hormônios tireoidianos pré-formados, seguida por uma fase de hipotireoidismo e posterior resolução da função tireoidiana em 39% dos casos (70). A patogênese da TD, secundária ao tratamento com IFN- α , é decorrente de uma resposta imune tipo I mediada por células T (71,72). Essa disfunção geralmente ocorre nas primeiras semanas de tratamento e apresenta estreita relação temporal com o aparecimento de anticorpos anti-tireoidianos (65). Após o tratamento com IFN- α aproximadamente 15% desenvolvem TD (73), na maioria das vezes caracterizada por hipertireoidismo transitório seguido por uma longa fase de hipotireoidismo, que pode se tornar permanente em aproximadamente 66% dos casos. (64,74).

Hipotireoidismo é a disfunção tireoidiana mais comum induzida por IFN- α , porém a maioria dos casos reverte após a retirada da droga. Tem sido relatado que o desenvolvimento

de hipotireoidismo no curso do tratamento da HCC com IFN- α ocorre em grande escala na presença de positividade de anticorpos anti-TPO (67). Devido à progressão do processo auto-imune tireoidiano, o hipotireoidismo também pode ocorrer vários anos após o tratamento com IFN- α (75,76).

O câncer de tireóide tem sido relatado em indivíduos com HCC, e a tireoidite auto-imune pode ser um precursor, principalmente no curso do tratamento com IFN- α (77,78,79). *Antonelli* e col. avaliaram a prevalência e as características do câncer de tireóide em indivíduos com HCC comparando duas amostras dessa população com diferentes ingestas de iodo, e verificou uma alta prevalência de carcinoma papilífero em portadores de tireoidite auto-imune (23). A carcinogênese da tireóide associada ao VHC está relacionada como uma complicação da HCC através de mecanismos indiretos do vírus, porém os mecanismos ainda são desconhecidos (80,81,82).

A apresentação clínica e epidemiológica da infecção pelo VHC e da tireoidite induzida pelo IFN- α já são bem caracterizadas. Portanto, dada a elevada frequência de disfunção tireoidiana, é essencial que a equipe de saúde que trata indivíduos portadores do VHC em uso de IFN- α esteja ciente da necessidade de avaliação da função tireoidiana antes e no curso do tratamento da HCC.

D- Pâncreas endócrino

Os indivíduos com HCC desenvolvem diabetes mellitus (DM) com uma frequência muito mais elevada do que a observada na população em geral.

A patogênese do DM tipo 2 na HCC tem sido associada a diversos fatores como: esteatose hepática, aumento da resistência à insulina, VHC genótipos 1 ou 3, IMC elevado e obesidade visceral (83,84,85). Também estão envolvidos no gênese do DM tipo 2 em HCC, o fator de necrose tumoral alfa, a citocina supressora de proteínas de sinalização 1 e 3 e outras adipocitocinas (86). Tem sido citado o efeito citotóxico direto do VHC sobre as células- β das ilhotas pancreáticas (87), além de mecanismos imuno-mediados (88).

O tratamento com IFN- α aumenta a secreção dos hormônios contra-reguladores com diminuição da tolerância à glicose e DM tipo 2 subsequente. Em um recente estudo de coorte, foi avaliada a incidência de DM tipo 2 e alterações glicêmicas nos indivíduos com resposta ao tratamento de HCC com um seguimento médio de 8 anos, sendo observado que o risco cumulativo para o desenvolvimento de DM tipo 2 foi de 16,9% (89).

Tem sido descrito também DM tipo 1 em indivíduos com HCC durante o tratamento com IFN- α , principalmente nos indivíduos imunologicamente e geneticamente predispostos, esse relato é demonstrado em estudos experimentais (90), porém a incidência do DM tipo 1 durante ou após o tratamento com IFN- α é desconhecida.

Vários estudos demonstraram que a terapia com IFN- α apresenta efeitos sobre a auto-imunidade pancreática, com aumento significativo de auto-anticorpos pancreáticos. Além disso, níveis elevados de IFN- α mRNA foram detectados no pâncreas de indivíduos com DM tipo 1 (91,92,93,94). Uma estratégia eficaz para prever o aparecimento do DM tipo 1 associado ao tratamento com IFN- α seria a avaliação de anticorpos anti-GAD e a tipagem HLA antes e durante o tratamento (95).

Portanto, a infecção pelo VHC e DM são doenças que envolvem milhões de pessoas em todo o mundo, sendo que a HCC está intimamente relacionada à resistência à insulina e um elevado risco de DM, além do mais o IFN- α pode funcionar como um IE desenvolvendo DM no curso do seu uso pela indução da apoptose das células- β (96).

E- Adrenal

São raras as alterações das supra-renais como manifestação extra-hepática da HCC durante o tratamento com IFN- α . Entretanto, o IFN- α agindo como IE pode desencadear a doença

de Addison (DA), com hipoadrenalismo subclínico e positividade de anticorpos anti-21-hidroxilase (97,98,99).

O IFN- α , atuando diretamente sobre a glândula adrenal, interfere no eixo hipófise-adrenal devido ao aumento da IL-6 (29,30) e dos níveis de cortisol plasmático (100).

A causa mais comum de DA é a destruição do córtex adrenal por mecanismo auto-imune. O IFN- α , atuando como IE, na DA induz a uma resposta auto-imune, fato relatado por *Oshimoto* e col. em um paciente com DA, cujo quadro clínico se agravou durante o tratamento da HCC com IFN- α . Há relatos também de DA pré-existente em indivíduos com HCC que aumentaram a dependência de corticóides durante o tratamento com IFN- α (97,99).

Tran e col. relataram o primeiro caso de insuficiência adrenal subclínica em indivíduo em tratamento com IFN- α , demonstrando a necessidade da avaliação da glândula supra-renal no curso da terapia da HCC (98).

A prévia positividade de anticorpos anti 21-hidroxilase é um fator preditor de DA, em indivíduos com HCC tratados com IFN- α (101).

O IFN- α como um IE pode induzir a produção de anticorpos anti 21 hidroxilase devendo-se considerar a adrenal como um alvo potencial de auto-imunidade induzida pelo IFN- α .

F- Gônadas

A diminuição da libido e a disfunção erétil tem sido relatados em homens durante o tratamento da HCC com IFN- α e RIB, podendo ser considerado como um potencial efeito colateral da terapia antiviral.

O tratamento com IFN- α na infecção pelo HCV está associado à disfunção gonadal devido aos efeitos diretos do IFN- α sobre as gônadas ou efeitos sobre os centros reguladores hipotalâmicos (102,103,104).

O VHC modula indiretamente o *status* androgênico via aumento da globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG), levando à redução dos de testosterona livre e elevação da SHBG (105). *Danoff* e col. avaliando 112 homens VHC positivo e 239 controles negativos, observaram que a disfunção sexual é altamente prevalente em homens com HCC (106).

Portanto, periodicamente, todos os pacientes em tratamento com INF- α para HCC devem ter monitorados clinicamente sua função sexual, além da avaliação no decorrer do tratamento das concentrações séricas dos hormônios sexuais.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O IFN- α e a RIB são o tratamento padrão para a infecção pelo HCV. Os efeitos do IFN- α sobre o sistema endócrino durante a terapia da hepatite C crônica, como descritos, são frequentemente observados, constituindo assim em um IE.

Nesta revisão foram apresentados detalhes das várias alterações funcionais do sistema endócrino nos indivíduos com HCC, cujas manifestações são o resultado de mecanismos imunológicos e/ou efeitos diretos do IFN- α como IE nos tecidos afetados.

Referências

- Lindenbach, B. D. & Rice, C. M. Flaviviridae: the viruses and their replication. In *Fields Virology*, 4th edn, pp. 991–1041. Edited by D. M. Knipe, P. M. Howley, D. E. Griffin, R. A. Lamb, M. A. Martin, B. Roizman & S. E. Straus. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. 2001.
- World Health Organization website.** Available at: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index3.html>. Accessed January 7, 2011.
- Slama L, Le Camus C, Serfaty L, Pialoux G, Capeau J, Gharakhani S. Metabolic disorders and chronic viral disease: The case of HIV and HCV. *Diabetes Metab.* 2009; 35:1-11.
- Koike K, Moriya K. Metabolic aspects of hepatitis C viral infection: steatohepatitis resembling but distinct from NASH. *J Gastroenterol.* 2005; 40:329–6.

5. Andrade LJ, Atta AM, D'Oliveira Júnior A, Paraná R. Thyroid dysfunction in hepatitis C individuals treated with interferon-alpha and ribavirin - a review. **Braz J Infect Dis.** 2008; 12:144-8.
6. Chan WB, Chow CC, Cockram CS. Interferon alpha treatment and endocrine disease. **J R Soc Med.** 2003; 96:481-5.
7. Cravedi JP, Zalko D, Savouret JF, Menuet A, Jégou B. The concept of endocrine disruption and human health. **Med Sci (Paris).** 2007; 23:198-204.
8. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, et al. The prevalence of hepatitis C infection in the United States, 1988 through 1994. **N Engl J Med.** 1999; 341:556-62.
9. WHO. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO consultant organized in collaboration with the viral hepatitis prevention board, Antwerp, Belgium. **J Viral Hepat.** 1999; 6:35-47.
10. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. **Lancet Infect Dis.** 2005; 5:558-67.
11. Choo QL, Kou G, Weiner AJ, Overby LR, Bladley DW, Houghton M. Isolation of cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science.** 1989; 244:359-62.
12. Thomas DL, Seeff LB. Natural history of hepatitis C. **Clin Liver Dis.** 2005; 9:383-98.
13. Lok ASF, Gunaratnam NT. Diagnosis of Hepatitis C. **Hepatology.** 1997; 26 (Suppl 1):48S-56S.
14. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. **Science.** 1989; 244:362-4.
15. Gretch DR. Diagnostic tests for hepatitis C. **Hepatology.** 1997; 26(3 Suppl 1):43S-47S.
16. Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deléage G, Enomoto N, Feinstone S, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. **Hepatology.** 2005; 42:962-73.
17. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. **Lancet.** 2001;358:958-65.
18. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. **N Engl J Med.** 2002;347:975-82.
19. Consensus conference. Treatment of hepatitis C. **Gastroenterol Clin Biol.** 2002; 26 Spec No 2:B303-B320.
20. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. **Hepatology.** 2009; 49:1335-74.
21. Kagawa T, Keeffe EB. Long-term effects of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. **Hepat Res Treat.** 2010; 2010:562578.
22. Thornton JW. Evolution of vertebrate steroid receptors from an ancestral estrogen receptor by ligand exploitation and serial genome expansions. **Proc Natl Acad Sci USA.** 2001; 98:5671-6.
23. Antonelli A, Ferri C, Galeazzi M, Giannitti C, Manno D, Mieli-Vergani G, et al. HCV infection: pathogenesis, clinical manifestations and therapy. **Clin Exp Rheumatol.** 2008; 26(1 Suppl 48):S39-47.
24. Jameson JL. **Principles of Endocrinology.** In: Jameson JL. Harrison's endocrinology 16th ed: New York: McGraw Hill; 2006. p. 1-15.
25. Antonelli A, Ferri C, Ferrari SM, Colaci M, Fallahi P. Immunopathogenesis of HCV-related endocrine manifestations in chronic hepatitis and mixed cryoglobulinemia. **Autoimmun Rev.** 2008; 8:18-23.
26. Bailey M, Engler H, Hunziker J, Sheridan JF. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Viral Infection. **Viral Immunology.** 2003; 16: 141-57.
27. Silverman MN, Pearce BD, Miller AH. Cytokines and HPA axis regulation, pp. 85-122. In: Z. Kronfol (ed.), **Cytokines and Mental Health.** Kluwer Academic Publishers, Norwell, MA. 2003.
28. Borden EC, Parkinson D. Interferons: Effectiveness, Toxicities, and Costs. **Ann Intern Med.** 1996; 125:614-6.
29. Shimizu H, Ohtani K, Sato N, Nagamine T, Mori M. Increase in serum interleukin-6, plasma ACTH and serum cortisol levels after systemic interferon-administration. **Endocr J.** 1995; 42:551-6.
30. Wichers MC, Kenis G, Koek GH, Robaey G, Nicolson NA, Maes M. Interferon-alpha-induced depressive symptoms are related to changes in the cytokine network but not to cortisol. **J Psychosom Res.** 2007; 62:207-14.
31. Gursoy S, Baskol M, Ozbakir O, Guven K, Kelestimur F, Yucesoy M. Hypothalamo-pituitary gonadal axis in men with chronic hepatitis. **Hepatogastroenterology.** 2004; 51:787-90.
32. Kaupila M, Koskinen P, Remes K, Viikari J, Irjala K. Hypothalamic-pituitary axis remains intact after interferon-alpha treatment in hematologic diseases. **J Interferon Cytokine Res.** 1997; 17:543-50.
33. Turnbull AV, Smith GW, Lee S, Vale WW, Lee KF, Rivier C. CRF type I receptor-deficient mice exhibit a pronounced pituitary-adrenal response to local inflammation. **Endocrinology.** 1999; 140:1013-7.
34. Yamaguchi M, Koike K, Matsuzaki N, Yoshimoto Y, Taniguchi T, Miyake A, et al. The interferon family stimulates the secretions of prolactin and interleukin-6 by the pituitary gland in vitro. **J Endocrinol Invest.** 1991; 14:457-61.
35. Hofland LJ, de Herder WW, Waaijers M, Zuijderwijk J, Uitterlinden P, van Koetsveld PM, et al. Interferon-2a Is a Potent Inhibitor of Hormone Secretion by Cultured Human Pituitary Adenomas. **J Clin Endocrinol Metab.** 1999; 84:3336-43.
36. Corssmit EP, Ender E, Sauerwein HP, Romijn JA. Acute effects of interferon-alpha administration on testosterone concentrations in healthy men. **Eur J Endocrinol.** 2000; 143:371-4.
37. Kiciak S, Fota-Markowska H, Borowicz I, Modrzewska R, Przybyla A. Prolactin concentration in the serum of male patients with chronic hepatitis C. **Ann Univ Mariae Curie Sklodowska. [Med]** 2002; 57:210-6.
38. Zennaro R, Petracca EG, Paolini R, Ramazzina E. Normalization of the prolactin values during alfa-interferon therapy: the considerations with a female patient with anti-HCV-positive chronic hepatitis and prolactin-secreting hypophyseal microadenoma. **Clin Ter.** 1996; 147:169-71.
39. Raison CL, Borisov AS, Woolwine BJ, Massung B, Vogt G, Miller AH. Interferon-alpha effects on diurnal hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: relationship with proinflammatory cytokines and behavior. **Mol Psychiatry.** 2010;15:535-47.
40. Wada M, Miyoshi T, Fujimoto M, Kamimoto H, Kinugasa A, Sawada K, et al. Serum levels of thyroid-stimulating hormone receptor antibodies during IFN-alpha2a treatment of chronic hepatitis C. **J Interferon Cytokine Res.** 1999; 19:85-8.
41. Yamazaki K, Kanaji Y, Shizume K, Yamakawa Y, Demura H, Kanaji Y, et al. Reversible inhibition by interferons alpha and beta of 125I incorporation and thyroid hormone release by human thyroid follicles in vitro. **J Clin Endocrinol Metab.** 1993; 77:1439-41.
42. Concha LB, Carlson HE, Heimann A, Lake-Bakaar GV, Paal AF. Interferon induced hypopituitarism. **Am J Med.** 2003; 114:161-3.
43. Sakane N, Yoshida T, Yoshioka K, Umekawa T, Kondo M, Shimatsu A. Reversible hypopituitarism after interferon alfa therapy [letter]. **Lancet.** 1995; 345:1305.
44. Goodman GR, Dissanayake IR, Gorodetsky E, Zhou H, Ma YF, Jee WS, et al. Interferon-alpha, unlike interferon-gamma, does not cause bone loss in the rat. **Bone.** 1999; 25:459-63.
45. Kusec R, Kusec V, Gisslinger B, Woloszczuk W, Gisslinger H. Bone metabolism during interferon-alpha treatment of essential thrombocythemia. **Wien Klin Wochenschr.** 2004; 116:37-41.
46. Solis-Herruzo JA, Castellano G, Fernández I, Muñoz R, Hawkins F. Decreased bone mineral density after therapy with alpha interferon in combination with ribavirin for chronic hepatitis C. **J Hepatol.** 2000; 33:812-7.
47. Framarin L, Avataneo T, Salzedo E, Badalamenti S, Tappero G, Rosina F. Vertebral osteopenia due to bone marrow hyperplasia during interferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. **Dig Liver Dis.** 2003; 35:732-4.
48. Nishida N, Komatsu Y, Komeda T, Fukuda Y. Interferon-alpha improves bone resorption and osteopenia in patients with chronic hepatitis C. **Hepatol Res.** 2006; 34:222-7.
49. Gur A, Dikici B, Nas K, Bosnak M, Haspolat K, Sarac AJ. Bone mineral density and cytokine levels during interferon therapy in children with chronic hepatitis B: does interferon therapy prevent from osteoporosis? **BMC Gastroenterol.** 2005; 19:5-30.
50. Nanda KS, Ryan EJ, McKenna M, et al. Chronic hepatitis C virus (HCV) infection in a cohort of postmenopausal Irish women contributes to the development of bone fractures. **Digestive Disease Week (DDW).** 2008. San Diego, CA. May 17-22, 2008. Abstract W1021.
51. Tran HA. Hepatitis C Infection, Treatment Regimens, and Thyroid Function Abnormalities. **Endocrinologist.** 2007; 17:231-5.
52. Lisker-Melman M, Di Bisceglie AM, Usala SJ, Weintraub B, Murray LM, Hoofnagle JH. Development of thyroid disease during therapy of chronic viral hepatitis with interferon alfa. **Gastroenterology.** 1992; 102:2155-60.
53. Morisco F, Mazziotti G, Rotondi M, Tuccillo C, Iasevoli P, Del

- Buono A, et al. Interferon-related thyroid autoimmunity and long-term clinical outcome of chronic hepatitis C. **Dig Liver Dis.** 2001; 33:247-53.
54. Preziati D, La Rosa L, Covini G, Marcelli R, Rescalli S, Persani L, et al. Autoimmunity and thyroid function in patients with chronic active hepatitis with recombinant interferon alpha-2a. **Eur J Endocrinol.** 1995; 132:587-93.
55. Koh LK, Greenspan FS, Yeo PP. Interferon-alpha induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and a review of the literature. **Thyroid.** 1997; 7:891-6.
56. Monzani F, Caraccio N, Dardano A, Ferrannini E. Thyroid autoimmunity and dysfunction associated with type I interferon therapy. **Clin Exp Med.** 2004; 3:199-210.
57. Paziienza V, Clément S, Pugnale P, Conzelman S, Foti M, Mangia A, et al. The hepatitis C virus core protein of genotypes 3a and 1b downregulates insulin receptor substrate 1 through genotype-specific mechanisms. **Hepatology.** 2007; 45:1164-71.
58. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Ferrari SM, Ghinoli A, Rotondi M, et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C virus infection. **Thyroid.** 2006; 16:563-72.
59. Wong V, Fu AX, George J, Cheung NW. Thyrotoxicosis induced by alpha-interferon therapy in chronic viral hepatitis. **Clin Endocrinol (Oxf).** 2002; 56:793-8.
60. Weetman AP. **Chronic autoimmune thyroiditis.** In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's The thyroid*, pp. 721-732. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2000.
61. Mazziotti G, Sorvillo F, Stornaiuolo G, Rotondi M, Morisco F, Ruberto M, et al. Temporal relationship between the appearance of thyroid autoantibodies and development of destructive thyroiditis in patients undergoing treatment with two different type-1 interferons for HCV-related chronic hepatitis: a prospective study. **J Endocrinol Invest.** 2002; 25:624-30.
62. Marazuela M, García-Buey L, González-Fernández B, García-Monzón C, Arranz A, Borque MJ, et al. Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon-therapy. **Clin Endocrinol (Oxf).** 1996; 44:635-42.
63. Misaki T, Iida Y, Kasagi K, Konishi J. Seasonal variation in relapse rate of graves' disease after thionamide drug treatment. **Endocr J.** 2003; 50:669-72.
64. Vertuani S, Bazzaro M, Gualandi G, Micheletti F, Marastoni M, Fortini C, et al. Effect of interferon-therapy on epitome-specific cytotoxic T lymphocyte responses in hepatitis C virus-infected individuals. **Eur J Immunol.** 2002; 32:144-54.
65. Grubeck-Loebenstein B, Buchan G, Chantry D, Kassal H, Londei M, Pirich K, et al. Analysis of intrathyroidal cytokine production in thyroid autoimmune disease: thyroid follicular cells produce interleukin-1 alpha and interleukin-6. **Clin Exp Immunol.** 1989; 77:324-30.
66. Davies TF, Ando T, Lin RY, Tomer Y, Latif R. Thyrotropin receptor-associated diseases: from adenomata to Graves disease. **J Clin Invest.** 2005; 115:1972-83.
67. Carella C, Mazziotti G, Amato G, Braverman LE, Roti E. Clinical review 169: interferon-alpha-related thyroid disease: pathophysiological, epidemiological, and clinical aspects. **J Clin Endocrinol Metab.** 2004; 89:3656-61.
68. Minelli R, Coiro V, Valli MA, Finardi L, Di Seclì C, Bertoni R, et al. Graves' disease in interferon-alpha- and un patients with chronic hepatitis C virus infection. **J Investig Med.** 2005; 53:26-30.
69. Iitaka M, Morgenthaler NG, Momotani N, Nagata A, Ishikawa N, Ito K, et al. Stimulation of thyroid-stimulating hormone (TSH) receptor antibody production following painless thyroiditis. **Clin Endocrinol (Oxf).** 2004; 60:49-53.
70. Tomer Y, Menconi F. Interferon induced thyroiditis. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.** 2009 Dec;23(6):703-12.
71. Mazziotti G, Sorvillo F, Piscopo M, Morisco F, Cioffi M, Stornaiuolo G, et al. Innate and acquired immune system in patients developing interferon-alpha-related autoimmune thyroiditis: a prospective study. **J Clin Endocrinol Metab.** 2005; 90:4138-44.
72. Chiovato L, Bassi P, Santini F, Mammoli C, Lapi P, Carayon P, et al. Antibodies producing complement-mediated thyroid cytotoxicity in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis. **J Clin Endocrinol Metab.** 1993; 77:1700-5.
73. Amenomori M, Mori T, Fukuda Y, Sugawa H, Nishida N, Furukawa M, et al. Incidence and characteristics of thyroid dysfunction following interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. **Intern Med.** 1998; 37:246-52.
74. Bohbot NL, Young J, Orgiazzi J, Buffet C, François M, Bernard-Chabert B, et al. Interferon-a-induced hyperthyroidism: a three-stage evolution from silent thyroiditis towards Graves' disease. **Eur J Endocrinol.** 2006; 154:367-72.
75. Carella C, Mazziotti G, Morisco F, Manganello G, Rotondi M, Tuccillo C, et al. Long-term outcome of interferon-induced thyroid autoimmunity and prognostic influence of thyroid autoantibody pattern at the end of treatment. **J Clin Endocrinol Metab.** 2001; 86:1925-9.
76. Okanoue T, Sakamoto S, Itoh Y, Minami M, Yasui K, Sakamoto M, et al. Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. **J Hepatol.** 1996; 25:283-91.
77. Montella M, Crispo A, Pezzullo L, Izzo F, Fabbrocini G, Ronga D, et al. Is hepatitis C virus infection associated with thyroid cancer? a case-control study. **Int J Cancer.** 2000; 87:611-2.
78. Huang MJ, Tsai SL, Huang BY, Sheen IS, Yeh CT, Liaw YF. Prevalence and significance of thyroid autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: a prospective controlled study. **Clin Endocrinol (Oxf).** 1999; 50:503-9.
79. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P. Thyroid cancer in patients with hepatitis C infection [letter]. **JAMA.** 1999; 281:1588.
80. Ferri C, La Civita L, Zignego AL, Passero G. Hepatitis-C-virus infection and cancer. **Int J Cancer.** 1997 71: 1113-5.
81. Mori Y, Moriishi K, Matsuura Y. Hepatitis C virus core protein: its coordinate roles with PA28y in metabolic abnormality and carcinogenicity in the liver. **Int J Biochem Cell Biol.** 2008; 40:1437-42.
82. Okayasu I, Fujiwara M, Hara Y, Tanaka Y, Rose NR. Association of chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid papillary carcinoma: a study of surgical cases among Japanese, and white and African Americans. **Cancer.** 1995; 76:2312-8.
83. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. **Hepatology.** 2001; 33:1358-64.
84. Cammà C, Bruno S, Di Marco V, Di Bona D, Rumi M, Vinci M, et al. Insulin resistance is associated with steatosis in nondiabetic patients with genotype 1 chronic hepatitis C. **Hepatology.** 2006; 43:64-71.
85. Rubbia-Brandt L, Quadri R, Abid K, Giostra E, Malé PJ, Mentha G, et al. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. **J Hepatol.** 2000; 33:106-15.
86. Harrison SA. Insulin resistance among patients with chronic hepatitis C: etiology and impact on treatment. **Clin Gastroenterol Hepatol.** 2008; 6:864-76.
87. Masini M, Campani D, Boggi U, Menicagli M, Funel N, Pollera M, et al. Hepatitis C virus infection and human pancreatic beta-cell dysfunction. **Diabetes Care.** 2005; 28:940-1.
88. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, et al. Type 2 diabetes in hepatitis C-related mixed cryoglobulinaemia patients. **Rheumatology (Oxford).** 2004; 43:238-40.
89. Giordanino C, Bugianesi E, Smedile A, Ciancio A, Abate ML, Olivero A, et al. Incidence of type 2 diabetes mellitus and glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis C infection by response to treatment: results of a cohort study. **Am J Gastroenterol.** 2008; 103:2481-7.
90. Stewart TA, Hultgreen B, Huang X, Pitts-Meek S, Hully J. Induction of type 1 diabetes by interferon-a in transgenic mice. **Science.** 1993; 260: 1492-6.
91. Fabris P, Betterle C, Floreani A, Greggio NA, de Lazzari F, Naccarato R, et al. Development of type 1 diabetes mellitus during interferon alpha therapy for chronic HCV hepatitis. **Lancet.** 1992; 340:548.
92. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Pampana A, Ferrari SM, Goglia F, et al. Hepatitis C virus infection: evidence for an association with type 2 diabetes. **Diabetes Care.** 2005; 28:2548-50.
93. Huang X, Yuang J, Goddard A, Foulis A, James RF, Lernmark A, et al. Interferon expression in the pancreases of patients with type 1 diabetes. **Diabetes.** 1995; 44:658-64.
94. Li Q, Xu B, Michie SA, Rubins KH, Schreiber RD, McDevitt HO. Interferon-alpha initiates type 1 diabetes in nonobese diabetic mice. **Proc Natl Acad Sci USA.** 2008; 105:12439-44.
95. Muraishi K, Sasaki Y, Kato T, Inada C, Tajiri Y, Yamada K. Classification and characteristics of interferon-related diabetes mellitus in Japan. **Hepatol Res.** 2011; 41:184-8.
96. Thomas HE, Graham KL, Angstedt E, McKenzie MD, Dudek NL, Kay TW. Interferon signalling in pancreatic beta cells. **Front Bios-**

- ci. 2009; 14:644-56.
97. Oshimoto K, Shimizu H, Sato N, Mori M. A case of Addison's disease which became worse during interferon therapy: insulin secretion under hyposmolarity. **Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi**. 1994; 70:511-6.
98. Tran HA, Song S, Lojewski RJ, Reeves GE. Exacerbation of hepatitis C induced subclinical hypoadrenalism by Interferon-alpha-2beta: A case report. **Cases J**. 2008; 1:157.
99. Wesche B, Jaeckel E, Trautwein C, Wedemeyer H, Falorni A, Frank H, et al. Induction of autoantibodies to the adrenal cortex and pancreatic islet cells by interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. **Gut**. 2001; 48:378-83.
100. Ohno Y, Fujimoto M, Nishimura A, Aoki N. Change of peripheral levels of pituitary hormones and cytokines after injection of interferon (IFN)-beta in patients with chronic hepatitis C. **J Clin Endocrinol Metab**. 1998; 83:3681-7.
101. Menzies R, Phelps C, Wiranowska M, Oliver J, Chen L, Horvath E, et al. The effect of interferon- alpha on the pituitary-adrenal axis. **J Interferon Cytokin Res**. 1996; 16:619-29.
102. Kraus MR, Schäfer A, Bentink T, Scheurlen M, Weissbrich B, Al-Taie O, Seufert J. Sexual dysfunction in males with chronic hepatitis C and antiviral therapy: interferon-induced functional androgen deficiency or depression? **J Endocrinol**. 2005; 185:345-52.
103. Montor JM, Mendoza ME & Romano MC. Effect of human and murine interferon-alpha on steroid production by rat ovarian cells. **Life Sciences**. 1998; 62:1733-44.
104. Orava M. Comparison of the inhibitory effects of interferon- α and γ on testosterone production in the porcine Leydig cell culture. **J Interferon Res**. 1989; 9:135-41.
105. Nguyen HV, Mollison LC, Taylor TW, Chubb SA, Yeap BB. Chronic hepatitis C infection and sex hormone levels: effect of disease severity and recombinant interferon-alpha therapy. **Intern Med J**. 2006; 36:362-6.
106. Danoff A, Khan O, Wan DW, Hurst L, Cohen D, Tenner CT, et al. Sexual dysfunction is highly prevalent among men with chronic hepatitis C virus infection and negatively impacts health-related quality of life. **Am J Gastroenterol**. 2006; 101:1235-43.

Conflito de interesse: nenhum

Recebido em: 02-03-2011

Revisado em: 16-03-2011

Aceito em: 30-03-2011

Endereço para Correspondência:

Luis Jesuino de Oliveira Andrade.

Rua Nações Unidas, 511 – Centro.

CEP: 45.600-673 Itabuna – Bahia – Brasil.

CONTRIBUIÇÃO ORIGINAL

O PAPEL DO TECIDO ADIPOSEO E CITOCINAS NA MANUTENÇÃO DA SENSIBILIDADE À INSULINA E DO PESO CORPORAL

THE ROLE OF ADIPOSE TISSUE AND CYTOKINES ON THE MAINTENANCE OF INSULIN SENSITIVITY AND BODY WEIGHT

JOÃO PAULO GABRIEL CAMPOREZ¹
ROGÉRIO ANTÔNIO LAURATO SERTIÉ¹
SANDRA ANDREOTTI¹
TANIA MARIA DE ANDRADE RODRIGUES²
MÁRCIO ROBERTO VIANA DOS SANTOS³
CARLA ROBERTA DE OLIVEIRA CARVALHO¹
FÁBIO BESSA LIMA¹
ANDERSON CARLOS MARÇAL²

Descritores: Tecido adiposo, Citocina, Inflamação, Obesidade, *Diabetes mellitus*
Key Words: Adipose tissue, Cytokine, Inflammation, Obesity, *Diabetes mellitus*

Resumo

O estudo sistematizado sobre a morfologia e a função do tecido adiposo (TA) é cada vez mais crescente na comunidade científica. Além das funções já conhecidas como isolante térmico, proteção contra choques mecânicos e reservas energéticas na forma de triacilgliceróis, o TA adquiriu, mais recentemente, o *status* de órgão endócrino, devido à sua capacidade de produzir e secretar moléculas biologicamente ativas, denominadas citocinas ou adipocinas. Dentre essas moléculas podemos citar a leptina (Lep), também conhecida como hormônio anti-obesidade e que possui ação anorexígena no SNC; o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), cuja expressão gênica e protéica encontram-se aumentadas nos mais diversos modelos experimentais de obesidade; a Interleucina-6 (IL-6), que em humanos promove o aumento da captação total de glicose corporal; a resistina, que entre as proteínas envolvidas na indução da obesidade, resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2 (DM2), parece desempenhar um efeito preponderante; e a adiponectina, que entre as citocinas, é a que apresenta uma forte ação cardioprotetora. O tecido adiposo um dos órgãos mais importantes na regulação do peso corporal e na manutenção do balanço energético. É importante, portanto a compreensão das ações fisiológicas das citocinas produzidas por este tecido, uma vez que estas moléculas podem participar de forma dinâmica no desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2 e na instalação da obesidade. **Endocrinol diabetes clin exp 2011; 1282-1289.**

Abstract

The morphological and functional study of adipose tissue (AT) is increasingly growing in the scientific community. Besides the functions already known such as thermal and mechanical shock protection and energy reserves in the form of triacylglycerols, AT acquired more recently, the status of an endocrine organ due to its ability to produce and secrete biologically active molecules, known as cytokines or adipokines. Among these molecules there are Leptin (Lep), also known as anti-obesity hormone and with anorectic action in the CNS; Tumor necrosis factor- α (TNF- α), whose gene and protein expression are increased in several experimental models of obesity; Interleukin-6 (IL-6), that in humans promotes increased whole-body glucose uptake; Resistin, which among proteins involved in the induction of obesity, insulin resistance and type 2 diabetes, seems to

play a predominant effect; and adiponectin, that among the cytokines, has a strong cardioprotective action. As the adipose tissue is one of the most important tissue in regulating body weight and maintenance of energy balance. It is also important to understand the physiological actions of cytokines produced by this tissue, since these molecules can act dynamically in the development of type 2 diabetes and obesity. **Endocrinol diabetes clin exp 2011; 1282-1289.**

INTRODUÇÃO

A obesidade é considerada mundialmente como um dos principais distúrbios metabólicos da humanidade. Trata-se de uma doença multifatorial que está associada ao aumento da ingestão alimentar, sedentarismo, fatores culturais e genéticos. A obesidade apresenta uma característica importante, o excesso de peso corporal devido ao elevado acúmulo de gordura e aumento da quantidade de tecido adiposo (TA) distribuído por distintas partes do corpo humano. O índice de massa corporal (IMC), que utiliza a razão entre o peso corporal em quilograma dividido pela altura do indivíduo em metros elevado ao quadrado ($[\text{kg}/(\text{m}^2)]$), é um bom fator de determinação do grau de obesidade e do "status" energético do indivíduo. Pessoas com IMC entre 25 e 29,9 apresentam excesso de peso, enquanto que indivíduos com IMC acima de 30 são classificados como obesos (1).

Os EUA é um dos principais países acometido por esta moléstia de caráter epidêmico. Em 2003, foi constatado que havia cerca de 24.5% da população classificada como obesa (IMC > 30), com taxas crescentes em 48 dos 50 estados americanos. Estimativas sugerem que aproximadamente 200 milhões de pessoas estariam com sobrepeso ($25 \leq \text{IMC} \leq 30$) em 2012 (2).

No entanto, a prerrogativa de ser uma sociedade obesa não pertence apenas aos norte-americanos. Outras sociedades também evoluíram em magnitude e proporções semelhantes, incluindo nesta lista o Brasil, onde em 2003 o excesso de peso afetava mais de 40% dos homens e mulheres, sendo que a obesidade efetiva afetava 9% dos homens e 13% das mulheres adultas do país. A frequência do excesso de peso na população brasileira supera em oito vezes o déficit de peso entre as mulheres e em quinze vezes o da população masculina. Em um universo de 95,5 milhões de pessoas de 20 anos ou mais de idade, há 3,8 milhões de pessoas (4,0%) com déficit de peso e 38,8 milhões (40,6%) com excesso de peso, das quais 10,5 milhões são consideradas obesas. Esse padrão se reproduz, com poucas

¹Departamento de Fisiologia e Biofísica, Instituto de Ciências Biomédicas I, Universidade de São Paulo, São Paulo.

²Departamento de Morfologia, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, Sergipe.

³Departamento de Fisiologia, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, Sergipe.

E-mail: acmarcal@yahoo.com.br

variações, na maioria dos grupos populacionais analisados no país. Esses resultados fazem parte da 2ª etapa da Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003 do IBGE, cujos capítulos sobre a composição da dieta alimentar e do estado nutricional foram feitos em parceria com o Ministério da Saúde (3).

DM2 é outra patologia com características epidêmicas que atualmente acomete cerca de 140 milhões de pessoas em todo o mundo, e estima-se que poderá alcançar 300 milhões de pessoas no ano de 2025 (4,5,6). *Cefalu* et al demonstraram que tanto em homens quanto em mulheres, entre 23 e 83 anos de idade, a gordura intra-abdominal correlacionou-se negativamente com a sensibilidade à insulina e a tolerância à glicose (7). Além disso, a obesidade induzida por um consumo excessivo de gordura (dieta hiperlipídica), também é capaz de induzir resistência à insulina em modelos experimentais (8,9). Além dos tecidos clássicos da ação da insulina (fígado, músculo e tecido adiposo), também é possível observar alterações na sinalização da insulina em outros tecidos como aorta e ovários (10,11).

O tecido adiposo é considerado um órgão endócrino que está diretamente relacionado ao crescente aumento da prevalência de obesidade observado nas últimas décadas. O objetivo desse trabalho foi revisar os efeitos de proteínas secretadas por este tecido, as denominadas adipocinas ou citocinas pró-inflamatórias, no desenvolvimento e manutenção da resistência à insulina.

TECIDO ADIPOSEO E CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS

O tecido adiposo é composto principalmente por adipócitos, além de células endoteliais, do sistema imune e conjuntivo. Existem dois tipos de tecido adiposo: o tecido adiposo marrom (TAM) e o tecido adiposo branco (TAB). A principal função do TAM é a dissipação de energia e produção de calor, o que é realizado através da proteína desacopladora 1 (UCP-1) localizada nas mitocôndrias, este tipo de tecido adiposo é observado apenas em pequenas quantidades em humanos adultos (12). Por outro lado, uma das principais funções do TAB é o estoque de energia na forma de triglicerídeos. Além disso, o TAB deixou de ser um mero reservatório de energia, pois foi constatado que este tecido também pode produzir e secretar moléculas chamadas de adipocinas ou citocinas pró-inflamatórias, caracterizando-o como um órgão endócrino (12).

A resistência à insulina associada à obesidade é mais evidente com a obesidade abdominal. Esse tecido é mais propenso à lipólise quando estimulado por catecolaminas do que o TAB femural ou localizado nos glúteos. Esse fator leva a uma liberação exacerbada de ácidos graxos livres (AGL) no sistema portal, culminando com uma resistência hepática à insulina associada ao aumento na produção hepática de glicose (4). Esse processo também leva a resistência à insulina no músculo esquelético, no qual foi evidenciado uma reduzida captação e oxidação da glicose (Figura 1).

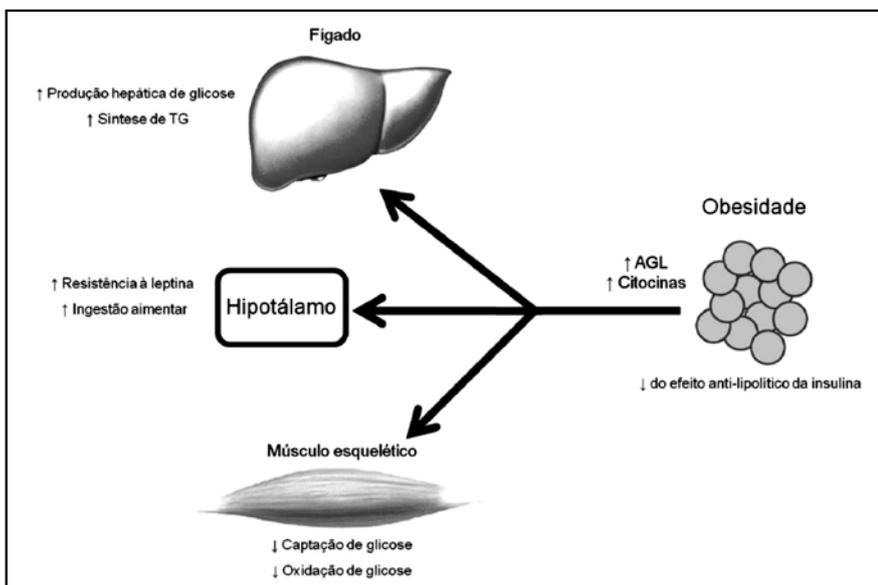
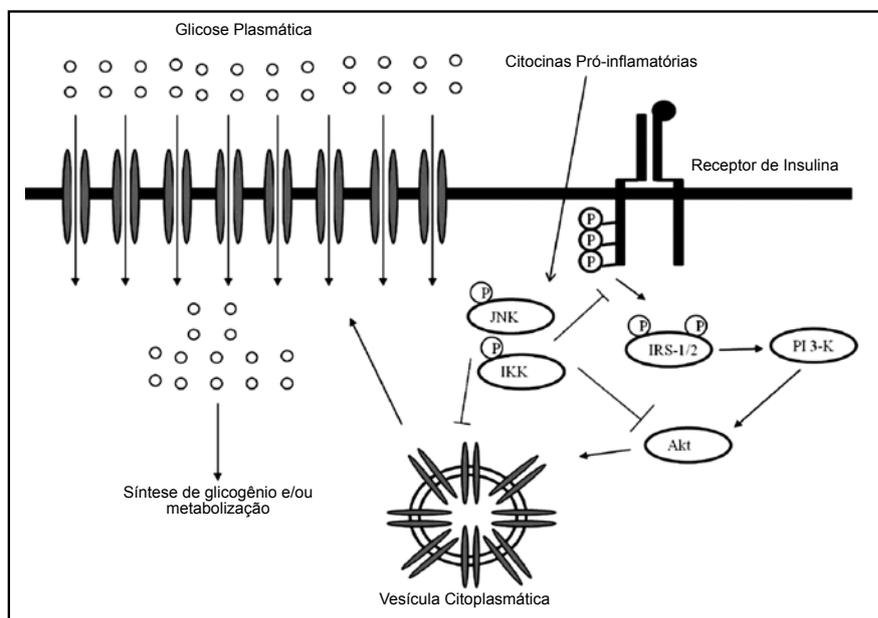


Figura 1 – Esquema ilustrativo dos efeitos prejudiciais do aumento do tecido adiposo sobre o metabolismo glicêmico e ação da insulina no fígado, músculo esquelético, hipotálamo e tecido adiposo. Adaptado de Kopelman (4).

Figura 2– Esquema Ilustrativo da via de sinalização da insulina e efeitos do aumento de citocinas pró-inflamatórias. Adaptado de Camporez e colaboradores (6).



Camundongos ou ratos alimentados com dieta rica em gorduras ou “dieta de cafeteria” apresentam redução da fosforilação dos substratos do receptor para insulina (também denominados IRS-1 e 2) e da proteína serina/treonina cinase B (PKB também conhecida como AKT) além da menor associação dos IRS-1 e 2 com a fosfatidilinositol 3-cinase (PI3-K) no fígado, músculo esquelético e hipotálamo (8,9,14,15,16). A redução da sinalização da insulina observada nesses estudos foi associada a um aumento da fosforilação de proteínas envolvidas em vias pró-inflamatórias como a “Jun N-terminal quinase C” (JNK) e pelo complexo de proteínas cinases (IKK) (Figura 2), mediada pela ação de citocinas inflamatórias, entre elas, o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), a interleucina-1 β (IL-1 β) e a interleucina-6 (IL-6) (8,9,14,15,16).

Portanto, o aumento das citocinas pró-inflamatórias, observado principalmente com o aumento do TAB visceral, tem sido correlacionado com a resistência à insulina. De fato, existem inúmeros trabalhos demonstrando um papel crucial de algumas citocinas que, ao ativar vias pró-inflamatórias em células alvo da insulina, conduzem ao desenvolvimento da resistência periférica à insulina associada à obesidade, e consequentemente aumento do risco de DM2 (8,9,14,15,16).

As citocinas desencadeiam atividades intracelulares quando interagem com receptores transmembrana específicos, os quais são classificados de acordo com as homologias estruturais no seu domínio de ligação. Podemos agrupá-los em 5 famílias de receptores (6,8,12,13):

1) Receptores de citocina do tipo I – também classificados como receptores de hemopoetina. Contêm uma ou mais cópias de um domínio com dois pares conservados de resíduos de cisteína e uma sequência triptofano-serina-X-triptofano-serina (wsXws) próxima da membrana, onde X corresponde a um aminoácido qualquer. Estes receptores interagem com citocinas que se dobram em quatro filamentos alfa-hélices. O efeito intracelular dessas interações consiste na ativação de uma cascata de sinalização cujas enzimas do tipo tirosina cinases fazem parte, como as JAKs (Janus quinases), que por sua vez ativam outra família de proteínas intracelulares, as STATs (*Signal transducers and activators of transcription*), propagando, desta forma, o sinal intracelular do hormônio.

2) Receptores do tipo II – contêm domínios extracelulares com cisteínas conservadas, mas não apresentam a sequência wsXws como os receptores de citocina do tipo I. Estes receptores apresentam uma única cadeia polipeptídica de acoplamento ao ligante e uma sequência intracelular transdutora de sinal. O efeito celular dos receptores tipo II ocorre, assim como nos receptores do tipo I, por ativação da via JAK/STAT.

3) Receptores da superfamília das imunoglobulinas – apresentam domínio extracelular similar ao de imunoglobulinas.

4) Receptores do TNF – apresentam domínio extracelular rico em resíduos de cisteína. São responsáveis por ativar proteínas intracelulares associadas que induzem apoptose e/ou estimulam a expressão de genes específicos. Entre as proteínas intracelulares ativadas está a proteína Fas que dispara o processo de morte celular por apoptose.

5) Receptores com 7 segmentos transmembrânicos alfa-helicoidais caracterizam-se por apresentarem várias cadeias polipeptídicas que atravessam a membrana de um lado a outro atuando acoplados à proteína G.

Caracterização dos “VILÕES” moleculares que contribuem para os eventos pró-inflamatórios (Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α), interleucina-6 e resistina)

Fator de Necrose Tumoral – α (TNF- α)

O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) foi descrito inicialmente durante avaliação de soro de animais que apresentavam caquexia induzida por endotoxina, também foi evidenciado nestes animais a inibição da lipogênese em adipócitos. O

TNF- α é uma citocina produzida principalmente por macrófagos ativados em resposta a estímulo de invasão, apesar de poder ser produzido e secretado por outras células como músculo esquelético e adipócitos (12). De fato, o número de macrófagos aumenta consideravelmente no tecido adiposo de obesos, onde aparentemente eles apresentam o papel de fagocitar os adipócitos mortos (12).

O TNF- α é uma proteína produzida na forma de um pró-hormônio com 26 kDa que, após ser sintetizado, sofre uma modificação pós-transcricional convertendo-se em um peptídeo de 17 kDa, sendo esta a forma solúvel (considerada a forma ativa do hormônio, sendo a ela creditados os efeitos biológicos). Esta fração do TNF- α compreende os dois terços da porção C-terminal do pró-hormônio que se encontra ancorado à membrana e é secretado no espaço extracelular. A liberação da proteína se dá por clivagem proteolítica entre os resíduos Ala-76 e Val-77 (17,18).

O consumo de dieta hiperlipídica por roedores estimula a expressão gênica e a síntese proteica de TNF- α no tecido adiposo, dessa forma, parece que ácidos graxos livres (AGL) e triglicerídeos podem ter um papel importante na produção dessa citocina (17). Esta molécula age via 2 receptores localizados na membrana celular, classificados em tipos 1 e 2 (TNFR1 e TNFR2, respectivamente). Entretanto, o TNF- α possui uma afinidade muito maior ao TNFR1 do que ao TNFR2. Essa alta afinidade ao receptor do subtipo 1, permite que o TNF- α exerça sua ação de forma autócrina/parácrina mesmo em pequenas concentrações em células adjacentes, ou de forma endócrina em altas concentrações em tecidos localizados distantes da região produtora desta molécula (18).

Ambos receptores apresentam um domínio extracelular e outro intracelular. O domínio extracelular de ambos exibe alguma homologia, enquanto o intracelular é completamente diferente, sendo exatamente este último o responsável por sinalizar efeitos biológicos diferentes. Muitos estudos evidenciam que os efeitos iniciais desta adipocina se dão, majoritariamente, através da ativação do TNFR1. A ligação TNF-TNFR1 dispara uma série de eventos intracelulares que culminam na ativação de dois fatores de transcrição nuclear, o fator nuclear kB (NFkB) e c-Jun. Estes são responsáveis por induzirem a expressão de genes importantes para a ocorrência de diversos processos biológicos, incluindo crescimento e morte celular, desenvolvimento de oncogênese, além de respostas imunológicas e inflamatórias. Entretanto, ambos os receptores parecem ativar cinases múltiplas e fosfatases de fosfoproteínas podendo utilizar toda a via principal de transdução do sinal (18,19).

Ambos os receptores de TNF podem também ser liberados da superfície da célula através de clivagem proteolítica passando a existir na forma solúvel. Os níveis circulantes de ambos os receptores solúveis encontram-se elevados em muitos estados patológicos, incluindo septicemia, neoplasias, doenças auto-imunes, febre, leucemia e obesidade (17,18).

O passo inicial da sinalização desta adipocina envolve a ligação do trímero do TNF com o domínio extracelular do TNFR1 e a liberação da proteína SODD (proteína silenciadora dos domínios de morte celular) do domínio intracelular do TNFR1 (TNF1-ICD). Após a liberação da SODD, o TNF1-ICD é reconhecido pela proteína TRADD (adaptador protéico do receptor de TNF associado ao domínio de morte) que, por sua vez, recruta outras proteínas adicionais como a proteína RIP (proteína de interação com receptor), TRAF2 (fator de associação 2 do receptor de TNF), e FADD (Fas associada aos domínios de morte celular). Estas últimas proteínas recrutam enzimas que são responsáveis pelas etapas iniciais de sinalização do TNF, como por exemplo a ativação da p38 MAP quinase (17,18,19).

É bem descrita uma relação positiva entre obesidade, resistência à insulina e expressão de TNF- α no tecido adiposo em modelos experimentais. Parece que todos os modelos animais de obesidade apresentam aumento da expressão gênica e proteica de TNF- α quando comparados com os ani-

mais controles (magros) (19,20). Além disso, o bloqueio do TNF- α utilizando um anticorpo específico, demonstra um papel importante dessa citocina no desenvolvimento da resistência à insulina relacionada à obesidade, uma vez que foi constatado que a infusão de TNF- α em ratos leva a uma redução da sensibilidade à insulina (21,22). Alguns trabalhos também demonstraram aumento da expressão gênica e proteica de TNF- α em humanos obesos (23).

Entre as diferentes vias indutoras de resistência à insulina do TNF- α , podemos citar a redução da expressão de GLUT-4 (molécula carreadora de glicose para os tecidos sensíveis à insulina localizada na membrana celular do tecido hepático, adiposo e muscular esquelético), reduções das proteínas glicogênio sintase e da ácido graxo sintase, essenciais para a captação de glicose e manutenção do armazenamento da glicose na forma de glicogênio ou na síntese de ácidos graxos. Além disso, evidenciou-se que a ação do TNF- α se dá diretamente na inibição da expressão de genes envolvidos na captação de ácidos graxos e seu posterior armazenamento na forma de triglicerídeos, tendo como consequência, o acúmulo de lipídeos em diversos órgãos (24). Além disso, o TNF- α pode induzir resistência à insulina por outros mecanismos intracelulares. Essa citocina inibe a auto-fosforilação do receptor para insulina (IR) em resíduos de tirosina. Ainda, o TNF- α é capaz de estimular a fosforilação do IRS-1 em resíduos de serina, o que promove uma alteração conformacional que induz uma redução da capacidade desta molécula em se associar a PI3-K, passo limitante para a translocação de GLUT-4 e captação de glicose (25).

Estudos de manipulação genética com animais confirmam o papel do TNF- α na indução da resistência à insulina. Animais “knockout” para TNF- α , embora desenvolvam obesidade quando submetidos a uma dieta rica em gorduras, apresentam uma alta sensibilidade à insulina e redução dos ácidos graxos livres circulantes (AGLs) quando comparados com os animais normais (26). Esse efeito poderia ser explicado pela ausência da ação lipolítica do TNF- α no tecido adiposo, ou mesmo, pelo aumento da sensibilidade à insulina, o que levaria a uma maior inibição da lipólise.

Interleucina-6 (IL-6)

IL-6 é uma citocina multifuncional que pode ser produzida por diversos tipos de células, como fibroblastos, macrófagos, células endoteliais e adipócitos (12). A concentração dessa citocina está extremamente elevada na obesidade.

A produção de IL-6 é variável de acordo com os diferentes tipos celulares. Nos adipócitos, por exemplo, tanto de modelos experimentais quanto de humanos, a produção desta citocina é estimulada pela ação das catecolaminas e inibida pelo cortisol, enquanto a insulina parece não exercer efeito algum (27,28). IL-6 age via receptor de membrana, o qual faz parte da classe I da família dos receptores para citocinas. Após a interação da IL-6 ao seu receptor, constata-se a ativação da via JAK/STAT (29).

Infusão de IL-6 em humanos promove o aumento da captação total de glicose corporal, entretanto, também aumenta a produção hepática de glicose, o que consequentemente promove uma elevação da glicemia basal (30,31). Em relação ao metabolismo dos lipídeos, a IL-6 induz a uma redução da lipase lipoprotéica no tecido adiposo, o que tem sido relacionado com a depleção do tecido adiposo em condições patológicas como o câncer (32). Por outro lado, foi observado que camundongos tratados com IL-6, quando submetidos ao *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico (infusão constante de insulina associado a uma reposição de glicose plasmática), apresentam redução da captação muscular de glicose (33). Os efeitos da infusão de IL-6 sobre a ação da insulina e acúmulo de lipídeos foi semelhante aos efeitos da infusão apenas de ácidos graxos. Isso leva a hipótese de que os efeitos da IL-6 podem ser mediados principalmente pelo aumento da disponibilidade de ácidos graxos (17).

O aumento da expressão gênica da IL-6 na corrente sanguínea tem sido correlacionado com o aumento da incidência de obesidade e DM2 tanto em animais quanto em humanos (34,35,36). Foi constatado que a perda de peso corporal associada a uma redução de ácidos graxos acumulados no tecido adiposo promove uma redução da expressão gênica de IL-6 e de sua concentração plasmática. Diversos estudos foram capazes de demonstrar a relação de IL-6, obesidade e resistência à insulina (34,35). De fato, indivíduos com polimorfismo gênico com baixas concentrações de IL-6 apresentam maior tolerância à glicose, reduzida hemoglobina glicada e baixa concentração de insulina plasmática (37).

Resistina

A resistina é uma citocina pertencente à família de proteínas secretórias ricas em resíduos de cisteínas (11 cisteínas na extremidade C-terminal), denominadas de “moléculas semelhantes à resistina” (RELM – resistin like molecules) ou “encontradas em locais de inflamação” (FIZZ – terminologia denominada como: *found in the inflammatory zone*). As RELMs são polipeptídeos de 105 a 114 aminoácidos com três domínios (sequência sinalizadora N-terminal, uma porção média variável e uma sequência C-terminal altamente constante, sendo este último o domínio relacionado com os efeitos biológicos). Três tipos de RELMs foram descritos: RELM- α , RELM- β e RELM- γ (38).

Entre as proteínas envolvidas na indução da obesidade, resistência à insulina e DM2, a resistina parece desempenhar um efeito preponderante. Essa citocina foi descoberta simultaneamente em três laboratórios. Primeiramente foi identificada como sendo uma proteína secretada pelos adipócitos e sua expressão era regulada negativamente por meio de uma droga anti-diabetogênica, a rosiglitazona, e assim a chamaram de resistina (38). Outro grupo a identificou como sendo uma proteína que era altamente expressa durante a diferenciação dos adipócitos, e a denominou como sendo o fator secretório específico do tecido adiposo (ADSF) (39). Já *Holcomb et cols*, constataram a mesma proteína como homóloga a proteína da zona inflamatória 1 (FIZZ), e portanto chamaram-na de nova proteína FIZZ3 (38,39,40).

A ingestão alimentar pode ter um papel importante na expressão e secreção de resistina. Alguns estudos mostraram que a expressão e secreção desta citocina está reduzida em animais em jejum e que após a re-alimentação a expressão da resistina eleva-se no TAB (38,39). Além disso, a composição da alimentação parece também influenciar a expressão da resistina. Foi demonstrado que após 4 semanas de dieta rica em gordura a expressão dessa citocina está aumentada em roedores (38). Em modelos genéticos de obesidade, como camundongos *ob/ob* (sem produção de leptina) e *db/db* (expressão defeituosa do receptor de leptina), a concentração plasmática da resistina também está aumentada (38,41).

A insulina tem a propriedade de suprimir a expressão gênica de resistina em linhagens de adipócitos 3T3-L1 diferenciados. Este efeito é independente de ativação de vias envolvendo PI3K, ERK ou p38-MAPK na propagação do sinal intracelular da insulina. Embora seja admitido que a insulina reduza a expressão de resistina, os estudos *in vivo* com estimulação insulínica chegaram a resultados inconclusivos (41).

A relação entre resistina e resistência à insulina parece ser bem caracterizada em roedores. Alguns estudos experimentais em animais com alta concentração plasmática de resistina, quando submetidos a um teste de tolerância à glicose intraperitoneal (ipGTT), apresentaram elevação da glicose plasmática, caracterizando um quadro de intolerância à glicose nestes animais (42). Todavia, camundongos que apresentavam uma pequena quantidade da resistina na circulação sanguínea apresentam uma maior tolerância à glicose do que os animais controles (43). Além destes parâmetros, a concentração de

insulina durante um GTT foi positivamente correlacionada com a concentração de resistina, sugerindo maior resistência à insulina nos animais com maior concentração desta citocina (42). Estudos experimentais com roedores que foram submetidos ao teste de tolerância à insulina (ITT) ou quando submetidos ao *clamp* hiperinsulinêmico-euglicêmico confirmaram maior resistência à insulina nos animais com alta concentração de resistina (42,43). Além disso, animais tratados com um anticorpo contra resistina apresentam maior sensibilidade à insulina do que os animais controles (38).

Os efeitos da resistina em células isoladas também foram avaliados. Uma linhagem permanente de células musculares denominadas L6, quando incubadas com resistina, apresentam uma redução da oxidação de ácidos graxos associado a um aumento do acúmulo de gordura intracelular e resistência à insulina (44). Outro possível mecanismo pelo qual a resistina induziria resistência à insulina seria pelo aumento da expressão da proteína SOCS3. Essa proteína interage com o receptor de insulina inibindo sua autofosforilação e consequentemente reduzindo a fosforilação de IRS-1 (45).

Leptina e Adiponectina: A “dupla dinâmica” envolvida no controle da ingestão alimentar, do peso corporal e da manutenção das funções cardiovasculares.

Leptina

A leptina (LEP) é um polipeptídeo composto por 167 aminoácidos com uma estrutura em alfa-hélice. Este polipeptídeo circula na corrente sanguínea tanto ligado à proteínas carreadoras quanto na forma livre. Esse hormônio é principalmente produzido e secretado pelos adipócitos e foi descoberto em 1994, como um produto do gene *ob* em camundongos obesos *ob/ob* (camundongos que não expressam a leptina) (46). A relação entre leptina e obesidade veio à tona a partir das observações, tanto em humanos quanto em modelos experimentais, que a leptina apresenta-se em concentração elevada na obesidade, correlacionando-se com a quantidade de tecido adiposo (47). Além disso, camundongos com deficiência no gene da leptina (*ob/ob*) são obesos, diabéticos e hiperfágicos. Quando estes animais foram tratados com esse hormônio, o comportamento de busca pelo alimento foi reduzido, associado à perda de peso e aumento do ritmo metabólico, evidenciado pelo aumento da queima da energia armazenada dos substratos energéticos (48).

A leptina age através de sua ligação a um receptor específico, o qual pertence à classe I da família de receptores para citocinas. Apenas a isoforma longa do receptor é capaz de ativar a via de sinalização JAK/STAT, principal via de ação da leptina (49,50). Esse hormônio encontra-se em maior concentração nas mulheres do que nos homens, o que poderia ser explicado, em parte, pela maior produção de leptina pelo tecido adiposo subcutâneo do que o visceral, o qual é encontrado em maior quantidade nas mulheres (2,51).

A sua secreção e expressão gênica ocorrem primariamente no tecido adiposo, entretanto, sítios fisiológicos adicionais de produção foram descritos no estômago, cérebro, placenta, músculo esquelético, osso e endotélio arterial, sendo a produção pelo tecido adiposo muitas vezes superior à dos demais sítios juntos (Figura 3). O gene *OB* humano está localizado como uma única cópia no cromossomo 7q31.3, expandindo-se por 650 kb e consiste de três éxons e dois íntrons. A região codificada da proteína *OB* se estende pelos éxons 2 e 3. A região promotora tem elementos *cis* como TATA box, elementos responsivos (sequências específicas de bases do DNA às quais se ligam fatores de transcrição) à C/EBP α (*CCAAT/Enhancer Binding Protein α*), GRE (elemento responsivo a glicocorticóides) e CRE (elemento responsivo ao AMPc).

A concentração plasmática de leptina exhibe um ritmo circadiano com concentrações mais altas em períodos próximos à meia noite (efeito este que parece estar relacionado à melatonina) e

mais baixas em períodos próximos ao meio dia, além de apresentar uma correlação direta com a quantidade de RNAm para LEP presente no tecido adiposo. Diferentes fatores influenciam no ritmo diurno da secreção de leptina, como hormônios (GH, insulina, cortisol), sexo do animal, disponibilidade energética, horário das refeições assim como seu conteúdo. Por exemplo, a hiperleptinemia está geralmente associada com resistência à insulina e DM2, enquanto que na presença de hipo-insulinemia ocorre diminuição de LEP, havendo uma correlação direta entre as concentrações desses dois hormônios. Por outro lado, glicocorticóides, infecções agudas e citocinas inflamatórias aumentam os níveis de LEP circulante. Além disso, o TNF- α e a interleucina-1 (IL-1) em processos infecciosos, e endotoxinas também agem estimulando a síntese de LEP. Esse aumento da síntese e secreção de LEP contribui diretamente para a anorexia e consequente perda de peso que acompanham estados inflamatórios. Por outro lado, os níveis de LEP caem rapidamente com restrição calórica e perda de peso. Essa diminuição é interpretada como uma resposta fisiológica adaptativa à diminuição das reservas energéticas e se acompanha de aumento do apetite e diminuição da utilização de energia (53,54) leptina é capaz de atravessar a barreira hemato-encefálica para agir em neurônios hipotalâmicos, promovendo assim, a inibição da ingestão alimentar e estimulação da termogênese, levando dessa forma a redução do peso corporal. A reduzida ação central da leptina leva a um aumento da expressão da proteína relacionada ao gene *Agouti* (*AgRP – agouti-related protein*) e do neuro-peptídeo Y (NPY) no núcleo arqueado do hipotálamo. Estas proteínas, o *AgRP* e *NPY*, promovem o aumento da ingestão alimentar e do ganho de peso corporal, sendo desta forma, considerados como fatores orexigênicos. Já, o aumento da ação da leptina em regiões hipotalâmicas promove o aumento da expressão de fatores anorexigênicos conhecidos como transcrito regulado pela cocaína e anfetamina (*CART – cocaine amphetamine-regulated transcript*) e pró-ópio melanocortina (*POMC*), desencadeando a inibição da fome associada a uma redução da ingestão alimentar (55,56). A existência de um modelo de *feedback* negativo entre o tecido adiposo e ação central da leptina parece ser muito mais complexa do que primeiramente proposto (57). Camundongos e ratos que apresentam defeitos no receptor de leptina no hipotálamo apresentam fenótipo semelhante aos animais *ob/ob*, entretanto, não apresentam resposta ao tratamento com leptina (58). Dessa forma, surge a hipótese de que uma condição de resistência à ação da leptina também possa ocorrer em regiões hipotalâmicas, embora a gênese deste fenômeno não seja inteiramente conhecida. De fato, em ensaio clínico, o tratamento com leptina em humanos obesos não promoveu uma redução da obesidade (59). Uma hipótese para explicar essa resistência à leptina seria um defeito no transporte desse hormônio para o interior do SNC, partindo de resultados obtidos com animais experimentais e humanos obesos que possuem uma menor concentração de leptina no fluido cérebro-espinhal (60). Outra explicação seria uma reduzida capacidade de ativação de sua via de sinalização, pois, com o aumento da leptina observado na obesidade, há um aumento da expressão de proteínas em neurônios alvo da leptina no hipotálamo que controlam o comportamento de fome e saciedade. *SOCS-3* é uma das proteínas encontradas em regiões hipotalâmicas que quando ativada atua na inibição da via de sinalização da leptina, o que também explicaria a falta de ação desse hormônio mesmo na presença de altas concentrações.

Paralelamente a ação central da leptina, parece que esse hormônio também possui ações periféricas, uma vez que foi constatado que o mesmo atua na inibição do acúmulo de lipídeos em tecidos como músculo esquelético e fígado (56). Além disso, em um modelo animal de lipodistrofia, cujas características metabólicas são a resistência à insulina e diabetes, este quadro é revertido quando submetido ao tratamento com leptina (61).

Adiponectina

Adiponectina (também conhecida por AdipoQ ou Acrp 30) é uma proteína plasmática abundante e secretada exclusivamente pelo tecido adiposo, que parece estar envolvida na regulação do balanço energético e ação da insulina, além de possuir ações anti-inflamatória e anti-aterogênica (62). Foi constatada a existência de uma forte correlação negativa entre a concentração plasmática de adiponectina e a quantidade de tecido adiposo em humanos. Alguns pesquisadores verificaram que com a redução da obesidade e do peso corporal constata-se um aumento da expressão protéica da adiponectina na circulação plasmática (62,63).

A ADP é uma proteína com peso molecular de 30 kDa e 244 resíduos de aminoácidos relativamente abundante produzida pelo tecido adiposo, fruto da expressão do gene apM1, e encontrada no plasma, em concentrações ao redor de 2 a 20 µg/ml (Figura 3).

As concentrações plasmáticas correspondem a aproximadamente 0,01% de toda a proteína circulante, o que significa uma concentração cerca de centena de vezes maior que a

dos demais hormônios. A ADP contém em sua molécula um domínio colágeno (cADP) NH4-terminal, um domínio globular (gADP) COOH-terminal, uma região variável e uma sequência sinalizadora (esta sequência é clivada por ocasião da síntese do hormônio). Estas moléculas se agrupam pelo domínio colágeno em trímeros, os quais, por sua vez, se agrupam formando hexâmeros. Estes, ainda se unem na circulação, dando origem aos oligômeros com peso molecular de aproximadamente 500 kDa, que é a forma circulante da proteína (Figura 4). Recentemente tem-se reportado que o oligômero é também a forma biologicamente mais ativa desta proteína, sendo o domínio globular a porção relacionada aos efeitos biológicos do hormônio. A formação de oligômeros depende da formação da ligação de bissulfeto mediada por Cys-39. Oligômeros são formados por interações entre hélice tripla da fração colágeno resultando em um agrupamento molecular de alta complexidade. Sem o domínio colágeno, o domínio globular permanece trimerizado, mas não associado. Assim, os trímeros são formados por interações entre os domínios globulares enquanto que os oligômeros se associam pelos domínios colágenos (Figura 4).

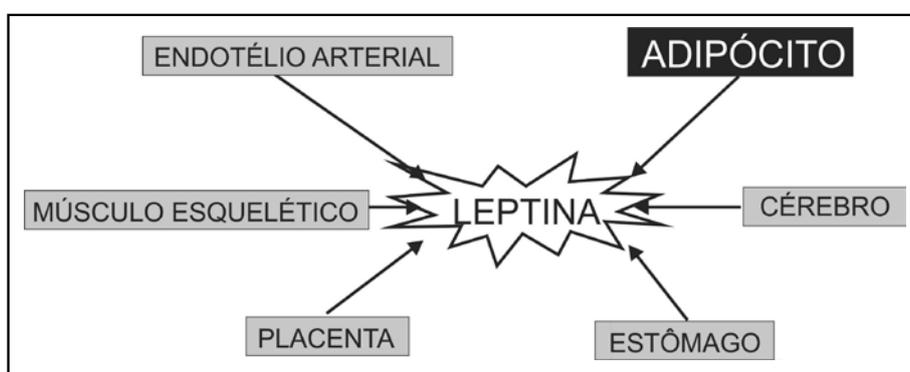


Figura 3 –Figura representativa dos diferentes locais de síntese e liberação de leptina, sendo o adipócito o mais importante dentre todos por produzir maior quantidade quando comparado com outras regiões do corpo humano. Imagem elaborada por Rogério Antônio Laurato Sertié.

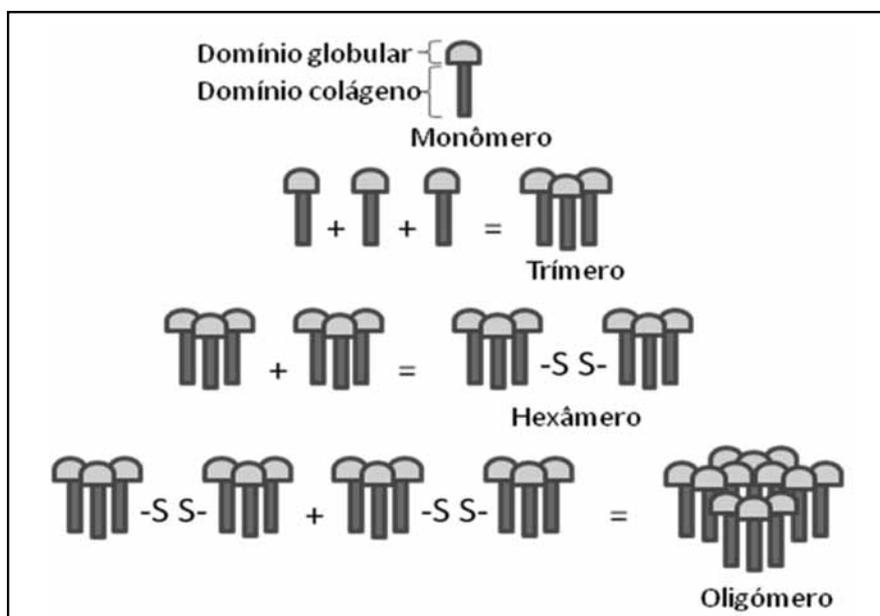


Figura 4 – Modelo esquemático da multimerização da adiponectina. Três monômeros formam um trímero através da associação de seus domínios C-globulares e é estabilizada pela formação de tripla hélice dos domínios colágenos. Um hexâmero é formado através da ligação de bissulfeto no resíduo de cisteína na posição 39 (Cys39). Os oligômeros são formados por interações não covalentes. Imagem elaborada por Rogério Antônio Laurato Sertié.

Além disso, tem sido evidenciado que a infusão de adiponectina melhora a resistência à insulina em modelos experimentais de obesidade como em camundongos ob/ob ou em animais submetidos a uma dieta hiperlipídica (64). Células musculares isoladas quando incubadas com adiponectina apresentam efei-

tos no metabolismo como melhora da sensibilidade à insulina. Este efeito se deve em parte, pela melhora da sinalização da insulina devido à redução da fosforilação dos resíduos de serina localizados no IRS-1 desta mesma via intracelular (65). Recentemente foi demonstrado que camundongos que apresentam

deleção do receptor tipo 1 para adiponectina (AdipoR1) no músculo esquelético desenvolvem intolerância à glicose e resistência à insulina relacionadas a uma redução da função da atividade mitocondrial sarcoplasmática (66). Parece que a adiponectina exerce seus efeitos via 3 diferentes mecanismos, aumentando a oxidação de ácidos graxos, promovendo melhora da sinalização da insulina e redução da gliconeogênese no fígado.

Adiponectina e doença cardiovascular

A relação entre ADP e fatores de risco cardiovasculares foi amplamente estudada. Tem-se creditado a esta adipocina uma importante ação vaso protetora e anti-inflamatória. Foi verificado que níveis baixos de ADP no plasma parecem estar associados com doença arterial coronariana, sendo que indivíduos com níveis mais altos de ADP apresentam redução significativa de risco para desenvolver infarto do miocárdio. Podemos então, de forma mais clara e didática, sugerir que os resultados desta adipocina sobre o sistema cardiovascular podem contribuir para os seguintes efeitos (66,67):

1. Aumento da vasodilatação endotélio-dependente;
2. Aumento da vasodilatação endotélio-independente;
3. Efeito anti-aterosclerótico;
4. Supressão da expressão de receptores de moléculas de adesão vascular;
5. Redução da expressão de TNF- α e diminuição dos efeitos desta adipocina sobre a resposta inflamatória do endotélio;
6. Abrandamento do efeito de fatores de crescimento sobre a musculatura lisa vascular;
7. Inibição dos efeitos de LDL oxidadas (oxLDL) sobre o endotélio (isto é, supressão da proliferação celular, da geração de superóxidos e da ativação de MAP cinase);
8. Aumento da produção de NO;
9. Estimulação da angiogênese;
10. Redução do espessamento da íntima e da musculatura lisa que se segue à injúria da parede de artérias;
11. Inibição de migração e proliferação de células endoteliais.

A ADP tem a propriedade de suprimir a transformação de macrófagos em células espumosas (*foam cells*), diminuindo assim a formação de placas de atheroma, reduzindo a adesão de monócitos ao endotélio, etapa esta importante no surgimento da doença vascular. Importante também é a ação desta adipocina em estimular diretamente a formação de óxido nítrico (NO) nas células endoteliais aórticas de humanos, sendo este um importante vasodilatador coronariano. Esse efeito benéfico da ADP parece ser dependente do aumento da geração de eNOS (68, 69).

Estudos recentes demonstraram que a adiponectina também tem efeito significativo na angiogênese de pequenos vasos. Demonstrou-se que a adiponectina exibe propriedades quimioatrativas e estimula a diferenciação de células endoteliais extraídas de veias do cordão umbilical humano em novos vasos sanguíneos (70).

CONCLUSÃO

É de amplo conhecimento que as adipocinas desempenham importantes efeitos fisiológicos sistêmicos, atuando de forma crucial na modulação das respostas imune e inflamatória do organismo, assim como no processo de cicatrização e hematopoiese. Com a descoberta da leptina em 1994 o tecido adiposo ganhou o "status" de órgão endócrino, não sendo incorreto o termo "órgão adiposo" para classificá-lo. As adipocinas desempenham numerosas funções: regulação da saciedade, do metabolismo de carboidratos e de lipídeos e da sensibilidade à insulina, sendo diferentemente expressas em anomalias como *diabetes mellitus* e obesidade. Devemos enfatizar que muitas destas adipocinas interferem diretamente na sinalização da insulina, sendo a sua regulação importante para o entendimento

de patologias relacionadas ao metabolismo energético, como obesidade e diabetes.

Referências

1. Yanovski S.Z., Yanovsk J.A. Obesity. **New Engl J Med** 2002; 3346: 591-602.
2. Stein C.J., Colditz G.A. The epidemic of obesity. **J Clin Endocrinol Metab** 2004; 89:2522-5.
3. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio. **BRASIL**; 2003.
4. Kopelman P.G. Obesity as a medical problem. **Nature** 2000; 404: 635-43.
5. Zimmet P., Alberti K.G.M.M., Shaw J. Global and Societal Implications of the Diabetes Epidemic. **Nature** 2001; 414:782-7.
6. Camporez J.P.G., Carpinelli A.R., Mathias P.C.F., Camargo R.L., Carvalho C.R.O., Marçal A.C. Mecanismos intracelulares envolvidos no controle da secreção de insulina e na sobrevivência das células beta pancreáticas. **Endocrinol Diabetes Clin Exp** 2010; 10: 1207-12.
7. Cefalu WT, Wang ZQ, Werbel S, Bell-Farrow A, Crouse JR, Hinson WH et al. Contribution of visceral fat mass to the insulin resistance of aging. **Metabolism** 1995; 44: 954-9.
8. Prada P.O., Zecchin H.G., Gasparetti A.L. et al. Western diet modulates insulin signaling, c-Jun N-terminal kinase activity, and insulin receptor substrate-1ser307 phosphorylation in a tissue-specific fashion. **Endocrinology** 2005; 146: 1576-87.
9. Caricilli AM, Nascimento PH, Pauli JR, Tsukumo DM, Velloso LA, Carvalheira JB et al. Inhibition of toll-like receptor 2 expression improves insulin sensitivity and signaling in muscle and white adipose tissue of mice fed a high-fat diet. **J Endocrinol** 2008; 199(3): 399-406.
10. Zecchin H.G., Priviero F.B.M., Souza C.T., Zecchin K.G., Prada P.O., Carvalheira J.B.C. et al. Defective insulin and acetylcholine induction of endothelial cell-nitric oxide synthase through insulin receptor substrate/Akt signaling pathway in aorta of obese rats. **Diabetes** 2007; 56: 1014-24.
11. Akamine E.H., Marçal A.C., Camporez J.P. et al. Obesity induced by high-fat diet promotes insulin resistance in the ovary. **J Endocrinol** 2010; 206: 65-74.
12. Jazet I.M., Pijl H., Mendes A.E. Adipose tissue as an endocrine organ: impact on insulin resistance. **J Med** 2003; 61: 194-212.
13. Galic S., Oakhill J.S., Steinberg G.R. Adipose tissue as an endocrine organ. **Mol Cell Endocrinol** 2010; 316: 129-39.
14. De Souza CT, Araujo EP, Bordin S, Ashimine R, Zollner RL, Boschero AC et al. Consumption of a fat-rich diet activates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus. **Endocrinology** 2005; 146 (10): 4192-4199.
15. Lalli CA, Pauli JR, Prada PO, Cintra DE, Ropelle ER, Velloso LA et al. Statin modulates insulin signaling and insulin resistance in liver and muscle of rats fed a high-fat diet. **Metabolism** 2008; 57(1): 57-65.
16. Carvalho-Filho MA, Ropelle ER, Pauli RJ, Cintra DE, Tsukumo DM, Silveira LR et al. Aspirin attenuates insulin resistance in muscle of diet-induced obese rats by inhibiting inducible nitric oxide synthase production and S-nitrosylation of IRbeta/IRS-1 and Akt. **Diabetologia** 2009; 52(11): 2425-2434.
17. Morin C.L., Eckel R.H., Marcel T., et al. High-fat diets elevate adipose tissue-derived tumor necrosis factor- α activity. **Endocrinology** 1997; 138: 4665-71.
18. Hube F., Hauner H. The role of TNF- α in human adipose tissue: prevention of weight gain at the expense of insulin resistance? **Horm Metab Res** 1999; 31: 626-31.
19. Hotamisligil G.S., Budavari A., Murray D., et al. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor- α . **J Clin Invest** 1994; 94: 1543-9.
20. Hamann A., Benecke H., Le Marchand-Brustel Y., et al. Characterization of insulin resistance and NIDDM in transgenic mice with reduced brown fat. **Diabetes** 1995; 44: 1266-73.
21. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. **Science** 1993; 259: 87-91.
22. Hotamisligil G.S., Peraldi P., Budavari A., et al. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. **Science** 1996; 271: 665-8.
23. Hotamisligil G.S., Arner P., Caro J.F., et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. **J Clin Invest** 1995; 95: 2409-15.
24. Ruan H., Hacohen N., Golub T.R., et al. Tumor necrosis factor-

- alpha suppresses adipocyte-specific genes and activates expression of preadipocyte genes in 3T3-L1 adipocytes: nuclear factor-kappaB activation by TNF-alpha is obligatory. **Diabetes** 2002; 51: 1319-36.
25. Hotamisligil G.S. Molecular mechanisms of insulin resistance and the role of the adipocyte. **Int J Obes Relat Metab Disord** 2000; 24: S23-7.
26. Uysal K.T., Wiesbrock S.M., Marino M.W., et al. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. **Nature** 1997; 389: 610-4.
27. Fried S.K., Bunkin D.A., Greenberg A.S. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. **J Clin Endocrinol Metab** 1998; 83: 847-50.
28. Mohamed-Ali V., Flower L., Sethi J., et al. Beta-adrenergic regulation of IL-6 release from adipose tissue: in vivo and in vitro studies. **J Clin Endocrinol Metab** 2001; 86: 5864-9.
29. Nakajima K., Matsuda T., Fujitani Y., et al. Signal transduction through IL-6 receptor: involvement of multiple protein kinases, stat factors, and a novel H7-sensitive pathway. **Ann N Y Acad Sci** 1995; 762: 55-70.
30. Stouthard J.M., Romijn J.A., Pol T van der, et al. Endocrinologic and metabolic effects of interleukin-6 in humans. **Am J Physiol** 1995; 268: E813-9.
31. Tsigos C., Papanicolaou D.A., Kyrou I., et al. Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on glucose regulation. **J Clin Endocrinol Metab** 1997; 82: 4167-70.
32. Nonogaki K., Fuller G.M., Fuentes N.L., et al. Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. **Endocrinology** 1995; 136: 2143-9.
33. Kim H.J., Higashimori T., Park S.Y., et al. Differential effects of interleukin-6 and -10 on skeletal muscle and liver insulin action in vivo. **Diabetes** 2004; 53: 1060-7.
34. Bastard J.P., Jardel C., Bruckert E., et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. **J Clin Endocrinol Metab** 2000; 85: 3338-42.
35. Kern P.A., Ranganathan S., Li C., et al. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 2001; 280: E745-51.
36. Pickup J.C., Chusney G.D., Thomas S.M., et al. Plasma interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and blood cytokine production in type 2 diabetes. **Life Sci** 2000; 67: 291-300.
37. Fernandez-Real J.M., Broch M., Vendrell J., et al. Interleukin-6 gene polymorphism and insulin sensitivity. **Diabetes** 2000; 49: 517-20.
38. Steppan C.M., Bailey S.T., Bhat S., et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. **Nature** 2001; 409: 307-12.
39. Kim K.H., Lee K., Moon Y.S., et al. A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. **J Biol Chem** 2001; 276: 11252-6.
40. Holcomb I.N., Kabakoff R.C., Chan B., et al. FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family. **EMBO J** 2000; 19: 4046-55.
41. Rajala M.W., Qi Y., Patel H.R., et al. Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting. **Diabetes** 2004; 53: 1671-9.
42. Kitagawa Y, Bujo H, Takahashi K, et al. Impaired glucose tolerance is accompanied by decreased insulin sensitivity in tissues of mice implanted with cells that overexpress resistin. **Diabetologia** 2004; 47: 1847-53.
43. Kim K.H., Zhao L., Moon Y., et al. Dominant inhibitory adipocyte-specific secretory factor (ADSF)/resistin enhances adipogenesis and improves insulin sensitivity. **Proc Natl Acad Sci USA** 2004; 101: 6780-5.
44. Palanivel R., Sweeney G. Regulation of fatty acid uptake and metabolism in L6 skeletal muscle cells by resistin. **FEBS Lett** 2005; 579: 5049-54.
45. Steppan C.M., Wang J., Whiteman E.L., et al. Activation of SOCS-3 by resistin. **Mol Cell Biol** 2005; 25: 1569-75.
46. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature** 1994; 372(6505):425-32.
47. Cancellor R., Tounian A., Poitou C., et al. Adiposity signals, genetic and body weight regulation in humans. **Diabetes Metab** 2004; 30: 215-27.
48. Halaas J.L., Gajiwala K.S., Maffei M., et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. **Science** 1995; 269: 543-6.
49. Tartaglia L.A., Dembski M., Weng X., et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. **Cell** 1995; 83: 1263-71.
50. Ahima R.S., Flier J.S. Leptin. **Annu Rev Physiol** 2000; 62: 413-37.
51. Rosenbaum M., Leibel R.L. Clinical review 107: Role of gonadal steroids in the sexual dimorphisms in body composition and circulating concentrations of leptin. **J Clin Endocrinol Metab** 1999; 84: 1784-9.
52. Ahima R.S., Flier J.S. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. **Trends Endocrinol Metab** 2000; 11: 327-32.
53. Lau D.C.W., Dhillion B., Yan H., Szmitko P.E., Verma, S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. **Am J Physiol Heart Circ Physiol** 2005; 288: H2031-H2041.
54. Kralisch S., Bluher M., Paschke R., Stumvoll M., Fasshauer M. Adipokines and adipocyte targets in the future management of obesity and the metabolic syndrome. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry** 2007; 7: 39-45.
55. Elmquist J.K., Elias C.F., Saper C.B. From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. **Neuron** 1999; 22: 221-32.
56. Schwartz M.W., Woods S.C., Porte D. Jr. et al. Central nervous system control of food intake. **Nature** 2000; 404: 661-71.
57. Schwartz M.W., Woods S.C., Seeley R.J., et al. Is the energy homeostasis system inherently biased toward weight gain? **Diabetes** 2003; 52: 232-8.
58. Chua S.C. Jr., Chung W.K., Wu-Peng X.S., et al. Phenotypes of mouse diabetes and rat fatty due to mutations in the OB (leptin) receptor. **Science** 1996; 271: 994-6.
59. Proietto J., Thorburn A.W. The therapeutic potential of leptin. **Expert Opin Investig Drugs** 2003; 12: 373-8.
60. Caro J.F., Kolaczynski J.W., Nyce M.R., et al. Decreased cerebrospinal fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. **Lancet** 1996; 348: 159-61.
61. Shimomura I., Hammer R.E., Ikemoto S., et al. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. **Nature** 1999; 401: 73-6.
62. Hu E., Liang P., Spiegelman B.M. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. **J Biol Chem** 1996; 271: 10697-703.
63. Matsubara M., Maruoka S., Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. **Eur J Endocrinol** 2002; 147: 173-80.
64. Combs T.P., Berg A.H., Obici S., et al. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. **J Clin Invest** 2001; 108: 1875-81.
65. Yamauchi T., Kamon J., Minokoshi Y., et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. **Nat Med** 2002; 8: 1288-95.
66. Iwabu M., Yamauchi T., Okada-Iwabu M., et al. Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1alpha and mitochondria by Ca2+ and AMPK/SIRT1. **Nature** 2010; 464: 1313-9.
67. Deborah K. Oh,1,2 Theodore Ciaraldi,1,2 and Robert R. Henry. Adiponectin in health and disease. **Diabetes, Obesity and Metabolism** 2007; 9:282-289.
68. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? **Diabetes Care** 2003.
69. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, and Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. **Biochem Biophys Res Commun** 1999; 257: 79-83.
70. Beltowski, J. Adiponectin and resistin – new hormones of white adipose tissue. **Med Sci Monit** 2003; 9(2): RA55-61.

Recebido em: 10-03-2011

Revisado em: 25-03-2011

Aceito em: 31-03-2011

Conflito de interesse: nenhum

Endereço para correspondência:

Anderson Carlos Marçal

Av. Marechal Rondon s/n

Cidade Universitária Professor José Aloísio de Campos

Departamento de Morfologia

Universidade Federal de Sergipe

Cep: 49100-000

São Cristóvão – SE, Brazil

Fax: +55 79 32126600

DEBATE

MASSA ÓSSEA E METABOLISMO ENERGÉTICO: NOVAS INTERAÇÕES PARA SOLUCIONAR VELHOS PROBLEMAS? **BONE MASS AND ENERGY METABOLISM: NEW INTERACTIONS TO SOLVE OLD PROBLEMS?**

GLEZYNE LOPES KUJEW BIAGINI *

Descritores: Metabolismo ósseo, Microbiota, Insulina, Leptina, Osteocalcina, FGF-23.
Key Words: Bone metabolism, Microbiota, Insulin, Leptin, Osteocalcin, FGF-23.

Resumo

O metabolismo energético está conectado ao metabolismo ósseo. A descoberta da modulação de ambos, influenciada desde a escolha alimentar até o armazenamento ou a utilização de nutrientes, revela novas interações moleculares e hormonais. Esta revisão de dados inovadores amplia conhecimentos para que futuramente, ao tratar o metabolismo ósseo, seja também possível beneficiar as doenças metabólicas concomitantes, como as da homeostase da glicose e de lipídios, além da própria obesidade. **Endocrinol diabetes clin exp 2011; 1290-1294.**

Abstract

Energy metabolism is connected to bone metabolism. Recent publications about the imbalance between the two processes, from food ingestion to energy expenditure, has revealed new molecules and hormonal interactions. This revolutionary data review widens up our knowledge about future therapeutic maneuvering of bone function, being a strategy to treat patients suffering from metabolic diseases due to altered glucose, lipid homeostasis and even obesity. **Endocrinol diabetes clin exp 2011; 1292-1294.**

INTRODUÇÃO

O tecido ósseo está constantemente sendo renovado, demonstrando ser metabolicamente muito ativo. Este processo consiste normalmente em duas fases acopladas de reabsorção e de formação ósseas. A reabsorção óssea, através de osteoclastos, é parcialmente controlada de maneira endócrina mediada por hormônios sexuais, paratormônio, cortisol, entre outros (1).

A formação óssea, uma função das células chamadas de osteoblastos, é caracterizada pela aposição de uma nova matriz óssea no local de reabsorção osteoclástica. O osteoblasto, até recentemente perante o conhecimento fisiológico, era desprovido de controle hormonal direto. Quando ocorre um desequilíbrio entre estes dois processos, ou seja, quando a atividade do osteoclasto se sobrepõe à atividade formadora do osteoblasto, como é observado no envelhecimento e na menopausa, leva a uma diminuição da qualidade da força óssea, favorecendo as fraturas. O conhecimento de que o processo de remodelamento ósseo seja concomitante em vários sítios do esqueleto sugere amplo controle endócrino.

Algumas observações clínicas, como as de que a obesidade pudesse proteger contra osteoporose, assim como a de que pacientes diabéticos com controle insatisfatório têm marcadores de formação óssea mais supressos comparados a diabéticos bem controlados, revelam a possibilidade de uma regulação recíproca endócrina e neuronal entre o osso e o metabolismo energético (2). Há atualmente várias evidências mostrando

que os adipócitos da medula óssea expressam proteínas semelhantes àquelas envolvidas no metabolismo sistêmico de carboidratos e lipídios. Além disso, a gordura medular produz hormônios semelhantes aos do adipócito periférico, como a leptina, adiponectina e a resistina, os quais determinam sensibilidade celular à insulina (3).

Indivíduos saudáveis, quando submetidos ao teste oral de tolerância à glicose, experimentam uma diminuição nos marcadores, tanto nos de absorção como nos de formação. Dados *in vitro* mostram que a exposição a altas concentrações glicêmicas altera a função do osteoblasto (4,5). Os adipócitos da medula óssea, de maneira semelhante aos periféricos, respondem a drogas sensibilizadoras da insulina, como as glitazonas, com aumento de expressão de genes envolvidos na sinalização da insulina e também no metabolismo dos ácidos graxos (6). Recentemente, a leptina foi também relacionada à inibição da síntese de calcitriol, reforçando a idéia de que não somente o tecido ósseo possui um mecanismo acoplado de reabsorção e formação óssea, mas também que o metabolismo energético e ósseo entre si são regulados por mecanismos acoplados (7).

INCRETINAS E MASSA ÓSSEA

A ingestão de alimentos influencia a remodelação da massa óssea, não apenas por fornecer o substrato para este processo, mas por interagir com as suas etapas. Os hormônios entéricos, a qualidade da microbiota intestinal e os produtos de digestão e absorção são também importantes no turnover ósseo. O processo já se inicia de maneira inespecífica, pois assim que uma refeição é ingerida, o remodelamento ósseo é suprimido (8). Muitos hormônios relacionados à nutrição têm efeitos descritos no mecanismo de *turnover* ósseo, verificados em estudos *in vitro* e *in vivo*. Os hormônios incretínicos (GLP-1, GLP-2 e GIP) são os mais estudados. O GLP-1 é um aminoácido de 37 peptídeos secretado nas células L do intestino delgado em resposta aos nutrientes. Age potencializando a secreção insulínica. Sabe-se que os receptores para GLP-1 estão ausentes em osteoclastos e em osteoblastos. Porém, em animais deficientes do receptor de GLP-1, é notório o aumento da reabsorção do tecido ósseo, sugerindo que o GLP-1 module indiretamente o *turnover* ósseo (9). O GLP-2 é um aminoácido com 33 peptídeos expressos nas células K do intestino delgado. Também é secretado em resposta à ingestão de nutrientes, e a sua função fisiológica parece ser a de regular a mobilidade intestinal e estimular o crescimento das células intestinais, sendo, portanto, um fator anti-apoptótico. Os receptores de GLP-2 são expressos em osteoclastos. A administração de GLP-2 a seres humanos inibe a reabsorção óssea e resulta em aumento da massa óssea (10). O GIP foi o primeiro hormônio a ser identificado nos anos 70 como secretado pelas células do sistema endócrino entérico. Esse peptídeo de 42 aminoácidos

*Unidade de Metabolismo Ósseo da Disciplina de Endocrinologia da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná - FEPAR
E-mail: gleynebiagini@gmail.com

foi descrito primeiramente como inibidor da secreção de ácido gástrico, recebendo o nome de Peptídeo Inibidor Gástrico. Na seqüência, o GIP mostrou que, na presença de glicose, estimula a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas. Hoje é considerado um secretor insulínico dependente de glicose, e portanto, o papel na regulação da insulina faz com que seja chamado de peptídeo insulínico dependente de glicose. Estudos *in vitro* mostram que os receptores de GIP estão presentes tanto em osteoblastos quanto em osteoclastos. Em osteoblastos, o GIP aumenta a síntese de colágeno tipo 1 e também a atividade da fosfatase alcalina. Já nos osteoclastos, ele estimula a proliferação e a função anti-apoptótica destas células, sendo um desacoplador do *turnover* ósseo. Sabe-se também que inibe a reabsorção induzida pelo PTH nos ossos longos e parece modular a profundidade da lacuna de reabsorção. Estudos *in vivo* mostraram que animais transgênicos, nos quais se consegue a expressão exacerbada do GIP, possuem um aumento da massa óssea à custa de um alto remodelamento, favorecendo a formação, como na fase de estirão e adolescência dos seres humanos (11).

MICROBIOTA, SEROTONINA E MASSA ÓSSEA

Há muito tempo, a ciência tenta desvendar os segredos e a importância da simbiose em que vivem as bactérias de nosso trato gastrointestinal. A recente divulgação de estudos que animais transgênicos desprovidos da microbiota intestinal possuem alta massa óssea, talvez nos faça ponderar que nossa homeostase interna dependa mais de fatores externos do que supúnhamos. Outra surpresa do estudo foi o achado de que nestes animais há marcada diminuição dos valores séricos de serotonina (12). Este neurotransmissor, também sintetizado no intestino, é um potente bloqueador da formação óssea. Estudos de fase 2 com a droga LP533401, inibidora da produção da serotonina intestinal, têm mostrado resultados favoráveis quanto ao ganho de massa óssea (13).

Não só o que ingerimos, mas também a maneira como a nossa flora intestinal digere estes nutrientes, influenciam a massa óssea. A formação de certos ácidos graxos de cadeia curta na luz intestinal sensibiliza, ao serem absorvidos, os adipócitos periféricos a produzirem a leptina, um hormônio indutor de saciedade (14). A bactéria *H. pylori* em especial, recentemente foi descrita como influente na morfometria corporal, pois sua colonização no tubo gastrointestinal e posterior erradicação, com tratamento baseado em antibióticos e inibidores de bomba de prótons, afeta a secreção de leptina e grelina (15).

EIXO ADIPOSEO ÓSSEO-NEURONAL

A Leptina, uma proteína codificada pelo gene *ob* e identificada em 1995, é um dos sinalizadores hormonais mais importantes na regulação do balanço energético. Desde a sua descoberta, mais de trinta mil artigos foram escritos sobre sua influência, modulação e importância nos vários processos de apetite, reprodução, imunidade e reserva energética (16,17). Produzida pela gordura periférica, que é estimulada pelos fatores insulina, ATP, glucosamina e principalmente pela alimentação, ganha a circulação e age em receptores no hipotálamo, preferencialmente nas isoformas de receptores longos (18). Estimula a expressão de neuropeptídeos, como o relacionado à transcrição da cocaína-anfetamina (CART) e o hormônio estimulador alfa-melanocítico (MSH- α), suprime a atividade de genes que codificam o neuropeptídeo Y (NHY), importante orexígeno, e o peptídeo relacionado à proteína agouti (AgRP). Ela também age como neurotransmissor, modulando o fluxo simpático e as funções adrenérgicas beta-agonistas (β -Ad) (19). Estes efeitos centrais adrenérgicos da leptina estão relacionados à supressão do NPY, um potente inibidor também da formação do osso cortical (20). A leptina circulante também regula a massa óssea de maneira direta, ligando-se em receptores próprios nas células-tronco da medula óssea e

também em osteoblastos e osteoclastos (21). A ligação da leptina com receptores estromais ativa a sinalização *MAP-kinase*, aumentando a expressão de genes osteogênicos, direciona as células-tronco para o desenvolvimento e maturação de linhagens com potencial osteogênico, ao invés daquelas com função adipocitária. Os osteoblastos e adipócitos da medula também secretam leptina, levantando a possibilidade de que este hormônio adipocitário possa ser um sinalizador autócrino ou parácrino de reserva energética na medula óssea. A leptina pode inibir a diferenciação dos osteoclastos, aumentando a osteoprotegerina e diminuindo o RANK ligante (RANK-L), favorecendo a formação óssea (22). Estudos *in vitro* e *in vivo* têm demonstrado que o tratamento com leptina pode prevenir a perda óssea nos animais após ooforectomia (23).

Os animais deficientes em leptina (*ob/ob*) e os que não possuem a forma longa do receptor da leptina (*db/db*) têm 20 a 25% menos massa óssea quando a medida está relacionada ao conteúdo total mineral. Já na área cortical do fêmur, a diminuição é de 20 a 25% (24). As evidências nestes modelos animais descritos sugeriam que nos humanos poderíamos também esperar níveis de leptina que se correlacionassem com a massa óssea corporal. E de maneira inversa, especificamente com a massa da coluna vertebral. Uma grande metanálise, proposta para este fim, examinou os efeitos da leptina na massa óssea de mais de cinco mil mulheres na pós-menopausa. Os resultados, porém, foram frustrantes. Os autores da revisão puderam explicar menos de 1% da variação da massa óssea. A leptina sérica não conseguiu nem demonstrar correlação com a massa óssea femoral ou da coluna, nem com a massa óssea total (25). Estes achados nos fazem lembrar a tentativa de provocar perda de peso em indivíduos obesos quando do sequenciamento deste hormônio. Apesar de a leptina induzir à perda significativa de peso nos animais de laboratório, ela demonstrou somente ser eficaz nos indivíduos obesos portadores da deficiência de leptina (26). O achado de valores séricos até considerados elevados em indivíduos obesos evidenciou o conceito de resistência à leptina (27). Isto é, com a idade e com o aumento progressivo de peso, ou em determinados tipos de dieta, existe o aumento progressivo da leptina circulante endógena com resistência à sua ação.

EIXO ADIPOSEO ÓSSEO-NEURONAL, SENSIBILIDADE E RESISTÊNCIA À LEPTINA

Após uma grande ingestão de alimentos, por exemplo, nota-se a diminuição tanto de receptores de leptina como de sua sensibilidade. Na mulher na fase de pós-menopausa, a resistência à leptina pode ser exacerbada pela deficiência de estrogênio (28). Há relatos de que a insensibilidade à leptina, decorrente do envelhecimento, ou seus altos níveis endógenos possam ser revertidos com a restrição de comida (29). Supõe-se que o conceito de resistência periférica à leptina possa ser estendido aos mecanismos da leptina no *turnover* ósseo. Uma restrição calórica severa, como a que se observa na anorexia nervosa, é associada a uma redução importante de leptina com aumento da sensibilidade e um quadro de osteoporose ou, pelo menos, uma diminuição importante da massa óssea. Mesmo em restrições calóricas menos severas, a perda de peso voluntária é associada com perda de massa óssea em adultos (30).

A administração aguda sistêmica de leptina em roedores mostrou reduzir a fragilidade óssea, aumentando a sua formação e revertendo os efeitos negativos da restrição calórica no crescimento longitudinal. Nestes animais, ainda em restrição calórica, a administração de leptina aumenta os valores séricos de osteocalcina (OC), testosterona e do hormônio de crescimento. Baseado nestes achados, um estudo propôs o tratamento com leptina para um grupo de mulheres menopausadas e também a um grupo com perda de massa óssea conseqüente à amenorréia hipotalâmica induzida por exercício físico. Em ambos os

grupos houve recuperação de parte da perda da massa óssea. O tratamento com leptina (0.08 µg/kg) por 3 meses aumentou os valores séricos de IGF-1 e de OC. As mulheres deste estudo possuíam valores séricos de leptina anteriores ao tratamento ao redor de 3 ng/ml, que se elevaram para 6 ng/ml após os 3 meses de tratamento (31). Estes achados levam a supor que em indivíduos sensíveis à leptina, a administração exógena deste hormônio aumenta os marcadores de formação óssea e de crescimento, porém ela não parece ser a única responsável pela interação adipócito-osso. A ação da leptina pode ser vista, num primeiro momento, como contraditória, porém, como todo sensor em nosso organismo, sua característica é a obtenção de um equilíbrio pré-determinado. A melhor definição da ação da leptina em relação ao osso se parece muito com a da insulina em relação aos tecidos periféricos, pois um aumento moderado do hormônio derivado do adipócito pode estimular a formação óssea e valores muito elevados podem significar uma resistência a esta ação, com conseqüente inibição da formação óssea (32,33).

EIXO ADIPOSEO-ÓSSEO-RENAL E A VITAMINA D

O papel da leptina no osso, rim e metabolismo energético é ainda mais estimulante. Recentemente foi mostrado que a leptina, administrada a ratos deficientes neste hormônio, estimulava a síntese de Fator de Crescimento de Fibroblasto 23 (FGF-23) com conseqüente inibição da 1 α -hidroxilase. Portanto, a leptina reduz o cálcio e o fósforo séricos e a síntese de calcitriol. A reposição de leptina também reduz a expressão dos portões que medeiam a reabsorção tubular de fósforo (Na-Pi 2a e Na-Pi 2c). É nitidamente um hormônio que impede o armazenamento excessivo de vários substratos como sinalização de "armazenamento suficiente". Um provável desvio de função é visto em doentes renais crônicos em que provavelmente por não poder promover a diminuição do fósforo pela via renal, parece promover a diferenciação osteoblástica nas células musculares lisas dos vasos e contribuir para sua calcificação (34,35).

EIXO ADIPOSEO-ÓSSEO-NEURONAL E A OSTEOCALCINA

Um dos questionamentos que desafiavam os estudiosos desta conversa entre *turnover* ósseo e metabolismo energético era fazer a conexão com o cérebro. Os animais ob/ob que possuem 40 a 50% a mais de massa óssea, quando recebiam a infusão sistêmica de leptina não se verificava a correção do metabolismo ósseo, isto acontecia somente quando esta era infundida no cérebro destes mutantes (36). Quais seriam os outros mediadores da sinalização entre os núcleos hipotalâmicos e as células ósseas? Algumas propostas foram surgindo. Uma delas baseava-se na clínica da distrofia simpático-reflexa. Esta é caracterizada pelo aparecimento rápido de osteoporose na região afetada, com atividade vasomotora lábil, pele distrófica, dor e edema, causados pela desregulação do tônus simpático. Em alguns casos, o uso de β -bloqueadores como o propranolol resolvia os sintomas associados a esta distrofia, assim como a osteopenia. Além disso, estudos com indivíduos que já vinham recebendo β -bloqueadores mostraram uma redução do risco de fraturas ao redor de 32% (37). Outra observação considerou que animais deficientes em leptina têm alta massa óssea e possuem tônus simpático baixo. A administração de agonistas beta-adrenérgicos não resolvia a obesidade, mas normalizava a massa óssea. Por semelhança, estudos com animais deficientes em receptor adrenérgico- β 2 (*Adrb2* -/-), que são magros, mostraram que estes também têm aumento da massa óssea, e o seu esqueleto é resistente à ação da leptina. A conclusão destes experimentos é que a leptina se liga a receptores beta-adrenérgicos nos neurônios ventromediais hipotalâmicos e age negativamente nos osteoblastos (38,39).

Esclarecido que o tônus simpático induzido pela leptina se

completava através de sinalização serotoninérgica do tronco cerebral até o núcleo ventromedial, era necessário descobrir como o osteoblasto respondia a estas modulações. Na procura pelo fator que pudesse ser secretado pelo osteoblasto, a osteocalcina mostrou ser o peptídeo ideal. Presente em todos os vertebrados, com potencial para ser considerado hormônio, e secretada pelos osteoblastos na forma de pré-pró-molécula, ela sofre uma gama-carboxilação pós-translacional dependente de vitamina K, sendo então ativada e agindo à distância. Ficou caracterizado o hormônio. Sua função até então era descrita como a proteína gama-carboxilada (resíduo ácido gama-carboxiglutâmico, a Gla-OC) que possuía alta afinidade pela porção mineral do osso e tinha importância na mineralização óssea (40).

O animal deficiente em osteocalcina (*OC*-/-) já era conhecido desde 1996 (41). Ele apresentava paradoxalmente uma maior formação óssea do que os originais. Este não era o resultado esperado, pois garantida a gama-carboxilação da osteocalcina, esta deveria ser suficiente para ter um importante papel de estímulo à formação de massa óssea (42). Mesmo assim, os pesquisadores ainda achavam que a osteocalcina era a conexão ideal para explicar esta conversa entre os metabolismos energético e ósseo. Aprofundando-se no entendimento da bioatividade da OC, descobriu-se que esta carboxilação é regulada pela proteína tirosino-fosfatase óssea (Osteous Protein Tyrosine Phosphatase - OST-PTP), a qual é expressa pelo gene *esp*, um dos poucos exclusivos do osteoblasto (43). Não demorou para surgirem os animais mutados neste receptor e na enzima. O bloqueio da produção da Gla-OC em animais deficientes de OST-PTP (*Esp*-/-) resulta em acúmulo de OC não carboxilada (Glu-OC). Esta ganha a circulação e, aí sim, se torna um hormônio, estimulando a proliferação das células β -pancreáticas, aumentando a secreção de insulina, assim como a sua sensibilidade periférica tecidual. Além disso, sabe-se que a Glu-OC é um dos estímulos para que os adipócitos produzam e secretem adiponectina. Tanto a insulina quanto a adiponectina estimulam o metabolismo de glicose, reduzindo a massa de gordura. Estes animais *esp* (-/-) apresentam alta mortalidade neonatal por hipoglicemia associada à hiperinsulinemia e ao aumento da sensibilidade insulínica, mediada pela produção aumentada de adiponectina (44). Enquanto Lee e sua equipe descreviam este animal com deficiência de OST-PTP, Patricia Duce e Gerard Karsenty da Universidade Columbia em Nova York já haviam observado, ao acaso, que animais *OC* (-/-) possuíam uma quantidade elevada de gordura visceral, eram hipoinsulinêmicos, com poucas células β pancreáticas e possuíam resistência à insulina com boa massa óssea; a imagem em espelho deste animal *esp* (-/-) (44,45). A OC parecia ser, portanto, um hormônio potencialmente habilidoso em lutar contra os fatores de risco como aqueles encontrados no diabetes tipo 2. Além disso, em outras publicações, mostrava-se que a infusão contínua de Glu-OC em animais saudáveis aumentava a secreção de insulina, melhorando a sua sensibilidade e diminuindo a massa magra (40). A explicação do porquê a massa óssea era melhor no animal deficiente de OC ainda estava obscura. Em 2006, um estudante estagiário no Laboratório do Hospital John Hopkins, intrigado com a ocorrência de osteoporose em alguns pacientes diabéticos, insistiu em produzir um animal com deficiência do receptor de insulina no osteoblasto. De maneira semelhante aos animais deficientes em OC e leptina, os deficientes em receptores de insulina no osteoblasto também eram obesos, mas a diferença estava na massa óssea. A ausência de sinalização insulínica no osteoblasto resultou em baixa massa óssea (45). Essa era a prova necessária para afirmar que o metabolismo energético e o osso estão conectados. Em resumo, nos animais em estudo, o ato de comer promove liberação de insulina que ativa a remode-

lação óssea a favor da osteogênese. Na medida em que existe grande ingestão de alimentos, a sinalização insulínica favorece a reabsorção óssea, liberando a osteocalcina retida neste tecido ósseo e estimulando mais secreção insulínica, com melhora de sua sensibilidade. Outros mecanismos ainda precisam ser esclarecidos para se entender como alguns tecidos se tornam preferencialmente resistentes e outros mais sensíveis às sinalizações com as mesmas moléculas, levando a diferentes resultados. Um exemplo clássico é a elevação da concentração sérica de osteocalcina em indivíduos renais crônicos, nos quais a resistência, e não a sensibilidade à insulina é a regra (46).

CONCLUSÃO

Não se poderia esperar que houvesse um mecanismo simples e baseado em poucos fatores em se tratando de uma função tão importante como a manutenção da energia para a sobrevivência. São múltiplos mecanismos que se equilibram através de sinais sensíveis e com possibilidade de se tornarem paradoxais, dependendo de sua combinação com outros fatores, sua concentração, bioatividade e biodisponibilidade.

Apesar da enorme quantidade de dados moleculares, genéticos e de estudos bioquímicos, ainda temos um entendimento muito limitado sobre a interação destas moléculas moduladoras do metabolismo ósseo e energético. A osteocalcina sérica, por exemplo, pode ser utilizada como marcador de formação óssea, mas se pudermos aplicar os achados de animais para seres humanos, talvez pudéssemos ter uma avaliação melhor da sensibilidade insulínica de um indivíduo medindo a razão entre a Glu-OC (prevalente nos animais protegidos do diabetes e da obesidade quando superalimentados) e a osteocalcina total (marcador de formação óssea, porém com vantagem para um *status* de pró-resistência à insulina). A dosagem da Glu-OC está aumentada nos estados de deficiência de vitamina K e seria interessante estabelecer se o tratamento com anticoagulantes, antagonistas da vitamina K, favorece a sensibilidade à insulina e melhora o diabetes. A inibição da serotonina intestinal já tem revelado seu benefício anabólico na massa óssea.

Talvez o mais fascinante de tudo isso seria tratar o metabolismo ósseo e também beneficiar as doenças metabólicas concomitantes, como as da homeostase da glicose e de lipídios, além da própria obesidade.

Referências

- Teitelbaum, S.L. Bone resorption by osteoclasts. **Science**, 289:1504–1508, 2000.
- Rosato, M.T., Schneider, S.H., Shapses, S. A. Bone turnover and insulin-like growth factor I levels increase after improved glycemic control in noninsulin-dependent diabetes mellitus. **Calcif Tissue Int**, 63:107–111, 1998.
- Reid, I. Relationships between fat and bone. **Osteoporosis Int**, 19: 595-606, 2008.
- Inaba, M., Nishizawa, Y., Mita, K. et al. Poor glycemic control impairs the response of biochemical parameters of bone formation and resorption to exogenous 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with type 2 diabetes. **Osteoporosis Int**, 9:525–531, 1999.
- Terada, M., Inaba, M., Yano, Y. et al. Growth-inhibitory effect of a high glucose concentration on osteoblast-like cells. **Bone**, 22:17–23a, 1998.
- Lecka-Czernik, B. Bone as an integral part of energy metabolism. **J Musculoskelet Neuronal Interact**, 8(4):344-345, 2008.
- Tsuji, K., Maeda, T., Kawane, T. et al. Leptin stimulates fibroblast growth factor 23 expression in bone and suppresses renal 1 α ,25 dihydroxyvitamin D3 synthesis in leptin-deficient ob/ob mice. **J Bone Miner Res**, 25: 1711–1723, 2010.
- Isales, C.M., Hamrick, M. Nutritional hormones and the entero-osseous axis. **J Musculoskelet Neuronal Interact**, 8(4):348-350, 2008.
- Yamada, C., Yamada, Y., Tsukiyama, K., Yamada, K., Udagawa, N., Takahashi, N., Tanaka, K., Drucker, D.J., Seino, Y., Inagaki, N. The murine Gp1r is essential for control of bone resorption. **Endocrinology**, 149:574-9, 2008.
- Henriksen, D.B., Alexandersen P., Bjarnason, N.H., Vilsboll, T., Hartmann, B., Henriksen, E.E., Krarup, T., Holst, J.J., Christiansen, C. Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption. **J Bone Miner Res**, 18:2180-9, 2008.
- Li, L., WICE, B.M. Bombesin and nutrients independently and additively regulate hormone release from GIP/Ins cells. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, 288:E208-15, 2005.
- Klara Sjögren, Centre for Bone and Arthritis Research, GU, Sahlgrenska Academy, Medicine, Sweden <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/Abstract> Acessado em março de 2011
- Yadav, V.K. et al. Pharmacological inhibition of gut-derived serotonin synthesis is a potential bone anabolic treatment for osteoporosis. **Nature Medicine**, 16, 308–312, 2010.
- Xiong, Y., Miyamoto, N., Shibata, K., Valasek, M.A., Motoike, T., Kedzierski, R.M., Yanagisawa, M. Short-chain fatty acids stimulate leptin production in adipocytes through the G protein-coupled receptor GPR41. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 27; 101(4): 1045–1050, 2004.
- Francois, F., Roper, J., Joseph, N., Pei, Z., Chhada, A., Shak, JR, Olivares De Perez, A.Z., Perez-Perez, G.I., Blaser, M.J. The effect of H. pylori eradication on meal-associated changes in plasma ghrelin and leptin. **BMC Gastroenterol**, 14;11(1):37, 2011.
- Zhang, Y., Proenca, P., Maffei, M. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**, 372: 425–432, 1994.
- Halaas, J.L., Gajiwala, K.S., Maffei, M. et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. **Science**, 269: 543–546, 1995.
- Hegyi, K., Fulop, K., Kovacs, K., Toth, S., Falus, A. Leptin-induced signal transduction pathways. **Cell Biol Int**, 28(3):159-69, 2004.
- Spiegelman, B.M., Flier, J.S. Obesity and the regulation of energy balance. **Cell**, 3;104(4):531-43, 2001.
- Baldock, P.A., Allison, S., McDonald, M.M., Sainsbury, A., Enriquez, R.F., Little, D.G., Eisman, J.A., Gardiner, E.M., Herzog, H. Hypothalamic regulation of cortical bone mass: opposing activity of Y2 receptor and leptin pathways. **J Bone Miner Res**, 21(10):1600-7, 2006.
- Banks, A.S., Davis, S.M., Bates, S.H., Myers, M.G. Activation of downstream signals by the long form of the leptin receptor. **J Biol Chem**, 12;275(19):14563-72, 2000.
- Holloway, W.R., Collier, F.M., Aitken, C.J., Myers, D.E., Hodge, J.M., Malakellis, M., Gough, T.J., Collier, G.R., Nicholson, G.C. Leptin inhibits osteoclast generation. **J Bone Miner Res**, 17(2):200-9, 2000.
- Burguera, B., Hofbauer, L.C., Thomas, T., Gori, F., Evans, G.L., Khosla, S., Riggs, B.L., Turner, R.T. Leptin reduces ovariectomy-induced bone loss in rats. **Endocrinology**, 142(8):3546-53, 2001.
- Hamrick, M.W., Pennington, C., Newton, D., Xie, D., Isales, C. Leptin deficiency produces contrasting phenotypes in bones of the limb and spine. **Bone**, 34(3):376-83, 2004.
- Pongchaiyakul, C., Nguyen, N.D., Pisprasert, V., Nguyen, T.V. A meta-analysis of relationships among leptin, fat mass, lean mass, and bone mineral density. **J Bone Miner Res**, 20(Suppl 1):S261, 2005.
- Christos, S. Mantzoros, T. The Role of Leptin in Human Obesity and Disease: A Review of Current Evidence. **Ann Intern Med**, 130:671-680, 1999.
- Martin, R.L., Perez, E., He, Y.J., Dawson, R. Jr., Millard, W.J. Leptin resistance is associated with hypothalamic leptin receptor mRNA and protein downregulation. **Metabolism**, 49(11):1479-84, 2000.
- Ainslie, D.A., Morris, M.J., Wittert, G., Turnbull, H., Proietto, J., Thorburn, A.W. Estrogen deficiency causes central leptin insensitivity and increased hypothalamic neuropeptide Y. **Int J Obes Relat Metab Disord**, 25(11):1680-8, 2001.
- Fernandez-Galaz, C., Fernandez-Agullo, T., Perez, C., Peralta, S., Arribas, C., Andres, A., Carrascosa, J.M., Ros, M. Long-term food restriction prevents ageing-associated central leptin resistance in Wistar rats. **Diabetologia**, 45(7):997-1003, 2002.
- Brochmann, E.J., Duarte, M.E., Zaidi, H.A., Murray, S.S. Effects of dietary restriction on total body, femoral, and vertebral bone in SENCAR, C57BL/6, and DBA/2 mice. **Metabolism**, 52(10):1265-73, 2003.
- Welt, C.K., Chan, J.L., Bullen, J., Murphy, R., Smith, P., DePaoli, A.M., Karalis, A., Mantzoros, C.S. Recombinant human lep-

- tin in women with hypothalamic amenorrhea. **N. Engl. J. Med.** 351(10):987-97, 2004.
32. Cirmanova, V., Bayer, M., Starka, L. et al. The effect of leptin on bone: an evolving concept of action. **Physiol Res.** 57: S143-S15, 2008.
33. Martin, A., David, V., Malaval, L. et al. Opposite effects of leptin on bone metabolism: a dose-dependent balance related to energy intake and insulin-like growth factor-I pathway. **Endocrinology.** 148: 3419-3425, 2007.
34. Razzaque, M.S. The FGF23-Klotho axis: endocrine regulation of phosphate homeostasis. **Nat. Rev. Endocrinol.** 611-619, 2009.
35. Razzaque, M.S. FGF23-mediated regulation of systemic phosphate homeostasis: is Klotho an essential player? **Am. J. Physiol. Renal. Physiol.** 296: F470-F476, 2009.
36. Hamrick, M.W., Della Fera, M.A., Choi, Y.H., Hartzell, D., Pennington, C., Baile, C.A. Injections of leptin into rat ventromedial hypothalamus increase adipocyte apoptosis in peripheral fat and in bone marrow. **Cell Tissue Res.** 327(1):133-41, 2007.
37. Visitsunthorn, U., Prete, P. Reflex sympathetic dystrophy of the lower extremity: a complication of herpes zoster with dramatic response to propranolol. **West J. Med.** 135: 62-66, 1981.
38. Eleftheriou, F., Ahn, J.D., Takeda, S., et al. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. **Nature.** 434:514-520, 2005.
39. Ducy, P., Amling, M., Takeda, S., Priemel, M., Schilling, A.F., Beil, F.T., Shen, J., Vinson, C., Rueger, J.M., Karsenty, G. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. **Cell.** 100:197-207, 2000.
40. Ferron, M., Hinoi, E., Karsenty, G. et al. Osteocalcin differentially regulates b cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. **Proc Natl Acad Sci USA.** 105:5266-5270, 2008.
41. Ducy, P., Desbois, C., Boyce, B., et al. Increased bone formation in osteocalcin deficient mice. **Nature.** 382:448-452, 1996.
42. Maillard, C., Berruyer, M., Serre, C.M., Dechavanne, M., Delmas, P.D. Protein-S, a vitamin K-dependent protein, is a bone matrix component synthesized and secreted by osteoblasts. **Endocrinology.** 130: 1599-604, 1992.
43. Mauro, L. J., Olmsted, E. A., Skrobacz, B. M., Mourey, R. J., Davis, A. R., Dixon, J. E. Identification of a hormonally regulated protein tyrosine phosphatase associated with bone and testicular differentiation. **J. Biol. Chem.** 269, 30659-30667, 1994.
44. Lee, N.K., Sowa, H., Hinoi, E., Ferron, M., Ahn, J.D., Confavreux, C., Dacquin, R., Mee, P.J., McKee, M.D., Jung, D.Y., Zhang, Z., Kim, J.K., Mauvais-Jarvis, F., Ducy, P., Karsenty, G., Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. **Cell.** 130(3): 456-469, 2007.
45. Demambro, V.E., Kawai, M., Clemens, T. L., Donahue, L.R. A novel spontaneous mutation of *Irs1* in mice results in hyperinsulinemia, reduced growth, low bone mass and impaired adipogenesis. **J. Endo.** 204:241, 2010.
46. Bacchetta J, Boutroy S, Guebre-Egziabher F et al. The relationship between adipokines, osteocalcin and bone quality in chronic kidney disease. **Nephrol Dial Transplant.** 24: 3120-3125, 2009.

Recebido em: 04-04-2011

Aceito em: 11-04-2011

Conflito de interesse: nenhum

Endereço para correspondência:

Gleyne Lopes Kujew Biagini

Rua da Paz, 195. Cj 220. Curitiba 80.060-160

ARTIGO ORIGINAL

PREVALÊNCIA DE DOR MÚSCULO-ESQUELÉTICA EM PACIENTES DIABÉTICOS DE UM AMBULATÓRIO DE CLÍNICA MÉDICA *PREVALENCE OF MUSCULOSKELETAL PAIN IN DIABETIC PATIENTS*

PAULA CAROLINA DAMBROS GRANZOTTO¹
SILVIA HELENA LEAL DA COSTA¹
SILVIA ALICE CHYBIOR¹
THELMA LAROCCA SKARE²

Descritores: Diabetes Mellitus, Desordens músculo-esqueléticas, Dor articular, Tendinite
Key Words: Diabetes Mellitus, Musculoskeletal Disorders, Joint pain, Tendinitis

Resumo

Justificativa: Algumas manifestações músculo-esqueléticas são comumente associadas ao paciente diabético. A alta prevalência destes sintomas na população serve de alerta para que os profissionais de saúde investiguem melhor essas queixas.

Objetivos: Avaliar a prevalência de dor articular em diabéticos atendidos em ambulatório de Clínica Médica e correlacionar o aparecimento das complicações músculo-esqueléticas com o tempo de diagnóstico da doença e controle glicêmico.

Métodos: Realizou-se um estudo observacional, em 50 pacientes com diabetes mellitus (DM) tipo 1 e 2 de ambos os sexos, acima de 18 anos. Excluíram-se todos os indivíduos que apresentaram doença inflamatória articular e neurológica concomitante. Após assinatura do consentimento livre e esclarecido, os pacientes selecionados foram submetidos à entrevista e exame físico visando obter dados demográficos, analisar presença de tendinites e bursites, níveis de hemoglobina glicada (HbA1c).

Resultados: A amostra foi composta por 34 mulheres e 16 homens, com média etária de 61.8 anos, 4 tinham DM tipo 1 e 46 DM tipo 2. O tempo médio de DM foi de 10.02 anos; 26 usavam insulina e 34 não. A HbA1c variou entre 5,8 a 13,94 (mediana de 8.17 mg/dL). As manifestações mais prevalentes foram tendinite do tendão de Aquiles (30%), tendinite bicipital (22%), bursite anserina (20%) e Dupuytren (20%). O sexo feminino foi o mais acometido com $p = 0,0497$.

Conclusões: Aproximadamente $\frac{3}{4}$ dos pacientes com DM queixaram-se de dor musculoesquelética. A tendinite de Aquiles, tendinite bicipital, bursite anserina e contratura de Dupuytren foram as mais prevalentes. **Endocrinol diabetes clin exp 2011; 1295-1297.**

Abstract

Background: Some musculoskeletal manifestations are commonly associated with the diabetic patient. The high prevalence of these symptoms in the population serves as a warning to health professionals better investigate these complaints.

Objectives: To assess the prevalence of joint pain in diabetic patients in treatment at medical ambulatory and correlate the onset of musculoskeletal complications with the time of diagnosis disease and glycemic control.

Methods: Was conducted an observational study in 50 patients with diabetes mellitus (DM) type 1 and 2 of both sexes, above 18 years. All patients who had inflammatory joint and concomitant neurological were also excluded. After signing

the consent form, the selected patients were underwent physical examination and interviewed to obtain demographic data, analyze the presence of tendinitis and bursitis, glyated hemoglobin (HbA1c) and treatment used for diabetes.

Results: The sample comprised 34 women and 16 men with a mean age of 61.8 years, 4 had type 1 DM and 46 type 2 DM. The median time of DM was 10.2 years, 26 patients used insulin and 34 did not. HbA1c ranged between 5.8 to 13.94 (median 8.17 mg / dL). The demonstrations were the most prevalent tendinitis of the Achilles tendon (30%), tendinitis (22%), anserine bursitis (20%) and Dupuytren (20%). Females were more affected with $p = 0.0497$.

Conclusions: Three quarters of diabetic patients complained of musculoskeletal pain. Achilles tendonitis, bicipital tendinitis, anserine bursitis and Dupuytren contracture were the most prevalent. **Endocrinol diabetes clin exp 2011; 1295-1297.**

INTRODUÇÃO

A prevalência e a expectativa de vida da população acometida pelo *diabetes mellitus* (DM) cresce mundialmente, resultando em um aumento de todas as complicações desta doença, inclusive as musculoesqueléticas, as quais são pouco documentadas e entendidas. Adultos com DM apresentam um risco maior de limitação funcional prejudicial a suas atividades diárias e qualidade de vida (1).

O aumento da incidência de lesões musculoesqueléticas verificadas no DM é secundária a alterações do tecido conjuntivo articular e periarticular, neuropatia, vasculopatias ou a combinação destas (2). Uma das hipóteses explicativas é que a hiperglicemia acelera a glicação não enzimática e a deposição anormal do colágeno no tecido conjuntivo periarticular. Desta forma, altera sua matriz estrutural e as propriedades mecânicas nestes tecidos causando fibrose periarticular difusa. Esta fibrose, por sua vez, é a causa das dores músculo tendinosas e articulares que causam fraqueza e dor (3). O diagnóstico é realizado clinicamente, sendo que em algumas patologias, o exame de imagem é necessário para definição (2).

Várias manifestações músculo esqueléticas estão associadas ao DM (quadro 1).

A incidência de capsulite adesiva do ombro é duas a quatro vezes maior em pacientes diabéticos do que na população geral. Afeta em torno de 10,3% a 20,4 % dos diabéticos tipo 1 e 18,3% a 20,4% dos diabéticos tipo 2, sendo descrita como a mais incapacitante das complicações musculoesqueléticas, além de estar associada ao aparecimento de retinopatia diabética (5,6).

A intenção deste estudo observacional é investigar a prevalência de dor articular em pacientes com DM e correlacionar o aparecimento de complicações músculo-esqueléticas com o

¹Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

²Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

E-mail: tskare@onda.com.br

tempo de diagnóstico da doença, tipo de diabetes e controle glicêmico (HbA1c).

QUADRO 1- MANIFESTAÇÕES MUSCULOESQUELÉTICAS ASSO-CIADAS AO DIABETES MELLITUS (4)

- Capsulite adesiva do ombro
- Síndrome mão rígida (DHS),
- Hiperostose esquelética idiopática difusa (DISH),
- Contratura de Dupuytren,
- Síndrome do túnel do carpo,
- Dedo em gatilho e outras tendinites de ombro, cotovelo, tornozelos etc.
- Osteoartrite (principalmente joelhos, quadril e coluna)
- Osteoporose
- Pseudogota.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudaram-se 50 pacientes atendidos em Ambulatório de Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, com DM tipo 1 e 2, de ambos os sexos, com idade acima de 18 anos. Foram excluídos todos os indivíduos que apresentavam doença inflamatória articular e neurológica concomitante. Após assinatura do consentimento livre e esclarecido, os pacientes selecionados foram submetidos à entrevista visando obtenção de alguns dados demográficos e ao exame físico para detecção de tendinites e bursites.

As características clínicas dos pacientes incluíam tipo e duração do diabetes, nível de hemoglobina glicada (HbA1c), uso de insulina e a prática de atividade física.

O exame físico consistiu na procura de anormalidades em mãos, cotovelos, ombros, coluna, quadris, joelhos, tornozelos e pés, conforme descrição a seguir:

A contratura de *Dupuytren* foi definida pelo achado de nódulos discretamente dolorosos em região palmar na altura do segundo, terceiro, quarto e quinto quirodáctilos (3).

O dedo em gatilho ou tenosinovite palmar em flexão foi diagnosticado pela palpação de um nódulo ou espessamento no tendão flexor. O exame físico deveria ser feito com o dedo flexionado ativamente percebendo-se um estalido ou bloqueio (3).

A síndrome mão rígida ou queiroartropatia diabética foi caracterizada por dificuldade de opor completamente as superfícies flexoras dos dedos, sendo avaliada pelo sinal da prece e o teste do tampo da mesa (3).

A presença de síndrome do túnel do carpo foi definida como dor e parestesia no primeiro, segundo e terceiro quirodáctilos, associado ao teste de *Tinel* e *Phalen* positivos (2).

Nas epicondilites do cotovelo o paciente referiu dor a palpação do epicôndilo lateral (“cotovelo do tenista”) ou/e dor em epicôndilo medial (“cotovelo do golfista”) (7).

A capsulite adesiva do ombro foi considerada presente nos pacientes com dor em ombro, unilateral, por 3 meses, apresentando rotação externa e movimentos ativos e passivos, em todos os planos, inferior a 50% do normal (2).

A bursite do supra-espinhoso foi caracterizada por dor na abdução do braço entre 70o e 120o; a bursite anserina por dor a palpação do joelho na região medial da tibia; a bursite trocantérica por dor na região lateral da coxa ao nível do trocânter maior do fêmur e a meralgia parestésica definida como dor em queimação na face ântero-lateral da coxa (7).

A tendinite do tendão de *Aquiles* se apresentou como dor a dígito-pressão da região posterior do calcanhar ou desencadeada pela posição na ponta do pé (7).

A síndrome do túnel do tarso foi identificada na percussão abaixo do maléolo medial tibial onde passa o nervo tibial posterior, referindo-se parestesia irradiada para o pé. A fascíte plantar foi diagnosticada como dor a palpação de região plantar quando estendido passivamente os dedos dos pés (7).

A HbA1c foi medida pelo método HPLC (6).

Os dados foram agrupados em tabelas de contingência e frequência sendo utilizados os testes de Qui-quadrado e *Fisher* para análise de associação de dados nominais; e teste t não pareado e *Mann Whitney* para análise de dados numéricos, com auxílio do software *Graph Pad Prism*, versão 5.1. Significância adotada foi de 5%.

RESULTADOS

Dos 50 pacientes estudados, 34 eram mulheres (68 %) e 16 homens (32 %), com idade média de 61,8 anos. O tempo de diagnóstico de DM variou entre 0,3 a 35 anos, com média de 10,02 anos. Destes, 4 tinham DM tipo 1 e 46 DM tipo 2. O uso de insulina foi verificado em 26 pacientes. Apenas 14 pacientes praticavam atividade física. A HbA1c variou entre 5.8 a 13.9%, mediana de 8. %.

Como pode ser observado na figura 1, os achados clínicos mais prevalentes foram a contratura de *Dupuytren* 20%, a bursite anserina 20%, a tendinite bicipital 22%, a tendinite de tendão de *Aquiles* 30%.

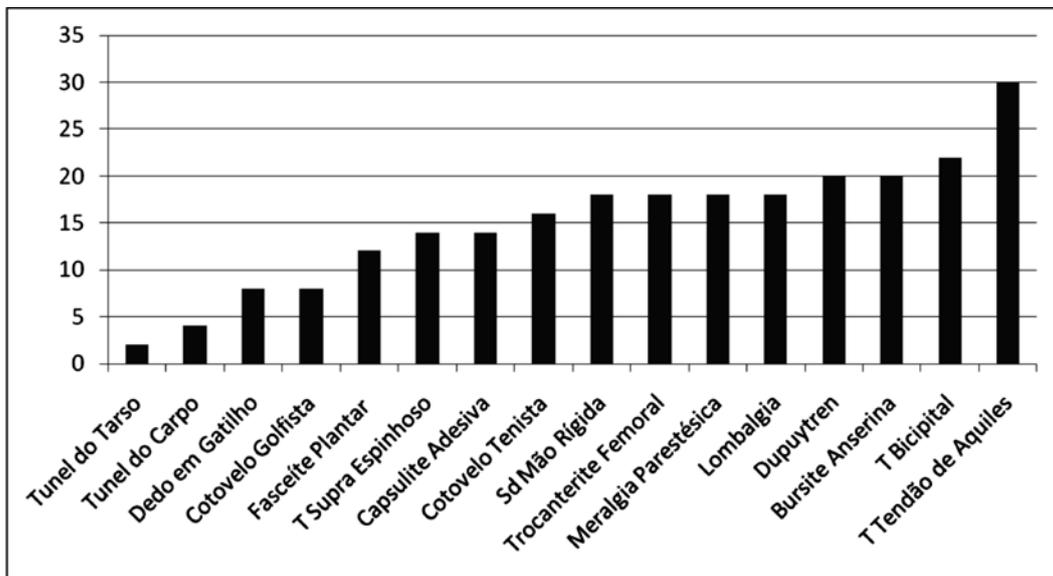


Figura 1 – Prevalência de queixas músculos esqueléticas em 50 pacientes com *Diabetes Mellitus*

Pelo menos uma queixa em partes moles foi referida em 74% dos pacientes.

Quando analisadas as variáveis: presença de dor versus tempo de diabetes, tipo de diabetes e controle glicêmico (HbA1c), não houve significância estatística ($p > 0.05$).

O sexo feminino apresentou maior comprometimento muscular e articular com $p = 0,0497$.

DISCUSSÃO

A incapacidade funcional no DM é determinada pela combinação de fatores intrínsecos (ex. hiperglicemia, obesidade), complicações vasculares (ex. doença arterial coronariana, doença vascular periférica) e complicações menos comuns associadas ao diabetes (ex. depressão, artrite) (8). Alterações musculoesqueléticas são quatro vezes mais frequentes em pacientes DM tipo 1 e 2 quando comparadas a população geral (9,10). Estão associadas à idade, duração da doença e presença de microangiopatia, havendo controvérsias se existe ou não correlação com o controle glicêmico (2,11).

Cagliero et al. relata níveis HbA1c mais elevados em pacientes com problemas de mão ou de ombro (10). *Arkkila e Gautier* encontraram mais capsulite do ombro em diabéticos tipo 2 com HbA1c $> 9\%$. (2) *Gamstedt et al.* não encontraram associação entre anormalidades nas mãos e controle glicêmico quando estudaram 100 pacientes diabéticos (12).

Nossos dados não demonstraram que o controle glicêmico desempenha papel importante na patogênese dos achados musculoesqueléticos. Todavia a amostra estudada era pequena podendo incorrer em baixo poder de demonstração.

No presente estudo, encontramos uma prevalência maior de dor em mulheres. Em um estudo coorte prospectivo de 10 anos, foi visto que em mulheres idosas com diabetes há uma predisposição, duas vezes maior, de limitação articular para realizar atividades físicas e domésticas em relação a pacientes não diabéticas, incidência anual de 10% comparada a 5% respectivamente (8).

Em outro estudo epidemiológico americano, demonstrou-se que mulheres acima de 65 anos apresentam probabilidade maior de ter dores nos pés (56%) em comparação aos homens (24%). Estas dores foram associadas à diminuição de marcha, menor comprimento do passo e maior prevalência de disfunção de membros inferiores (13).

Na literatura as alterações musculoesqueléticas mais comuns nos pacientes diabéticos são: capsulite adesiva do ombro (11-30%), limitação articular (8-50%), contratura de *Dupuytren* (20-63%), síndrome do túnel do carpo (11-16%), dedo em gatilho (11%), DISH (Hiperostose Esquelética Idiopática Difusa) (13-49%) (14).

Nosso estudo encontrou 20% de contratura de *Dupuytren* que está de acordo com *Ardic e cols.* que mostraram uma incidência de 21,8% quando estudaram 78 pacientes com DM tipo II e idade média de 57,8 anos (15). Outro estudo comparativo prospectivo com 120 adultos diabéticos, mostrou que 1/3 destes apresentou a forma leve, não progressiva da contratura de *Dupuytren*, e esta coexistiu com limitação funcional da mão em 57% dos diabéticos insulino-dependentes. (11)

Dos pacientes analisados, 20% tiveram exame compatível com bursite anserina. *Cohen e cols.* examinaram 94 pacientes diabéticos não insulino dependentes, e destes 36% tiveram diagnóstico de bursite anserina. Neste estudo não houve correlação da dor em joelhos com idade, IMC, duração e controle do DM. (16)

O achado musculoesquelético mais prevalente foi a tendinite do tendão de Aquiles referido por 30% dos pacientes. *Batista e cols.* confirmaram em 89% dos pacientes estudados que há uma desorganização estrutural no tendão de Aquiles de pacientes diabéticos, revelados através de exame ecográfico. Estas anormalidades (desorganização das fibras tendinosas e calcificação) alteram a flexibilidade da articulação do tornozelo, geram dor e aumentam a pressão no antepé, podendo ser a causa de maior

desenvolvimento de úlceras plantares nesta região (17).

A atividade física é um tratamento atrativo para pacientes com diabetes devido ao baixo custo, melhora do desempenho cardiovascular e prevenção de complicações micro e macrovasculares (13). Neste estudo apenas 14 dos 50 pacientes realizavam atividade física regular. Vários relatos apontam que os pacientes com alterações musculoesqueléticas devem ser estimulados através de um programa de exercícios apropriados, com educador físico, no intuito de reduzir a frequência e a severidade destas complicações (13).

CONCLUSÃO

Este estudo conclui que no diabetes é comum a ocorrência de dor musculoesquelética e esta queixa estava presente em 74% dos pacientes entrevistados. O achado mais prevalente foi a tendinite do tendão de Aquiles (30%), que representa um fator de risco na fisiopatologia das úlceras plantares. Mais estudos serão necessários para comprovar a relação entre o nível glicêmico e a ocorrência de alterações musculoesqueléticas.

Referências

1. Redmond CL, Bain GI, Laslett LL, McNeil JD: Hand Syndromes Associated with Diabetes: Impairments and Obesity Predict Disability. *J Rheumatol* 2009; 36: 12; 2766- 2771
2. Arkkila PE, Gautier JF: Musculoskeletal disorders in diabetes mellitus: an update. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17: 945-970
3. Aydeniz A, Gursoy S, Guney E: Which Musculoskeletal Complications Are Most Frequently Seen in Type 2 Diabetes Mellitus? *JIMR* 2008; 36: 505-511
4. Crispin JC, Alcocer-Varela J: Rheumatologic Manifestations of Diabetes Mellitus. *Am J Med* 2003; 114: 753- 757
5. Tighe CB, Oakley WS: The Prevalence of Diabetic Condition and Adhesive Capsulitis of the Shoulder. *SMJ* 2008; 101: 591-595
6. Pal B, Andersin J, Dick WC, et al. Limitation of joint mobility and shoulder capsulitis is insulin-and-non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Br J Rheumatol* 1986; 25: 147-151
7. Anderson BC. Office Orthopedics for Primary Care: Diagnosis and Treatment, 2nd ed, WB Saunders Company, Philadelphia 1999.
8. Gregg EW, Mangione CM, Cauley JA, Thompson TJ, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Diabetes and incidence of functional disability in older women. *Diabetes Care* 2002; 25:61-7.
9. F. Schiavon et al. La mano diabética. *Reumatismo*. 2004; 56(3):139-142
10. Cagliero et al. Musculoskeletal Disorders in Diabetes. *Am J of Med* 2002; 15 (112):237-9
11. Chammas M, Bousquet P, Renard E, et al. Dupuytren's disease, carpal tunnel syndrome, trigger finger, and diabetes mellitus. *J Hand Surg [Am]* 1995; 20:109-114
12. Gamstedt A, Holm-Glad J, Ohlson CG, Sundström M. Hand abnormalities are strongly associated with the duration of diabetes mellitus. *J Intern Med*. 1993 Aug; 234(2):189-93.
13. Leveille et al. Foot Pain and Disability. *Am J Epidemiol* 1998; 148,657-65
14. Smith LL, Burnet SP, McNeil JD. Musculoskeletal manifestations of diabetes mellitus. *Br J Sports Med* 2003; 37:30-35
15. Ardic F, Soyuek F, Kahraman Y, Yorgancioglu R. The musculoskeletal complications seen in type II diabetics: predominance of hand involvement. *Clin Rheumatol* 2003; 22:229-33.
16. Cohen SE, Mahul O, Meir R, Rubinow A. Anserine Bursitis and non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Rheumatol* 1997; 24(11):2162-5.
17. Batista F, Nery C, Pinzur M, Monteiro AC, de Souza EF, Felipe FH, Alcântara MC, Campos RS. Achilles tendinopathy in diabetes mellitus. *Foot and Ankle Int*. 2008. 29(5), 498-501

Recebido em: 09-02-2011

Aceito em: 24-02 -2011

Conflito de interesses: nenhum

Endereço para correspondência:

Thelma L Skare

João Alencar Guimarães, 796

80 310-420 - Curitiba - PR

ARTIGO ORIGINAL

ASPECTOS CLÍNICOS E BIOQUÍMICOS DE IDOSOS DIABÉTICOS E HIPERTENSOS

CLINICAL AND BIOCHEMICAL ASPECTS OF DIABETIC AND HYPERTENSIVE ELDERLY

MARIA DO PERPÉTUO SOCORRO CARVALHO MARTINS¹
MANOEL DIAS DE SOUZA FILHO²
MARIA DO CARMO DE CARVALHO E MARTINS³
CINTIA BIEHL⁴
ESTÉLIO HENRIQUE MARTIN DANTAS⁵

Descritores: Características da População, Diabetes Mellitus, Hipertensão
Key words: Population Characteristics, Diabetes Mellitus, Hypertension

Resumo

Introdução: O diabetes mellitus e a hipertensão arterial são doenças de elevada prevalência entre idosos e o acompanhamento clínico e laboratorial é importante para o planejamento de estratégias que visem melhoria da qualidade de vida dessa população. **Objetivos:** Descrever as principais características biofísicas e os parâmetros bioquímicos de pacientes idosos diabéticos e hipertensos inseridos na estratégia saúde da família em Teresina-PI. **Métodos:** Realizou-se um estudo observacional, descritivo-analítico e transversal em 47 idosos diabéticos e hipertensos, de ambos os sexos, na faixa etária de 60 a 82 anos, atendidos por duas equipes da estratégia saúde da família em Teresina-PI. Foram analisados informações referentes aos dados sociodemográficos, antropométricos e níveis bioquímicos. Na associação entre variáveis, o nível de significância foi estabelecido em 5%. **Resultados:** Nos parâmetros investigados evidenciaram-se alta prevalência de idosos com LDL-c elevado (100%), glicemia de jejum alterada (93,7%) e excesso de peso (72,3%). Houve associação entre a proporção de indivíduos com pressão arterial alterada e o IMC ($r = 0,34$; $p = 0,0193$) e entre a hemoglobina glicada e a glicemia de jejum ($r = 0,68$; $p = 0,0000$). A pressão arterial diastólica ($r = 0,35$; $p = 0,0137$) e o IMC ($r = 0,76$; $p = 0,0000$) apresentaram correlação com a circunferência da cintura e os níveis de pressão arterial sistólica apresentaram correlação com os níveis séricos de colesterol total ($r = 0,33$; $p = 0,0201$). **Conclusões:** As características clínicas e bioquímicas mais prevalentes entre os idosos foram o LDL-c elevado, excesso de peso, glicemia de jejum alterada e sedentarismo. **Endocrinol diabetes clin exp 2011; 1298-1304.**

Abstract

Introduction: Diabetes mellitus and hypertension are diseases of high prevalence among the elderly and the clinical and laboratory tests are important for planning strategies aimed at improving quality of life for this population. **Objective:** It was describe the main biophysical features and biochemical parameters of diabetic and hypertensive elderly patients included in the Family Health Strategy in Teresina-PI. **Method:** It was

conducted a cross-sectional descriptive and analytical study in 47 diabetics and hypertensives elderly of both sexes, aged 60-82 years, assisted by two teams of Family Health Strategy in Teresina-PI. It was analyzed information regarding socio-demographic, anthropometric and biochemical levels. In the association between variables the level of significance was set at 5%. **Results:** The investigated parameters showed a high prevalence of elderly patients with high LDL-c (100%), impaired fasting glucose (93.7%) and overweight (72.3%). There was an association between the proportion of individuals with abnormal blood pressure and BMI ($r = 0,34$; $p = 0,001$) and between glycated hemoglobin and fasting plasma glucose ($r = 0,68$; $p = 0,0000$). Diastolic blood pressure ($r = 0,35$; $p = 0,0137$) and BMI ($r = 0,76$; $p = 0,0000$) correlated with waist circumference and levels of systolic blood pressure correlated with serum total cholesterol ($r = 0,33$; $p = 0,0201$). **Conclusion:** The clinical and biochemical characteristics more prevalent among the elderly were high LDL-C, overweight, impaired fasting glucose and sedentary. **Endocrinol diabetes clin exp 2011; 1298-1304.**

INTRODUÇÃO

A população de idosos está crescendo e a chamada “era do envelhecimento” é hoje uma realidade mundial. Estima-se que a população de idosos, no Brasil crescerá 16 vezes até o ano de 2025. Considerando esses dados, esperamos a existência no mundo de 32 milhões de idosos (1).

Tal fato reflete mudanças significativas na estruturação etária da população, implicando em crescimento na incidência e prevalência de doenças crônicas não transmissíveis. Pessoas com 60 anos ou mais, têm 85% de chance de apresentar pelo menos uma doença crônica, o que tem levado a busca por indicadores simples das condições de saúde da população (2).

O diabetes mellitus (DM) e a hipertensão arterial sistêmica (HAS) fazem parte do grupo de alterações crônicas degenerativas. O DM é uma desordem de origem metabólica, crônico-degenerativa e de etiologia múltipla, em decorrência de fatores genéticos e ambientais (3). O envelhecimento populacional em associação às alterações nos hábitos alimentares e o sedentarismo contribuem expressivamente para a crescente incidência destas patologias (3,4).

¹Distúrbios Metabólicos e Nutrição-Faculdade de Ensino Superior de Florianópolis – FAESF – Piauí e Laboratório de Biociências da Motricidade Humana – LABIMH, da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO

²Setor de Ciências e Saúde -Universidade Federal do Piauí– Parnaíba – Piauí

³Departamento de Biofísica e Fisiologia da Universidade Federal do Piauí – Faculdade NOVAFAPÍ – Teresina – Piauí

⁴Ciência do Movimento Humano - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Laboratório de Biociências da Motricidade Humana – LABIMH, da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO

⁵Educação Física - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Enfermagem e Biociências da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

E-mail:socorrinhamartins@click21.com.br

O DM e a HAS representam as duas doenças mais comuns em países industrializados, e a frequência dessas doenças nessas populações aumenta com a idade. Na população brasileira de idosos, estima-se que 65% dos indivíduos sejam hipertensos e cerca 50% de diabéticos (5).

Entre as principais complicações do DM estão a insuficiência renal, a amputação de membros inferiores, a cegueira por retinopatia, a neuropatia periférica, a doença coronariana precoce e as doenças cerebrovasculares agudas e crônicas (6,7). A probabilidade de incidência de tais complicações no portador de diabetes pode ser influenciada por diversos fatores, alguns não modificáveis, como sexo, idade, hereditariedade, e outros plenamente modificáveis, como sobrepeso, dislipidemias, ingestão excessiva de sal, sedentarismo, consumo de álcool, tabagismo, condições socioeconômicas, entre outros (8).

A HAS é outra enfermidade que traz complicações renais, vasculares periféricas, cardiovasculares e cerebrovasculares. Associadas aos fatores de risco para doenças cardiovasculares (DCV) essas complicações trazem uma perspectiva sombria para os países em desenvolvimento, como o Brasil, pelo seu despreparo em lidar com o crescente aumento da população idosa e, pela ênfase que os sistemas de saúde vêm dando às medidas curativas em detrimento das preventivas (9).

O Programa Saúde da Família (PSF) foi criado, em 1994, como resposta do Ministério da Saúde à crise vivida no Sistema Único de Saúde (SUS). Têm por objetivo garantir medidas de promoção da saúde da população geral e de reestruturar o atendimento aos pacientes brasileiros. Procura proporcionar um atendimento resolutivo e de qualidade na rede pública de serviços de saúde, através de ações preventivas e de educação em saúde envolvendo equipe multiprofissional. Entre as ações desenvolvidas visando o controle do DM e da HAS estão campanhas educativas periódicas abordando fatores de risco para essas doenças; programas de atividades de lazer individual e comunitário. Embora o PSF ainda não atenda plenamente às necessidades da população usuária, pode-se afirmar que é inegável a sua contribuição para o setor saúde (10).

O presente trabalho visou descrever as principais características clínicas e os parâmetros bioquímicos de pacientes idosos diabéticos e hipertensos atendidos em Posto de Saúde da cidade de Teresina-PI.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo observacional, descritivo-analítico e transversal entre janeiro e junho de 2009, em idosos diabéticos e hipertensos, de ambos os sexos, na faixa etária de 60 a 82 anos, atendidos em demanda espontânea por duas equipes da Estratégia Saúde da Família (ESF), no Centro de Saúde Ivan Sobral do bairro Novo Horizonte em Teresina-PI. As duas equipes da referida Unidade de Saúde atendiam um total de 101 idosos, dos quais 47 possuíam diagnóstico confirmado de *diabetes mellitus* e hipertensão arterial.

A amostra foi constituída por todos os idosos que atenderam os critérios de inclusão, sendo estes diagnóstico de DM e HAS, totalizando 47 sujeitos. A presença de comorbidades (neoplasias, nefropatias e processos infecciosos em atividade) consideradas critérios de exclusão, foram afastadas pelo médico responsável antes do encaminhamento ao grupo envolvido no presente estudo. Foram investigadas características socioeconômicas, clínicas e laboratoriais.

O projeto do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Piauí (parecer nº 103/2008) e respeitou as diretrizes da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde sobre pesquisa envolvendo seres humanos (11) e as determinações da Convenção de Helsinki (12). Os participantes do estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, após informação sobre possíveis benefícios e da ausência de riscos atrelados à exe-

cução do estudo.

As informações foram obtidas por meio de anamnese e exame clínico, sendo coletados dados relativos à idade, massa corporal, estatura, índice de massa corporal (IMC), medidas da circunferência da cintura (CC), níveis de atividade física, níveis de pressão arterial e dados socioeconômicos.

Também foram realizadas dosagens bioquímicas por exames laboratoriais, com determinação dos níveis de colesterol total e frações, da glicemia de jejum e da hemoglobina glicada, realizados pelo Laboratório da Fundação Municipal de Saúde "Raul Bacelar" em Teresina-PI. Os participantes foram orientados a comparecer à Unidade de Saúde para a coleta de amostras de sangue após jejum mínimo de 8 a 12 horas e as dosagens foram realizadas pelo equipamento "Automatic Analyzy 912".

As medidas de massa corporal e estatura foram determinadas em balança antropométrica *Filizola* com antropômetro vertical fixo, capacidade de 150 kg e intervalos de 100g. A massa corporal foi determinada com o indivíduo descalço, usando roupas leves, de pé, com os calcanhares juntos, cabeça posicionada no plano horizontal, olhando em linha reta. A altura foi verificada utilizando-se antropômetro vertical fixo à balança. A circunferência da cintura foi medida com fita métrica (*Sanny*®, Brasil) no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, sem fazer pressão. Todas as medidas antropométricas foram realizadas, duas vezes, em cada paciente por um único observador, a nutricionista responsável pelo estudo e com experiência na realização das medidas e obedecendo ao prescrito no *International Standards for Anthropometric Assessment* (13).

A classificação da obesidade abdominal baseada na CC utilizou os pontos de corte recomendados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para avaliação do risco de complicações metabólicas, que considera para homens, risco aumentado valores de CC entre 94 e 102 cm, e substancialmente aumentado, valores de CC iguais ou superiores a 102 cm; e para as mulheres, risco aumentado se CC estiver entre 80 e 88 cm, e muito aumentado para valores forem iguais ou superiores a 88 cm (14).

Para avaliação do estado nutricional global foi utilizado o índice de massa corporal IMC (peso/altura^2), adotando-se os critérios propostos para idosos pelo SISVAN (15), sendo considerados idosos com baixo peso aqueles que apresentaram IMC inferior a 22 Kg/m², com peso normal entre 22 e 27 Kg/m² e excesso de peso com IMC igual ou superior a 27 Kg/m².

A avaliação do nível de atividade física foi realizada por meio da aplicação do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) na versão curta (16).

A pressão arterial foi medida utilizando esfigmomanômetro Bic, calibrado, segundo procedimento especificado na V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (17). As medidas de pressão arterial foram feitas com o indivíduo sentado, após descanso por pelo menos 5 minutos, com o braço posicionado ao nível do coração. A pressão sistólica foi assinalada na 1ª fase de *Korotkoff* (aparecimento do ruído), e a diastólica na 5ª fase de *Korotkoff* (desaparecimento do ruído). Foi registrado o valor referente à média de duas medidas realizadas a um intervalo de dois minutos (17).

Considerando que os sujeitos do estudo eram portadores de hipertensão arterial fazendo uso de agentes antihipertensivos, os níveis de pressão arterial foram classificados (para efeito das análises de resultados) em aumentados quando iguais ou superiores a 140 mmHg para pressão sistólica e 90 mmHg para pressão diastólica, de acordo com as V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (17).

Utilizaram-se como padrão de referência para triglicerídeos, colesterol total e frações os valores adotados nas IV Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias (18); para glicemia de jejum os valores adotados pela Sociedade Brasileira de Diabetes (3) e para hemoglobina glicada os valores recomendados pela

American Diabetes Association (19).

Foram considerados elevados os níveis de colesterol total acima de 200mg/dL, triglicerídeos maior que 150 mg/dL, LDL acima de 100 mg/dL e HDL abaixo de 40 mg/dL e 50 mg/dL para mulheres e homens, respectivamente. O cálculo do LDL-c foi realizado através da fórmula de Friedewald [LDL-c = (CT - HDL-c) - (TG/5)] (18). Considerou-se hiperglicemia de jejum os resultados acima de 100 mg/dL. O percentual de hemoglobina glicada (A1C) foi considerado normal para valores abaixo de 7%(19).

Os pacientes cadastrados foram atendidos mensalmente pelo médico ou enfermeiro da Unidade Básica de saúde (UBS) onde é feita a prescrição dos medicamentos aos pacientes acompanhados. O fornecimento de medicamentos foi realizado na farmácia da UBS por um funcionário de nível médio, mediante a entrega do receituário. Apenas durante a realização do estudo os pacientes contaram com apoio nutricional, tendo em vista que a referida UBS não dispõe de nutricionista para a realização de acompanhamento alimentar.

O processamento dos dados foi realizado utilizando programa *Bioestat* 5.0 e envolveu a descrição das variáveis por meio das médias e desvio padrão (20). A associação entre variáveis foi verificada pela aplicação do teste de associação do qui-quadrado (χ^2) para as proporções e correlação linear de Pearson. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

RESULTADOS

A média de idade entre os 47 participantes foi de $65,5 \pm 6,5$ anos. O número médio de pessoas na família foi de $3,8 \pm 1,7$ pessoas, com renda *per capita* mensal de $1,6 \pm 0,7$ salários mínimos, revelando tratar-se de pessoas com baixo poder aquisitivo (tabela 1).

Quanto às medidas antropométricas e índice de massa corporal (IMC), o peso médio foi de $69,3 \pm 11,8$ kg; a altura de $1,5 \pm 0,1$ m; o IMC de $30,4 \pm 5,1$ kg/m² e a circunferência da cintura de $98,4 \pm 10,6$ cm (tabela1). Em relação às variáveis investigadas por meio de exames laboratoriais, observou-se que a glicemia de jejum foi de $170,8 \pm 73,4$ mg/dL e a A1C de $7,1 \pm 0,8\%$; os níveis séricos de colesterol total, triglicerídeos, LDL-c e HDL-c de $225,9 \pm 41,8$; $216,7 \pm 107,6$; $150,2 \pm 42,3$ e $42,9 \pm 9,1$ mg/dL, respectivamente. Além disso, nesses pacientes variáveis como tempo de diagnóstico da doença, pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) foram

de $6,4 \pm 4,3$ anos, $143,2 \pm 23,2$ e $89,6 \pm 12,2$ mmHg, respectivamente (tabela 1).

Destaca-se que 85,1% dos participantes eram do sexo feminino, 97,9% eram sedentários, e que mais de metade (55,4%) eram analfabetos. Além disso todos faziam uso de medicação anti-hipertensiva, sendo mais frequentes os usos de inibidores da enzima conversora da angiotensina (59,6%), β -bloqueadores (21,3%), diuréticos (27,6%) e antagonistas de cálcio (10,6%). Observou-se, ainda, que 87,2% faziam uso de medicação hipoglicemiante, 6,7% destes faziam uso de insulina e 93,3% faziam uso de hipoglicemiantes orais, dos quais 21,9% faziam uso de mais de uma dessas medicações (tabela 2).

Entre os pacientes do sexo feminino, circunferência da cintura (CC) aumentada foi encontrada em 12,5%, enquanto 87,5% apresentavam circunferência da cintura muito aumentada. Em relação aos pacientes do sexo masculino, CC aumentada foi observada em 71,4 %, sendo para os 28,6% restantes observados valores dentro dos pontos de corte de normalidade (tabela 2).

No que diz respeito ao perfil lipídico, níveis séricos elevados de LDL-c foram encontrados em todo os pacientes, e 29,8% apresentavam valores muito aumentados (tabela 2). Glicemia de jejum alterada foi encontrada em 93,7% dos pacientes, onde 11 pacientes (23,5%) apresentaram valores muito aumentados. Também foi observado que 72,3% dos pacientes apresentaram excesso de peso, e destes 19 (40,4%) tinham sobrepeso e 23 (49,0%) apresentaram obesidade Níveis de PAS e PAD aumentados foram encontrados em 55,3 % e 59,6% dos pacientes, respectivamente (Tabela 2).

Níveis elevados de colesterol total e triglicerídeos foram encontrados, respectivamente em 76,6% e 72,4% dos pacientes, com valores muito aumentados em 23,4% e 27,6%, respectivamente (tabela 3).

Houve associação entre o IMC e pressão arterial ($p=0,04$), mas não entre glicemia de jejum ($p=0,44$), hemoglobina glicada ($p=0,13$), colesterol total ($p=0,29$), HDL Colesterol ($p=0,21$), LDL Colesterol ($p=0,92$) e triglicerídeos ($p=0,40$) (tabela 3).

Ao investigar correlação entre variáveis, observou-se correlação significativa positiva entre circunferência da cintura e o índice de massa corporal ($r = 0,76$; $p = 0,0000$) e entre percentual de hemoglobina glicada e a glicemia de jejum ($r= 0,68$; $p = 0,0000$), conforme apresentado nas figuras 1 e 2, respectivamente.

Tabela 1: Média e Desvio Padrão de variáveis investigadas em pacientes idosos, diabéticos e hipertensos atendidos em uma unidade de saúde da Estratégia Saúde da Família (ESF) em Teresina-PI

Variável	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
Idade (anos)	65,5	6,5	60	82
Renda per capita (salário mínimo)	1,6	0,7	1	4,5
Número de pessoas na família	3,8	1,7	2	9
Peso (kg)	69,3	11,8	50	103
Altura (m)	1,5	0,1	1,4	1,6
ÍMC (kg/m ²)	30,4	5,1	22,4	40,7
Circunferência da cintura (cm)	98,4	10,6	63	120
Tempo de diagnóstico da doença (anos)	6,4	4,3	1	20
PAS (mmHg)	143,2	23,2	100	200
PAD(mmHg)	89,6	12,2	70	120
Glicemia de jejum (mg/dLI)	170,8	73,4	73	404
Hemoglobina glicada (%)	7,1	0,8	5,9	9,1
Colesterol Total (mg/dL)	225,9	41,8	170	361
Triglicerídeos (mg/dL)	216,7	107,6	83	768
LDL-c (mg/dL)	150,2	42,3	107	350
HDL-c (mg/dL)	42,9	9,1	26	70

IMC: Índice de Massa Corporal; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; LDL-c: Lipoproteína de Baixa Densidade; HDL-c: Lipoproteína de Alta Densidade

Tabela 2: Características socioeconômicas, antropométricas e clínicas dos idosos diabéticos e hipertensos atendidos em uma unidade de saúde da Estratégia Saúde da Família (ESF) em Teresina-PI

Variável	Categorias	Frequência	
		n	%
Sexo	Feminino	40	85,1
	Masculino	7	14,9
Escolaridade	Alfabetizado	4	8,5
	Fundamental Incompleto	17	36,1
	Analfabeto	26	55,4
Nível de atividade física	Ativo	1	2,1
	Sedentário	46	97,9
Uso de medicação anti-hipertensiva	Sim	47	100,0
	Não	0	0,0
LDL-c (mg/dL)	≥ 100 ou < 150	33	70,2
	≥ 150	14	29,8
IMC (Kg/m ²)	≥22 ou ≤27	13	27,7
	>27	34	72,3
CC (cm)	<94 ♂ ou <80 ♀	5	10,6
	≥94 e ≤ 102 ♂ ou ≥ 80 e ≤ 88 ♀	7	14,9
	> 102 ♂ ou > 88 ♀	35	74,5

IMC: Índice de Massa Corporal; LDL-c: Lipoproteína de Baixa Densidade; CC: Circunferência da cintura

Tabela 3: Índice de massa corporal (IMC), níveis séricos de glicemia de jejum, hemoglobina glicada, colesterol total, HDL-c, triglicerídeos, segundo pressão arterial de idosos diabéticos e hipertensos atendidos em uma unidade de saúde da Estratégia Saúde da Família (ESF) em Teresina- PI

Variável		Pressão Arterial						Estatística
		Normal		Alterada		Geral		
		n	%	n	%	n	%	
Glicemia de jejum (mg/dL)	<100	2	11,1	1	3,4	3	6,4	$\chi^2=1,6$ p=0,44
	≥ 100 ou < 200	11	61,1	22	76,0	33	70,2	
	>200	5	27,8	6	20,6	11	23,4	
	Total	18	100,0	29	100,0	47	100,0	
Hemoglobina glicada (%)	<7	11	61,1	12	41,3	23	48,9	$\chi^2=3,9$ p=0,13
	≥7 ou <9	6	33,3	17	58,7	23	48,9	
	≥9	1	5,6	0	0,0	1	2,2	
	Total	18	100,0	29	100,0	47	100,0	
Colesterol total (mg/dL)	<200	5	27,8	6	20,6	11	23,4	$\chi^2=2,6$ p=0,29
	≥200 ou <250	11	61,1	14	48,4	25	53,2	
	≥250	2	11,1	9	31,0	11	23,4	
	Total	18	100,0	29	100,0	47	100,0	
HDL (mg/dL)	<40	6	33,3	15	51,7	21	44,6	$\chi^2=3,0$ p=0,21
	≥40 ou <50	8	44,4	6	20,6	14	29,7	
	≥50	4	22,3	8	27,7	12	25,7	
	Total	18	100,0	29	100,0	47	100,0	
LDL (mg/dL)	≥100 ou <150	13	72,2	20	68,9	33	70,2	$\chi^2=0,05$ p=0,92
	≥150	5	27,8	9	31,1	14	29,8	
	Total	18	100,0	29	100,0	47	100,0	
Triglicerídeos (mg/dL)	<150	3	16,7	10	34,4	13	27,6	$\chi^2=1,7$ p=0,40
	≥150 ou <250	9	50,0	12	41,3	21	44,8	
	≥250	6	33,3	7	24,3	13	27,6	
	Total	18	100,0	29	100,0	47	100,0	
IMC (Kg/m ²)	≥25 ou ≤27	8	44,5	5	17,3	13	27,7	$\chi^2=2,28$ p=0,04
	>27	10	55,5	24	82,7	34	72,3	
	Total	18	100,0	29	100,0	47	100,0	

LDL-c: Lipoproteína de Baixa Densidade; HDL-c: Lipoproteína de Alta Densidade; IMC: Índice de Massa Corporal

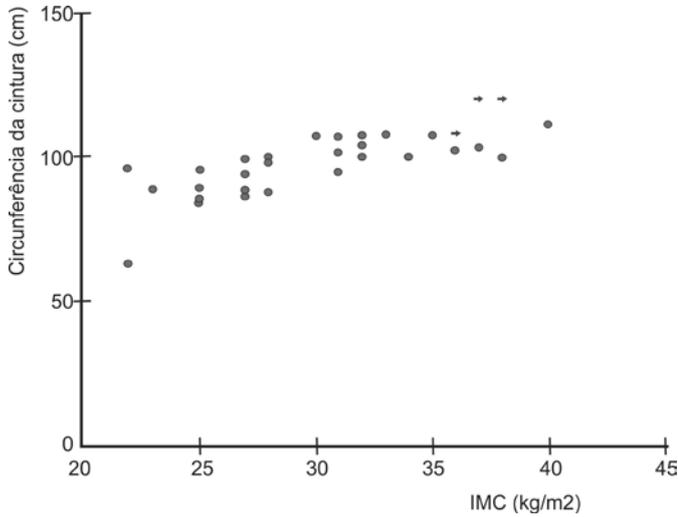


Figura 1: Correlação linear da Circunferência da cintura (cm), segundo índice de massa corporal (IMC), $r = 0,76$; $p = 0,0000$.

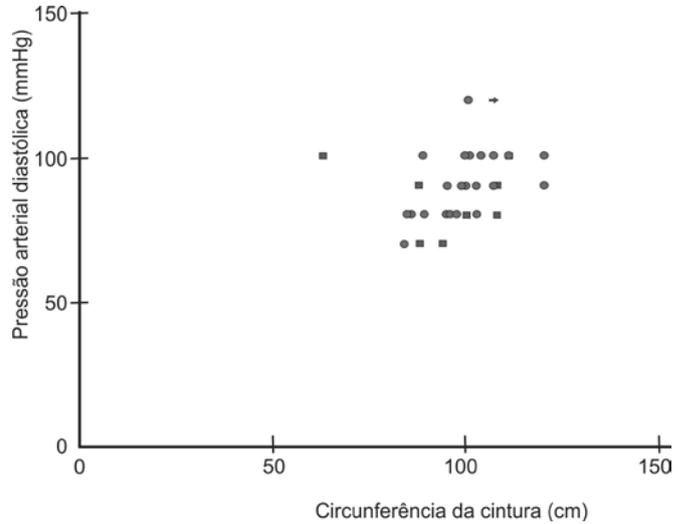


Figura 4: Correlação linear da Pressão arterial diastólica (mmHg), segundo circunferência da cintura (cm), $r = 0,35$; $p = 0,0137$

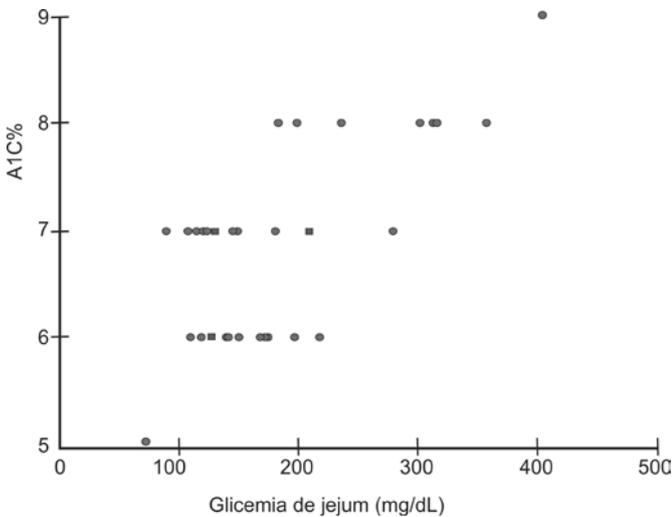


Figura 2: Correlação linear da Hemoglobina glicada (A1C %), segundo glicemia de jejum (mg/dL), $r = 0,68$; $p = 0,0000$

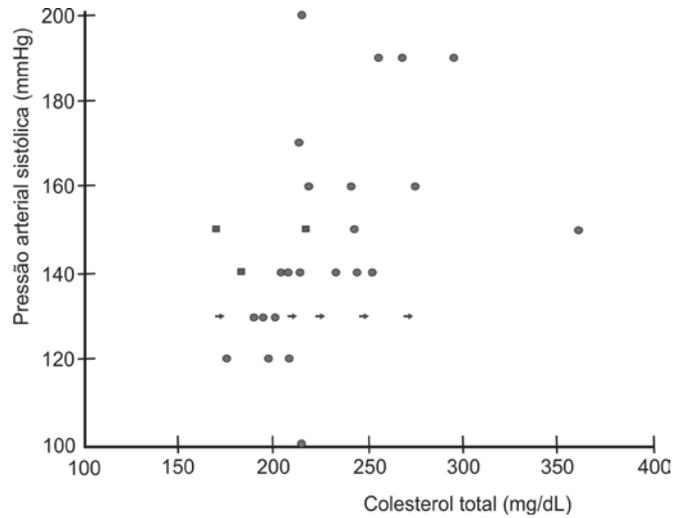


Figura 5: Correlação linear da Pressão arterial sistólica (mmHg), segundo Colesterol total(mg/dL), $r = 0,33$; $p = 0,0201$

Por outro lado, conforme mostrado nas figuras 3 e 4, respectivamente houve correlação positiva entre os níveis de PAD com o IMC ($r = 0,34$; $p = 0,0193$) e CC ($r = 0,35$; $p = 0,0137$). Também foi encontrada correlação entre a PAS com os níveis de colesterol total ($r = 0,33$; $p = 0,0201$, figura 5).

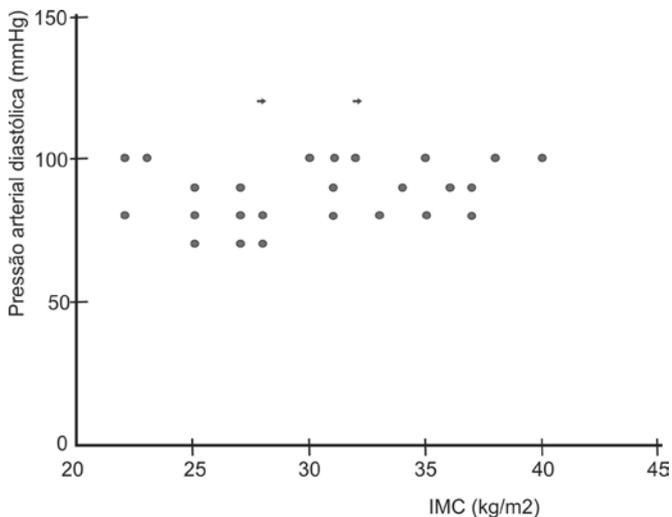


Figura 3: Correlação linear da Pressão arterial diastólica (mmHg), segundo índice de massa corporal (IMC), $r = 0,34$; $p = 0,0193$

DISCUSSÃO

No Brasil, a obesidade tem sido considerada um importante problema de saúde pública, onde dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF), realizada pelo IBGE, revelaram que em 2003 a prevalência de obesidade na população geral era de 12,7% (21). Entre as características clínicas observadas no estudo o excesso de peso atingia a maioria dos pacientes, sendo que a obesidade esteve presente em quase metade deles. De forma semelhante *Fontoura et al.*(22), em estudo com pacientes diabéticos, verificaram que todos os indivíduos participantes apresentaram algum grau de sobrepeso, sendo que a maioria era obesa.

Hamisu et al.(23) em revisão bibliográfica sobre o assunto, concluíram que a obesidade tem aumentado na população idosa em todo o mundo e está associada a doenças, aumento dos custos com saúde, além de hospitais e lares estarem mal equipados para atender os idosos obesos.

Além disso, a distribuição central de adiposidade está associada a distúrbios metabólicos e riscos cardiovasculares (24), e as mulheres com circunferência abdominal acima de 76,2 cm possuem risco duas vezes maior de desenvolverem coronariopatias do que aquelas com a circunferência menor que 71,1 cm (25). *Bjorntorp et al.*(26) consideram a obesidade como um importante fator de risco de mortalidade precoce, porém com diferentes graduações de risco, dependendo da região de deposição da gordura, estando os maiores riscos

associados à deposição abdominal.

O presente estudo evidenciou que quase três quartos dos pacientes tinham obesidade central. Entre eles 14,9% apresentaram circunferência da cintura (CC) aumentada, enquanto 74,5% apresentavam circunferência da cintura muito aumentada. *Andrade (27)*, em estudo que comparou a obesidade central em idosos de seis países da América Latina e Caribe, revelou que brasileiros, chilenos e mexicanos têm os valores mais elevados da circunferência da cintura e relação cintura-quadril, o que implica que os idosos nesses países estão em maior risco de desenvolver diabetes e doenças cardiovasculares.

A correlação positiva encontrada entre o IMC e a proporção de indivíduos com pressão arterial alterada é concordante com aqueles encontrados por *Cabral et al. (28)* em estudo com adultos hipertensos, onde foi encontrada associação entre o excesso de peso e elevação da pressão arterial.

Além disso, o DM é a doença crônica não transmissível para a qual o IMC elevado representa o maior risco de aparecimento e que pode levar à cegueira, insuficiência renal, doença cardiovascular, e amputação de membros inferiores, além de apresentar alta morbimortalidade (29).

Resultados obtidos tanto a partir de estudos prospectivos quanto transversais, em diversas populações têm mostrado que presença do aumento de tecido adiposo é um dos principais fatores de risco associados à hipertensão arterial, independente da faixa etária (30). Segundo estudos de *Freedman et al. (31)*, quanto mais elevados forem o IMC e a CC dos pacientes, maior é a probabilidade de apresentar hipertensão arterial, hipercolesterolemia e redução do HDL-c.

A avaliação dos parâmetros relacionados ao perfil lipídico dos idosos aqui estudados demonstrou que o LDL-c apresentou valores médios muito acima dos pontos de corte de normalidade e que todos os pacientes tinham valores alterados. O aumento do nível de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) é um fator de risco importante na patogênese da aterosclerose (32) e provavelmente os eventos associados à oxidação do LDL-c desempenham um papel importante no início da aterogênese (33).

Adicionalmente, 76,6% dos participantes apresentaram colesterol total aumentado ou muito aumentado. Em conjunto, os resultados aqui encontrados permitem sugerir que, no grupo estudado, o excesso de peso com deposição central de gordura e a hipercolesterolemia são fatores predisponentes para elevação da pressão arterial. Relação de dislipidemia com doenças cardiovasculares tem sido descrita em inúmeros estudos. Nesse sentido, *Anum et al. (34)* estudaram homens com idade acima de 65 anos que foram acompanhados desde a meia idade e observaram que o colesterol total mostrou associação positiva com a doença arterial coronariana, em homens entre 65 e 80 anos de idade.

Mais de 44% dos idosos aqui avaliados tinham valores médios de HDL-c abaixo da referência sugerida pela Sociedade Brasileira de Diabetes (3). *Freitas et al. (35)* avaliaram idosos com idade média de $70,01 \pm 7,24$ anos em duas ocasiões com um intervalo mínimo de cinco anos e constataram que quanto maior a pressão arterial sistólica e menor o HDL-c, maior a incidência de eventos cardiovasculares, e níveis persistentemente baixos de HDL-c em 8 anos de acompanhamento aumentaram os riscos para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares entre esses idosos.

Foi observada grande variabilidade nos níveis médios de triglicérides ($216,7 \pm 107,6$ mg/dL), com 72,3% dos pacientes com valores acima dos recomendados. Estes resultados corroboram com os encontrados por *Pimenta et al. (36)* em estudo com adultos, onde foi encontrada associação entre níveis elevados de triglicéridos e aumento da prevalência de hipertensão.

Os valores médios das concentrações plasmáticas de gli-

cose aqui encontrados estavam acima dos pontos de cortes de normalidade, e a maioria dos idosos apresentou níveis elevados ou muito elevados de glicemia de jejum. Vale lembrar que a hiperglicemia não detectada precocemente e sua persistência por tempo prolongado é bastante nociva para o paciente, uma vez que seu descontrole por vários anos consecutivos resulta em danos teciduais, perda de função e falência de vários órgãos (3, 37).

A maioria dos pacientes avaliados foram classificados como sedentários pelo questionário IPAQ não favorecendo o controle de peso corporal, e sim, contribuindo para a elevação dos níveis pressóricos e glicêmicos.

A média de A1C encontrada entre os pacientes foi de 7,1%, resultado acima do ponto de corte sugerido pela ADA (18), e que reflete controle glicêmico inadequado. Além disso, os níveis de A1C estavam elevados em mais de metade dos pacientes estudados, observando-se que 49% apresentavam níveis elevados e 2% apresentavam níveis muito elevados de A1C. Contudo, é importante destacar que o grupo aqui estudado é constituído por idosos e que, de acordo com estudos do Grupo Interdisciplinar de Padronização da Hemoglobina Glicada (37), em idosos, dependendo de sua higidez, o nível de até 8% é considerado apropriado, para evitar efeitos colaterais indesejados, como a hipoglicemia severa. Nesses pacientes, a meta para A1C deve ser individualizada, pois, idosos em boas condições clínicas são provavelmente beneficiados por um controle glicêmico mais intensivo e que em idosos com prognóstico de vida limitada, os riscos do controle glicêmico intensivo são maiores do que os benefícios potenciais.

A correlação positiva entre a glicemia de jejum e a A1C encontrada neste estudo corrobora com resultados obtidos em estudo realizado pelo *Diabetes Control and Complications Trial (38,39)*. Além disso, diferentes estudos têm demonstrado a importância da avaliação de A1C a partir de existência de correlação entre o controle glicêmico, quantificado por determinações seriadas de A1C, e os riscos de desenvolvimento e progressão das complicações crônicas do diabetes (37,39).

Todos os participantes incluídos no estudo realizavam tratamento farmacológico da pressão arterial, porém, quando os níveis pressóricos foram analisados, observou-se que os valores estavam dentro dos pontos de corte de normalidade apenas em cerca de 40% dos pesquisados, o que sugere a necessidade de reavaliar o tratamento de tal grupo para promover controle pressórico adequado. Tais resultados estão em concordância com os descritos no estudo de *Gus et al. (40)* em estudo de prevalência e controle da hipertensão arterial sistêmica no estado do Rio Grande do Sul, demonstraram que quase 80% dos pacientes em tratamento medicamentoso de hipertensão arterial apresentavam níveis pressóricos acima dos limites de 130/80 mmHg estabelecidos nas V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão para pacientes diabéticos (16).

Com base nos resultados obtidos nesse estudo observa-se a importância de estratégias básicas de prevenção realizadas pelo Programa Saúde da Família no controle de vários distúrbios bem como a necessidade da implementação de medidas eficazes no controle de doenças crônicas em indivíduos idosos.

CONCLUSÃO

As características biofísicas e bioquímicas mais prevalentes foram o excesso de peso, obesidade central, colesterol total aumentado, LDL-c elevado, glicemia de jejum alterada e sedentarismo. Tais fatores precisam ser controlados e, para tanto, faz-se necessário mudanças no hábito de vida desta população com a adoção de uma alimentação balanceada e adequada às necessidades individuais, realização regular de prática de atividade física orientada e adequada às condições físicas e sócio-culturais de cada indivíduo associado a políticas de saúde direcionadas à população idosa.

Referências

- Maia FOM, Duarte YAO, Lebrão ML, Santos JLF. Fatores de risco para mortalidade em idosos. **Rev Saúde Pública.** 2006; 40(6):1-7.
- Ramos LR, Veras RP, Kalache A. Envelhecimento populacional: uma realidade brasileira. **Rev Saúde Pública.** 1987; 21(3): 211-24.
- Sociedade Brasileira de Diabetes. Diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito do tipo 2: consenso brasileiro sobre diabetes 2002. Rio de Janeiro: **Diagraphic.** 2003.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. **Diabetes Care.** 2004; 27(5):1047-53.
- Gomes MB, Giannella Neto D, Mendonça E, Tambascia MA, Fonseca RM, Réa RR. et al. Prevalência de sobrepeso e obesidade em pacientes com diabetes mellitus do tipo 2 no Brasil: estudo multicêntrico nacional. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2006; 50(1):136-44.
- Fausto N, Kumar V, Abbas A K, Robbins & Cotran - Patologia - Bases Patológicas das Doenças - 7 Ed. **Editora Sarvier:** 2005, 1504p.
- Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinacional study of vascular disease in diabetes. **Diabetologia.** 2001; 44 Suppl.2 S14-S21.
- Converso MER, Leocádio PLLF. Prevalência da hipertensão arterial e análise de seus fatores de risco nos núcleos de terceira idade de Presidente Prudente. **Rev Ciênc Ext.** 2005; 2(1):13-23.
- Lessa I. Epidemiologia das Doenças Cerebrovasculares no Brasil. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo,** 1999; 9(4):509-518.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Plano de reorganização da atenção à hipertensão arterial e ao diabetes mellitus.** Brasília: Ministério da Saúde, 2001.
- Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Resolução 196/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos.** Brasília; 1996.
- World Medical Association. Declaration of Helsinki. **Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects.** 59th WMA General Asseby, Seoul October, 2008.
- Marfell-Jones M, Olds T, Stewart A, Carter L. **International Standards for Anthropometric Assessment.** ISAK: Potchefstroom south Africa, 2006.
- World Health Organisation (WHO). Nutrition. **Controlling the global obesity epidemic.** Geneva: World Health Organization; 2003.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN: Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde Série B. **Textos Básicos de Saúde.** Brasília: Ministério da Saúde, 2008.
- Matsudo, S; Araujo, T; Matsudo, V, et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Rev Bras Ativ Fis e Saúde.** 6(2):05-18, 2001.
- V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Arq Bras Cardiol.** [periódico na Internet]. 2007 Set [citado 2010 Out 12]; 89(3): e24-e79. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2007001500012&lng=pt. doi: 10.1590/S0066-782X2007001500012.
- IV Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de cardiologia. **Arq Bras Cardiol.** Volume 88, Suplemento I, Abril 2007
- American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults whit diabetes. **Diabetes Care.** Alexandria, 2003; 26 (Supl1): 83-6.
- Ayres M, Ayres JRM, Ayres DL, Santos AAS. **Bioestat 5.0. Sociedade Civil Mamirauá.** Pará, 2007.
- Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamento Familiar 2002-2003. **Análise da Disponibilidade Domiciliar de Alimentos e do Estado Nutricional no Brasil.** 2003. p 40-76.
- Fontoura JV, Batista SMM. Acompanhamento nutricional de pacientes diabéticos com sobrepeso e descompensados em Tubarão-SC. **Rev. Nutr Bra.** 2003; 3(1):3-10.
- Hamisu MS, Bonnema SM, Alio AP. Obesity: What is an elderly population growing into? **Maturitas.** 2009; 63 (1): 7-12.
- Sousa RMRP, Sobral DP, Paz SMRS, Martins MCC. Prevalência de sobrepeso e obesidade entre funcionários plantonistas de unidades de saúde de Teresina-PI. **Rev Nutr.** 2007; 20(5):473-82.
- Rexode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. **JAMA.** 1998; ;280(21):1843-48.
- Bjorntorp P, Rosmond R. Obesity and cortisol. **Nutrition.** 2000; 16(10): 924-36.
- Andrade FCD. Obesity and central obesity in elderly people in Latin America and the Caribbean-Are we fat? **Annals of Epidemiology.** 2005; 15(8):643.
- Cabral PC, Melo AMCA, Amado TCF, Santos RMAB. Avaliação antropométrica e dietética de hipertensos atendidos em ambulatório de um hospital universitário. **Rev Nutr.** 2003;16(1):61-71.
- Francischi RPP, Pereira LO, Freitas CS, Klopfer ML, Santos RC, Vieira P et al. Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. **Rev Nutr.** 2000; 13(1):17-29.
- Conceição TV, Gomes FG, Tauil PL, Rosa TT. Valores de Pressão Arterial e suas Associações com Fatores de risco Cardiovasculares em Servidores da Universidade de Brasília. **Arq Bras Cardiol.** 2006; 86(1): 26-31.
- Freedman DS, Khan LK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: The Bogalusa Heart Study. **Pediatrics.** 2001;108(3):712-18.
- JiraW, Spitteller G, Schramm A. Increase in hydroxy fatty acids in human low density lipoproteins with age. **Chem Phys Lipids.** 1996; 84:165-73.
- Stulnig TM, Jurgens G, Chen Q, Moll D, Schonitzer D, Jarosch E, Wick G. Properties of low-density lipoproteins relevant to oxidative modification change paradoxically during aging. **Atherosclerosis.** 1996; 126:85-94.
- Anum EA, Adera T. Hypercholesterolemia and coronary heart disease in the elderly: a meta-analysis. **Annals of Epidemiology.** 2004; 14(9):705-21.
- Freitas EV, Brandão AA, Pozzan R, Magalhães ME, Fonseca F, Pizzi O, Campana E et al. Importance of high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) levels to the incidence of cardiovascular disease (CVD) in the elderly. **Archives of Gerontology and Geriatrics.** In Press, Corrected Proof, Available online 24 April 2010.
- Pimenta AM, Kac G, Gazzinelli A, Corrêa-Oliveira R, Velásquez-Meléndez G. Associação entre obesidade central, triglicérides e hipertensão arterial em uma área rural do Brasil. **Arq Bras Cardiol.** 2008; 90(6): 419-25.
- Grupo Interdisciplinar de Padronização da Hemoglobina Glicada – A1C. **Hemoglobina glicada.** Posicionamento Oficial – 3ª edição. A importância da hemoglobina glicada (A1C) para a avaliação do controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus: aspectos clínicos e laboratoriais. 2009.
- DCCT Research Group. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). The effect of intensive treatment of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. **N Engl J Med.** 1993; 329: 977-86.
- American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations. “Standards of Medical Care in Diabetes – 2007”. **Diabetes Care.** 2007; (30), Supl.1:8-14
- Gus I, Harzheim E, Zaslavsky C, Medina C, Gus M. Prevalência, reconhecimento e controle da hipertensão arterial sistêmica no Estado do Rio Grande do Sul. **Arq Bras Cardiol.** 2004; 83(5): 424-8.

Conflito de interesse: nenhum

Recebido em: 04-04-2011

Revisado em: 13-04-2011

Aceito em: 22-04-2011

Endereço para correspondência:

Maria do Perpétuo Socorro Carvalho Martins

Rua Valdemar Martins Qd – F, cs – 03 – Teresina / PI – CEP 64055-285/ Brasil.

ARTIGO ORIGINAL

TÓPICOS EM CLÍNICA MÉDICA

ARTROPATIA DE JACCOUD E ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPIDES

JACCOUD'S ARTHROPATHY AND ANTIPHOSPHOLIPIDE ANTIBODIES

FELIPE DE SOUZA LA ROCCA*
LUCAS SFIER GALDINO*
THELMA L SKARE*

Descritores: Lúpus eritematoso sistêmico, Artrite, Anticorpos antifosfolípides
Key words: Systemic lupus erythematosus, Arthritis, Antiphospholipid antibodies

Resumo

Justificativa: A artropatia de Jaccoud é uma complicação do lúpus eritematoso sistêmico (LES) definida como uma poliartrite crônica com alterações estruturais. Como o perfil de autoanticorpos pode influir nas manifestações clínicas do LES, postulamos que essa artropatia esteja associada aos anticorpos antifosfolípides. **Objetivos:** Buscar uma associação entre a artropatia de Jaccoud e a presença dos anticorpos antifosfolípides. **Métodos:** Realizou-se um estudo transversal observacional no qual foram feitas análises de 325 prontuários de pacientes com LES, sendo consideradas as seguintes variáveis: idade, sexo, tempo de diagnóstico do LES, presença de artralgia, artrite, padrão da artrite, deformidade óssea ao Raio-X de mãos, presença de anticardiolipinas (aCl) IgG e IgM e presença do anticoagulante lúpico (LAC). Os dados foram agrupados e foram utilizados os testes de Fisher e de Mann Whitney para estudos de associação. Foi adotado o nível de significância de 5%. **Resultados:** Foram encontrados 12 pacientes (3,6%) com artropatia de Jaccoud, 46/323 (14,24%) aCl IgG positivo; 38/321 (11,83%) aCl IgM positivo e 35/257 (13,61%) com LAC positivo. Encontrou-se uma associação positiva para a presença de aCl IgG em pacientes com Jaccoud ($p=0,04$). **Conclusões:** A prevalência de artropatia de Jaccoud na população local portadora de lúpus eritematoso é de 3,6%, e sua presença está associada com anticardiolipina IgG. **Endocrinol diabetes clin exp 2011; 1305-1308.**

Abstract

Background: Jaccoud arthropathy is a complication of systemic lupus erythematosus (SLE) defined as a chronic polyarthritis with structural changes. As the profile of autoantibodies may influence the clinical manifestations of SLE, we postulate that this arthropathy is associated with antiphospholipide antibodies. **Objective:** To seek an association between Jaccoud's arthropathy and antiphospholipid antibodies. **Methods:** We conducted an observational cross study in which it was performed an analysis of 325 medical records of SLE patients, considering the following variables: age, sex, time of diagnosis of SLE, presence of arthralgia, arthritis, pattern of arthritis, bone deformity at radiograph of hands and the presence of anticardiolipin (aCL) IgG and IgM, and presence of lupus anticoagulant (LAC). The data were grouped and we used the Fisher and Mann Whitney test for association studies. The significance level adopted was 5%. **Results:** There were 12 patients (3.6%) with Jaccoud's arthropathy, 46/323 (14.24%) aCl IgG positive, 38/321 (11.83%) aCl IgM positive and 35/257 (13.61 %) were LAC positive. We found a combination of the presence of aCL IgG in patients with Jaccoud ($p=0.04$). **Conclusions:** The prevalence of Jaccoud's arthro-

pathy in the local SLE population is 3.6% and its presence is associated with anticardiolipin IgG. **Endocrinol diabetes clin exp 2011; 1305-1308.**

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença de etiologia ainda desconhecida que envolve todo o organismo. A patogênese se faz por ação de auto-anticorpos e complexos antígeno-anticorpo que se depositam em vários tecidos, sendo os responsáveis pela apresentação clínica da doença (1).

Um das manifestações iniciais do LES é a artrite lúpica, que se caracteriza por rigidez matinal, edema e dor principalmente em pequenas articulações como as interfalangianas proximais e metacarpofalangianas (1).

As articulações podem ter vários graus de acometimento: desde uma artralgia leve até uma artropatia grave com comprometimento da função motora (1,2).

A artrite lúpica normalmente não cursa com deformidades, exceto quando associado à artropatia de Jaccoud. Deformante, mas não erosiva, esta artropatia foi descrita em 1869 numa publicação de F.S. Jaccoud. Inicialmente era observada em pacientes com Febre Reumática, mas foi também diagnosticada associada a outras doenças reumáticas, principalmente o LES (3). É definida como uma poliartrite crônica, com alterações estruturais de aparecimento insidioso, progressivo e permanente; ocorre principalmente em mãos, com múltiplas subluxações nas articulações metacarpofalangianas e desvio ulnar. Cursa com pouca ou nenhuma dor e curiosamente a função do membro é preservada. O desvio ulnar é normalmente um dos primeiros sinais a aparecer, mas também podem ocorrer deformidades em pescoço de cisne e dedo em batoeira (1,4,5). Atualmente o diagnóstico da Artropatia de Jaccoud é considerado toda vez que em uma artropatia normalmente não deformante aparecem deformidades como uma situação de exceção. (1,2).

A artropatia aqui em estudo tem como grande diferencial uma doença mista de Lúpus e Artrite Reumatóide, conhecida como *Rhupus*. Essa associação foi descrita em 1969 por (6). O diagnóstico diferencial é feito pela presença de erosões ósseas que inexistem no paciente com Jaccoud (5).

A síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) caracteriza-se pelas manifestações clínicas e laboratoriais de trombose venosa e/ou arterial de repetição, abortos recorrentes, trombocitopenia e presença de anticorpos antifosfolípides (7). Ela pode ser dividida em duas formas: a primária ou idiopática, na qual se encontram os anticorpos contra os fosfolípidios de membrana sem que haja uma doença de base, e a forma secundária que ocorre em pacientes que já tem uma doença pré-existente. Na forma secundária, é comum a associação com o LES e outras colagenoses. A prevalência do anticorpo

*Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba
E-mail:tskare@onda.com.br

antifosfolípide em pacientes com LES é de aproximadamente 40%. A presença dos anticorpos antifosfolípidos também pode estar associada a neoplasias, doenças infecciosas (virais e bacterianas), drogas (clorpromazina, hidralazina, fenitoína, cocaína), colagenoses (como a doença mista do tecido conjuntivo) e vasculites (como Arterite de *Takayasu* e a *Granulomatose de Wegener*) (7).

Os anticorpos antifosfolípidos podem ser detectados de duas maneiras: testes enzimáticos (*ELISA*) e testes de coagulação. Os anticorpos detectados pelo teste de *ELISA* são os anticorpos anticardiolipina (IgG e IgM); o detectado através do teste de coagulação, dependente de fosfolípidos, leva a denominação de anticoagulante lúpico (LAC) (6,7,8).

Em pacientes com Síndrome do Anticorpo fosfolípide (SAF) existe uma correlação clara entre os anticorpos e a doença. A primeira descrição de SAF foi em 1952 em um paciente com LES e sífilis que apresentava consecutivos exames de VDRL falso positivos. A SAF é definida como uma doença não inflamatória, auto-imune, que cursa com trombose vascular ou doença da gravidez, e cujo diagnóstico depende da demonstração de anticorpos antifosfolípidos pelo laboratório. A quantidade de anticorpos antifosfolípidos no sangue não indica o tempo de doença. Dentre os anticorpos antifosfolípidos, o anticoagulante lúpico é o anticorpo que mais se correlaciona com os fenômenos trombóticos. Todavia a sua detecção em pacientes tratados com anticoagulantes está prejudicada, uma vez que a mesma é feita através de testes de coagulação. Outros anticorpos antifosfolípidos como as anticardiolipinas (IgG e IgM) também se relacionam com eventos trombóticos, tanto venosos quanto arteriais (8,9).

Como o perfil de autoanticorpos pode influir em outras manifestações clínicas do LES, postulamos que, no caso da artropatia de *Jaccoud*, tal perfil também possa atuar de maneira a predispor o seu aparecimento. Anticorpos antifosfolípidos são eventuais candidatos para explicar o aparecimento desta forma de artropatia, uma vez que têm sido associados com microtrombose em vasos de tendões e ligamentos (5). Sendo assim, o presente trabalho tem por intuito verificar a associação da presença de anticorpos antifosfolípidos com o desenvolvimento de artropatia de *Jaccoud* em pacientes com diagnóstico de LES.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal observacional, no qual foram feitas análises de 325 prontuários dos pacientes portadores de LES atendidos nos últimos 10 anos no Ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC).

Foram incluídos nesse trabalho pacientes que preencheram no mínimo 4 critérios classificatórios do ACR (*American College of Rheumatology*) para LES e que eram maiores de 18 anos.

Considerou-se como presença de artropatia de *Jaccoud* a ocorrência de artropatia deformante com ausência de erosões ósseas na análise óssea do RX de articulações afetadas, já que o seu achado exclui essa possibilidade.

A coleta dos dados foi feita através da análise dos prontuários, de onde foram extraídas as seguintes variáveis: idade, sexo, tempo de diagnóstico do LES, presença de artralgia, presença de artrite, padrão da artrite, deformidade óssea, análise da radiografia de mãos, presença de anticardiolipinas IgG e IgM e presença do anticoagulante lúpico (LAC).

Os anticorpos anticardiolipina foram pesquisados pelo método ELISA, usando-se o reagente EUROIMMUN (*Lübeck, Germany*). Consideraram-se como testes positivos aqueles com

valores acima de 10 UI GPL para o anticorpo anticardiolipina IgG e 10 UI MPL para o anticardiolipina IgM. O teste do LAC foi pesquisado pela técnica dRVVT para triagem e valores acima de 1.15 (dRVVT menor que 1,15: ausência de inibidor) foram submetidos a teste confirmatório pelo RVVT, sendo considerados positivos quando acima de 1.21; presença de inibidor inespecífico (anticoagulante lúpico) (8,9).

Os dados foram estudados por tabelas de frequência e de contingência, sendo adotados os testes de *Fisher* (dados nominais) e de *Mann Whitney* (dados numéricos) para estudos de associação. Estes estudos foram feitos com ajuda do software *Graph Pad Prism* versão 4.0, sendo adotado o nível de significância de 5%.

RESULTADOS

a) Estudo da amostra

Dos 325 pacientes com LES estudados, 16 eram homens e 309 mulheres com idade ao diagnóstico de 15 a 84 anos (média de 38.54 ± 11.98 anos) e tempo de doença entre um e quarenta anos (média de 8.972 ± 6.437).

Na amostra estudada existiam: 247/325 (76%) com artralgia e 182/325 (56%) com artrite. Na amostra de pacientes com artrite, havia 12 (3,6% de toda a amostra e 6,5% dos com artrite) com artropatia de *Jaccoud* e 4 casos de *Rhupus* (1,23% da população toda e 2,1% da população com artrite).

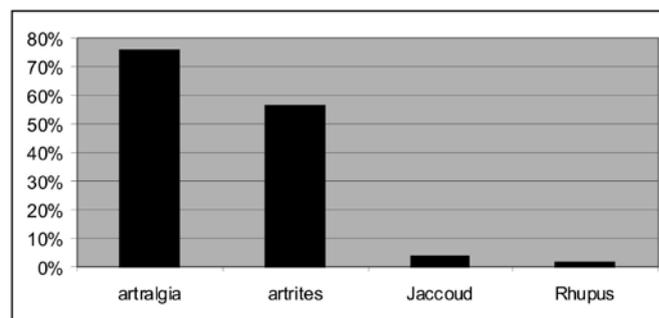


Figura 1: Prevalência das manifestações articulares em 325 pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico.

Ainda na amostra estudada, existiam: 46/323 (14,24%) com aCl IgG positivo; 38/321 (11,83%) aCl IgM positivo e 35/257 (13,61%) com LAC positivo. Existia pelo menos um anticorpo antifosfolípide positivo em 76/323 (23,52%).

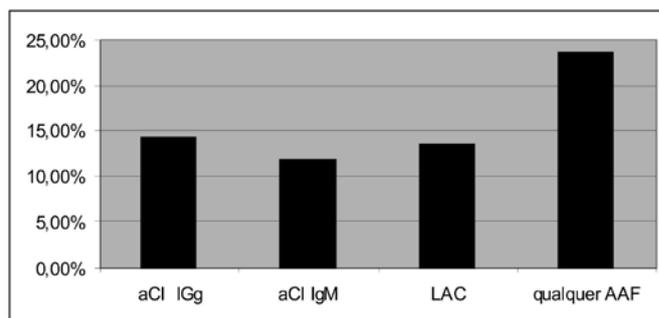


Figura 2: Prevalência de anticorpos antifosfolípidos em 325 pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico
aCl= anticardiolipina; LAC- lupus anticoagulante; AAF- anticorpo antifosfolípide.

b)- Estudo comparativo da população lúpica com e sem *Jaccoud*

Na tabela 1 pode ser observada a análise de associação entre dados demográficos e presença de anticorpos antifosfolípidos na população lúpica com e sem artropatia de *Jaccoud*.

TABELA 1- Principais diferenças entre pacientes com e sem artropatia de Jaccoud. Estudo em 325 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico

	Com Jaccoud (n=12)	Sem Jaccoud (n= 313)	P
Sexo	0 H/12 M	16 H/ 297 M	1,0
Idade de início da doença	21 a 71 anos (média de 42.4 ±14.8 anos)	15 a 84 anos (média de 38.3 ±11.8 anos)	0,52
Tempo de doença	2 a 21,00 anos (média 9.75±6.13)	1 a 40 anos (média 8.92±6.47)	0,58
aCl IgM	3/11 (27.27%)	31/312 (9.9%)	0,12
aCl IgG	4/12 (33.3%)	35/310 (11.29%)	0,04
LAC	1/8 (12.5%)	34/248 (13.7%)	1,0
Qualquer dos AAF	4/12 (33.3%)	72/312 (23,07%)	0,48

aCl= anticardiolipinas

LAC= lúpus anticoagulante

AAF= anticorpo antifosfolípide

H= homens

M= mulheres

n= número da amostra

O estudo da prevalência dos anticorpos antifosfolípidos na população de LES com e sem artropatia de Jaccoud está demonstrado na figura 3.

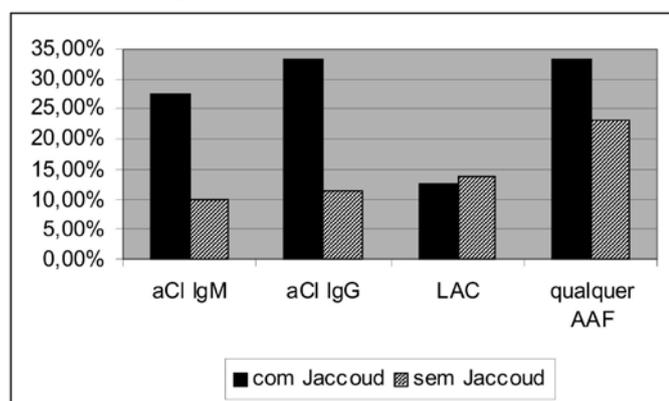


Figura 3: Prevalência de anticorpos antifosfolípidos na população com e sem artropatia de Jaccoud. Estudo em 325 pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico.

(* dado estatisticamente significativa)

ACI= anticardiolipina; LAC= lúpus anticoagulante; AAF= anticorpo antifosfolípide

DISCUSSÃO

O estudo da fisiopatologia da artropatia de Jaccoud tem grande importância para que possamos entender seu mecanismo, prever sua ocorrência e possivelmente encontrar algum tratamento que possa evitar essa complicação.

A artropatia de Jaccoud foi descrita pela primeira vez em 1869 em um paciente com uma febre reumática de longa data. Depois disso, passou a ser evidenciada em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), sarcoidose, artrite psoriásica, etc. A doença se caracteriza por uma artropatia não-erosiva que cursa principalmente com deformidades graves nas mãos, causando múltiplas subluxações, mas com pouca ou nenhuma dor. Normalmente não há prejuízo funcional (4). Estudos radiológicos não evidenciam danos nos ossos ou nas cartilagens (10). Desvio ulnar das metacarpofalangianas costuma ser o primeiro sinal, seguido de dedo em pescoço de cisne e dedo em botoeira, podendo chegar por fim a uma deformidade em Z (4). Uma vez que o alvo principal dessa artropatia são as mãos, ela tem grande repercussão sobre a qualidade de vida de seu portador.

Existem várias teorias que tentam explicar a patogênese do Jaccoud, e sendo assim, não há uma definição clara sobre qual seria a verdadeira. Bywaters e cols (5) propuseram que a exposição prolongada ou recorrente da cápsula articular e

membrana sinovial a uma atividade inflamatória pouco intensa seria o mecanismo responsável pela formação de tecido fibrótico no local, evidenciado à análise histopatológica. A deformidade apareceria por perda da estrutura ligamentar, gerada pela fibrose articular ou pela sinovite vascular, associada à força de contração da musculatura. O desgaste ósseo, que não se demonstra erosivo como na Artrite Reumatóide, é atribuído à força exercida pelos tendões e pela sinóvia inflamados em associação com a troca das forças causada pelas subluxações (10).

Para Ostendorf e cols (11), a deformidade de Jaccoud é causada por uma hiperelasticidade ligamentar e uma fragilidade muscular, ao invés de perda óssea e instabilidade juncional por sinovite. Essa hipótese pode ser confirmada por ressonância nuclear magnética, que mostra que o paciente com Jaccoud não tem hipertrofia de membrana sinovial.

O tratamento de Jaccoud é dependente do tempo de diagnóstico, pois algumas das deformidades podem ser revertidas ou aliviadas caso a detecção seja precoce. Para tratar as deformidades, muitas vezes a terapia medicamentosa não é suficiente, sendo necessário tratamento cirúrgico para tentar diminuir as deformidades.

Segundo Silva e cols (4), não existe nenhum outro sinal, sintoma ou exame laboratorial, exceto os sinais nas mãos, para o diagnóstico de Jaccoud.

O presente estudo foi feito com o objetivo de estabelecer associação da artropatia com a presença do anticorpo antifosfolípide, a qual, se comprovada, permitiria a interferência na doença com muito mais rapidez, evitando-se assim as manifestações e complicações. Esta procura se fundamentou na teoria de que os anticorpos antifosfolípidos atuariam causando microtrombozes em locais de ligamentos. Assim sendo, esta entidade poderia ser responsiva ao uso de anticoagulantes.

Essa pesquisa encontrou significância na presença de aCl IgG para o paciente com Jaccoud, se comparado com pacientes lúpicos sem essa comorbidade. Porém associações com o LAC e o aCl IgM não demonstraram significância estatística. A falta de associação com os demais autoanticorpos antifosfolípidos talvez possa ser explicada pelo número de pacientes incluídos na amostra. Note-se que a pesquisa de LAC encontrava-se ausente em muitos dos prontuários revisados, uma vez que muitos desses pacientes, já com um diagnóstico anterior de Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide, estavam anticoagulados, o que impede essa pesquisa. Já o anticorpo anticardiolipina do tipo IgM é o que menos se associa com manifestações trombóticas (10).

Outro detalhe que pode explicar a ausência de associação de aCI IgM e LAC é o reduzido número de pacientes com Jaccoud, dada a raridade desta forma de manifestação, tornando-se difícil afirmar que exista uma relação entre esses anticorpos e a doença.

Este é um estudo preliminar que demonstra a possibilidade de associação entre anticorpos antifosfolípides e artropatia de Jaccoud. Tem por viés o fato de ser retrospectivo e, assim sendo, baseado em informações registradas em prontuários. Maiores estudos, principalmente de caráter prospectivo, podem vir a elucidar melhor esta associação.

CONCLUSÃO

A prevalência de artropatia de *Jaccoud* na população de lúpus eritematosos local é de 3,6%.

Ao se pesquisar a correlação da artropatia de *Jaccoud* e a presença de anticorpos antifosfolípides, encontrou-se uma significância na presença de anticardiolipina IgG.

Maiores estudos, de caráter prospectivo e incluindo maior número de pacientes com artropatia de *Jaccoud*, podem elucidar a ausência de associação com aCI IgM e LAC encontrada no presente estudo.

Referências

1. Skare TL. Reumatologia: Princípios e Práticas. **Editora Guanabara-Koogan**, Rio de Janeiro, 2007. p.-112.
2. Pipili C., Sfrizeri A., Cholongitas E. Deforming arthropathy in SLE: review in the literature apropos of one case. **Rheumatol Int** 2009; 29:1219–1221.
3. Santiago M.B., Galvão V. Jaccoud Arthropathy in Systemic Lupus Erythematosus - analysis of clinical characteristics and review of the literature. **Medicine**. 2008; 87:37-44.
4. Sivas F, Aydog S, Pekin Y, Özoran K, Idiopathic Jaccoud's arthropathy. **APLAR Journal of Rheumatology** 2005; 8:60–62
5. Van Vugt R.M., Derksen R.H.W.M., Kater L., Bijlsma J.W.J. Deforming arthropathy or lupus and rhupeus hands in systemic lupus erythematosus. **Ann Rheum Dis** 1998; 57:540–544
6. Amezcua-Guerra L.M. Springall R, Marquez-Velasco R, Gómez-García L, Vargas A, Bojalil R. Presence of antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients with 'rhupeus': a cross-sectional study. **Arthritis Research & Therapy** 2006; 8:R144 (doi:10.1186/ar2036)
7. Louzada JR. P. Síndrome do anticorpo antifosfolípide. **Medicina**, Ribeirão Preto, 1998; 31: 305-315.
8. Erkan D, Lockshin M. D. Antiphospholipid Syndrome. **Curr Opin Rheumatol**. 2006; 18:242-8.
9. Urbanus R.T, Derksen R. H.M.W, Groot P.G., Current insight into diagnostics and pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. **Blood Reviews** 2008; 22: 93–105
10. Martini A, Ravelli A, Viola S, Burgio RG Systemic lupus erythematosus with Jaccoud's arthropathy mimicking juvenile rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum** 1987; 30:1062–4
11. Ostendorf B, Scherer A, Specker C, Modder U, Schneider M. Jaccoud's arthropathy in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum** 2003; 48:157–65.

Recebido em: 02-02-2011

Revisado em: 11-02-2011

Aceito em: 28-02 -2011

Conflito de interesses: nenhum

Endereço para correspondência:

Thelma L Skare

João Alencar Guimarães, 796

80 310-420 - Curitiba - PR

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA
FACULDADE EVANGÉLICA DE MEDICINA DO PARANÁ

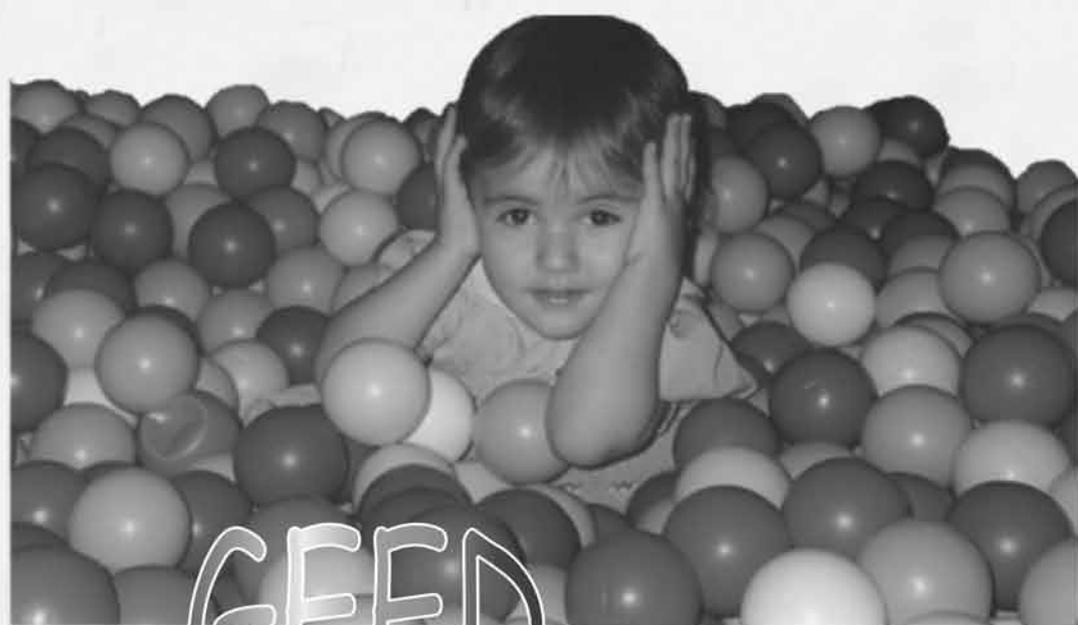
PROJETO DOCE

DIABETES OBJETIVANDO
CONTROLE E EDUCAÇÃO

MANEJO PRÁTICO DO
DIABETES



UNIDADE DE DIABETES
HOSPITAL - DIA



GEED

GRUPO DE ESTUDOS EM ENDOCRINOLOGIA
E DIABETES

ARTIGO ORIGINAL

AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA NO DIABETES MELLITUS TIPO 2: UM ESTUDO PILOTO

NEUROPSYCHOLOGY ASSESSMENT IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS: A PILOT STUDY

ANA LÚCIA TEIXEIRA FEDALTO*
AMER CAVALHEIRO HAMDAN*

Descritores: Memória, Funções Executivas, *Diabetes Mellitus* Tipo 2
Key Works: Memory, Executive Function, Type 2 Diabetes Mellitus

Resumo

Objetivo: Realizar um estudo piloto para avaliação neuropsicológica em pessoas diabéticas e não diabéticas. Testar os instrumentos que avaliam os domínios cognitivos associados ao comprometimento cognitivo da memória e das funções executivas no *Diabetes Mellitus* Tipo 2. **Material e Métodos:** Avaliação neuropsicológica em quatro pessoas não diabéticas (grupo controle) comparando os resultados com três pessoas com diabetes tipo 2. Os testes utilizados neste estudo piloto foram I) Questionário de Avaliação Geral do Idoso. II) Escala de Depressão Geriátrica – GDS (short form). III) Mini-Exame do Estado Mental-MEEM. IV) Atividades Instrumentais de vida diária de *Lawton* (AIVD). V) Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de *Rey* - RAVLT. VI) Testes: Vocabulário; Informação; Dígitos, Raciocínio Matricial e Procurar Símbolos da bateria Wechsler. VIII) *Trail Making Test* (TMT A-B). IX) Teste de Fluência Verbal (categoria animais). Hemoglobina glicada (HbA1c) avaliada pelo método HPLC. **Resultados:** Grupo controle teve quatro participantes: Média de idade 68,5; escolaridade em anos 10-16; MEEM 29,7±0,5; GDS 0,5±0,6; AIVD 26,2± 1,5. O grupo de diabéticos teve 3 participantes: Média de idade 59, escolaridade em anos 4-11; MEEM 28,3 ±1,5; GDS 10±4; AIVD 26,7± 0,6; Hb1Ac 8 ±2. Os testes que avaliam as funções executivas tiveram resultados similares no desempenho dos dois grupos. Entre os testes que avaliam memória os resultados foram relevantes somente para o teste de informação, tendo o grupo controle uma pontuação mais elevada do que o diabético. **Conclusão:** Conclui-se neste estudo que a escolaridade do grupo controle foi elevada comparada com a escolaridade dos diabéticos. Nível de escolaridade da amostra podem ter interferido na pontuação elevada no teste de informação. O nível de depressão apresentado no grupo de diabéticos foi elevado com relação ao grupo controle, a depressão pode comprometer a cognição. **Endocrinol diabetes clin exp 2011; 1310-1313.**

Abstract

Objective: Investigate what are the cognitive domains associated with cognitive impairment of memory and function executive in type 2 diabetes mellitus. **Material and Methods:** Neuropsychology assessment in four people without diagnosis of diabetes, (control group) comparing the results with three people diagnosed with type 2 diabetes mellitus. Tests used in this pilot study were: I) General Assessment Questionnaire for the Elderly, II) Geriatric Depression Scale – GDS (short Form). III) Mini-Mental State Examination. IV) Functional Questionnaire for the Elderly. V) Test *Rey* Auditory Verbal Learning (RAVLT). VI) Tests: vocabulary, information, digits,

symbols and search for Matrix Reasoning, Battery Wechsler. VIII) *Trail Making Test* (TMT A-B) Verbal Fluency (animal category). Glycated hemoglobin HbA1c. **Results:** Control group had four participants: Mean Age 68.5; Schooling 10-16 years; HbA1c 8±2% MMSE 29.7±0.5; GDS 0,5±0.6; AIVD 26.2±1.5. The diabetic group had three participants: Mean Age 59 years old; Mean Schooling 4-11 years; mean MMSE 28.3 ± 1.5, GDS 10 ±4, AIVD 26.7±0.6, test that assess executive functions had similar results on the performance of two groups. Memory test that assess the results were another only for testing information, the control group scored high. only takes in the diabetic group. **Conclusion:** We conclude from this study that the schooling of the control group was high compared with diabetic. The educational level and n of the sample may have interfered with in result information test. The level of depression shown in the diabetic group was higher with the control group, depression can impair cognition. **Endocrinol diabetes clin exp 2011; 1310-1313.**

INTRODUÇÃO

O *Diabetes Mellitus* (DM) é uma doença metabólica, caracterizada por hiperglicemia que resulta de alteração na secreção de insulina pelas células beta, resistência periférica à ação da insulina, ou ambas. A hiperglicemia crônica do diabetes frequentemente está associada com dano, disfunção e insuficiência de vários órgãos, principalmente olhos, rins, coração, nervos periféricos, autonômicos e vasos sanguíneos (1).

O *Diabetes Mellitus* Tipo 2 (DM2) é responsável por 80% a 90% de todos os casos de diabetes, surge habitualmente após os 40 anos de idade sendo a maioria dos pacientes obesos. É comum nestes pacientes a síndrome metabólica, caracterizada por um aglomerado de fatores que implica risco cardiovascular elevado tais como: dislipidemia, obesidade abdominal, resistência insulínica, diabetes e hipertensão. (2,3).

Desde o estudo pioneiro de *Miles e Root* (1922) (4), várias pesquisas têm evidenciado declínio precoce da capacidade cognitiva nos pacientes com DM2. Estudos recentes têm constatado que indivíduos com diabetes têm o risco aumentado para desenvolver Doença de *Alzheimer* (DA) e Demência Vascular (5). Estes estudos têm sugerido que a memória e as funções executivas são as funções mais afetadas no DM2. Porém poucas pesquisas têm procurado investigar quais são os domínios cognitivos associados ao comprometimento cognitivo na memória e nas funções executivas.

O objetivo deste estudo piloto, apesar de um *n* muito pequeno, é investigar quais são os domínios cognitivos associados ao comprometimento cognitivo da memória e das funções executivas no DM2, e testar a adequação dos instrumentos utilizados na pesquisa da população investigada.

*Programa de Pós Graduação - Mestrado em Psicologia da Universidade Federal do Paraná
E-mail: anafedalto@hotmail.com

MATERIAL E MÉTODOS

Participaram do estudo-piloto doze pessoas. Inicialmente, foram avaliadas sete pessoas não diabéticas e cinco diabéticas que freqüentaram consultório de endocrinologista. Em ambos os grupos foram aplicados os testes descritos abaixo

Instrumentos

Foram utilizados os seguintes instrumentos:

I. Instrumentos de Triagem: A. Questionário de Avaliação Geral do Idoso: tem por objetivo obter informações gerais sobre o participante: 1) dados demográficos, 2) estado de saúde, 3) uso de medicamentos. B. Escala de Depressão Geriátrica: empregado para o rastreio de sintomas depressivos (6,7). C. Mini-Exame do Estado Mental: instrumento empregado para rastrear a presença ou não de comprometimento cognitivo (8,9). D. Atividades instrumentais de vida diária de Lawton (AIVD): utilizado para levantar informações sobre comprometimento das habilidades básicas (ex. Higiene pessoal) e instrumentais (ex. Habilidades sociais) (10).

II. Teste para avaliação da memória episódica: A. Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey: utilizado para avaliar a memória imediata, aprendizagem, suscetibilidade a interferências e reconhecimento (11,12). B. Testes de avaliação da memória semântica: 1) Vocabulário – uma série de palavras são apresentadas oral e devem ser definidas oralmente pelo examinado (13,14); 2) Informação – uma série de questões orais que investigam os conhecimentos do examinado em relação a pessoas, lugares, objetos e eventos comuns (13,14).

III. Testes para avaliação da memória operacional: A. Teste de Dígitos: para testar a habilidade do sujeito em repetir uma seqüência de números de modo crescente (ordem direta) e depois (ordem inversa) (13,14).

IV. Teste para avaliação da função executiva: A. Trail Making Test (TMT): consiste de duas partes. A parte A e B contém 25 círculos distribuídos em uma folha de papel. Na parte A os círculos contêm números de 1 a 25 e o paciente deverá desenhar uma linha conectando os números em ordem crescente. Na parte B, os círculos contêm os números 1 a 13 e letras de A a L desordenados. O paciente deverá ligar cada número, em ordem crescente, a uma letra, em ordem alfabética. (15,16) B. Raciocínio matricial: formado por 26 itens, a tarefa

consiste em completar um padrão a partir de cinco alternativas apresentadas. Investiga o processamento da informação visual e o raciocínio abstrato e é relativamente livre da cultura e da linguagem (13,14). C. Procurar Símbolos: a tarefa consiste em identificar, num limite de 120 segundos, se os símbolos mostrados no grupo-alvo estão presentes no grupo de busca. Constituído por 60 itens, esse subteste investiga a atenção e rapidez do processamento mental. (14). D. Teste de Fluência Verbal (categoria animais e F.A.S): Consiste em propor ao examinado que, num período de um minuto, diga o mais rápido que puder nomes de animais que conseguir lembrar, e um minuto para falar palavras com a letra F.A.S (17).

V. Hemoglobina glicada HbA1c medida pelo método HPLC (1).

Procedimentos

O projeto teve a aprovação do Comitê de Ética da Sociedade Evangélica de Curitiba protocolo número 6708/10. Todos os candidatos assinaram o Termo de Consentimento Informado. A avaliação foi realizada individualmente em um encontro com duração de 1 hora e 30 minutos. No período de novembro de 2010 a fevereiro de 2011. Os critérios de exclusão foram: 1) déficits severos das funções cognitivas que comprometam a compreensão e o desempenho nos testes. 2) presença de transtornos psiquiátricos (internamento, depressão), 3) indivíduo analfabeto, 4) Doenças neurológicas associadas, 5) Transtornos Endocrinológicos como o hipotireoidismo, 6) Complicações crônicas do DM tipo micro ou macroangiopáticas 7) Doença Crônica grave.

RESULTADOS

A idade do grupo controle (não diabético) ficou entre 61 e 84 anos de idade com escolaridade entre 10 e 16 anos de estudo. Três foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão e exclusão. A amostra final foi composta por quatro participantes. O grupo de diabéticos teve idade entre 50 e 66 anos e escolaridade entre quatro e onze anos. Dois participantes foram excluídos por apresentarem hipotireoidismo (critério de exclusão). Amostra do grupo ficou reduzida a três participantes. A Tabela 1 apresenta as características da amostra.

Na Tabela 1 observa-se que o grupo de não diabéticos

Tabela 1: Características demográficas da amostra

	Controle (n=4)		Diabetes (n=3)		Teste t
	Média (DP)	IC (95%)	Média (DP)	IC (95%)	
Sexo(MF)	4/0		2/1		
Idade(anos)	68,5(7)	57,5-79,6	59(8,2)	38,7-79,3	ns
Escolaridade	12,5(2,5)	8,5-19,5	3,7(0,6)	2,2-5,1	*
MEEM	29,7(0,5)	28,9-30,5	28,3(1,5)	24,5-32,1	ns
GDS	0,5(0,6)	-0,4-1,4	10(4)	0,6-19,9	*
AIVD	26,2(1,5)	23,9-28,6	26,7(0,6)	25,2-28,1	ns
HbA1c	-		8(2)	3,2-12,8	-

Nota. DP= Desvio-padrão; IC (95%)=Intervalo de confiança; M=masculino, F=feminino; MEEM= Mini-exame do Estado Mental; GDS=Escala de Depressão Geriátrica;AIVD=Atividades Instrumentais da Vida Diária, HbA1c=Hemoglobina GLicada; ns= não significativo;*=estatisticamente significativo (p<0,01).

(controle) teve somente participantes do sexo feminino. No grupo de diabéticos os participantes foram do sexo masculino e feminino. O grupo controle apresentou diferença em dez anos mais velhos que o de diabéticos, mas estatisticamente não foi significativa. Todos os participantes do grupo controle concluíram curso superior, enquanto os diabéticos concluíram

apenas o ensino fundamental.

Em relação ao desempenho cognitivo avaliado pelo Mini-Exame de Estado Mental (MEEM) no grupo controle e diabéticos os resultados foram similares. Na avaliação sobre a presença de sintomas depressivos observou-se diferenças estatisticamente significantes entre os grupos. A Escala de

Atividades Instrumentais da Vida Diária de *Lawton* (AIVD) evidenciou que os indivíduos de ambos os grupos são independentes e capazes de auto gerir suas vidas.

A Tabela 2 e 3 apresenta os resultados obtidos no desempenho em diferentes testes que avaliam a memória e as funções executivas. Os testes que avaliam as funções executivas (Raciocínio Matricial, Dígitos, Trilhas A-B, Pro-

curar Símbolos e Fluência Verbal-categoria animais e FAS) não apresentaram diferenças entre os grupos. Os testes que avaliam memória (Vocabulário, Informações RVLT-soma e RVLT-A7) também não apresentaram diferenças significativas. A diferenças obtidas ocorreram somente para o teste de informação, sendo que o grupo controle teve pontuação mais elevada.

Tabela 2: Desempenho dos grupos controle e diabetes nos testes que avaliam as funções executivas

	Controle (n=4)		Diabetes (n=3)		Teste t
	Média (DP)	IC (95%)	Média (DP)	IC (95%)	
Raciocínio Matricial	13,2(5,2)	4,9-21,5	7,7(2,1)	2,5-12,8	ns
Dígitos	12,2(2,2)	8,7-15,8	11(2,6)	9,4-17,6	ns
Trilhas A	37,5(9,3)	22,8-52,2	59,3(12,9)	27,4-91,3	ns
Trilhas B	114,2(55,2)	26,4-203	158,3(48,2)	38,6-278	ns
Procurar símbolos	23(11,8)	4,4-42,1	19(2)	14,24	ns
Animais	16,7(3,1)	11,8-21,7	14,3(1,5)	10,5-18,1	ns
FAS	39,5(8,7)	25,7-53,3	28,3(2,1)	23,1-33,5	ns

Nota. DP= Desvio-padrão; IC (95%)=Intervalo de confiança; ns= não significativo

Tabela 3: Desempenho dos grupos controle e diabetes nos testes que avaliam a memória

	Controle (n=4)		Diabetes (n=3)		Teste t
	Média (DP)	IC (95%)	Média (DP)	IC (95%)	
Vocabulário	13,2(3,9)	25,1-37,4	28,3(5,7)	14,2-42,5	ns
Informações	20(18,7)	13,1-26,9	7,7(3)	0,8-15,3	*
RVLT=Soma	46(10,7)	28,9-63,1	34(2)	39-39	ns
RVLT-A7	9(2,2)	5,6-12,4	6(1)	3,5-8,5	ns

Nota. DP= Desvio-padrão; M=masculino, F=feminino; MEEM= Mini-exame do Estado Mental; GDS=Escala de Depressão Geriátrica; ns= não significativo; *=estatisticamente significativo (p<0,01).

DISCUSSÃO

A memória consiste na retenção dos conhecimentos adquiridos sobre o mundo. Um extenso volume de evidências científicas oriundas das neurociências, tanto no campo experimental quanto no campo clínico, sustentam que a memória é um sistema multifacetado, composto de vários subsistemas, de origem cortical e de manifestação clínica diferenciada. A memória pode ser dividida em dois grandes sistemas: a memória de curto prazo, onde as informações são armazenadas por um curto período de tempo (segundos) e a memória de longo prazo, onde as informações são armazenadas por um período maior de tempo (dias ou anos). Por sua vez a memória de longo prazo é constituída por dois grandes subsistemas: a memória declarativa e a memória não declarativa ou de procedimentos. A memória declarativa refere-se à informação que pode ser verbalizada. A memória não declarativa refere-se à informação de procedimentos motores e hábitos. A memória declarativa divide-se em memória episódica e semântica. A memória episódica refere-se ao armazenamento da informação relacionada a um evento e a memória semântica esta relacionada ao conhecimento factual da informação. Por outro lado, a memória não declarativa está dividida em: memória motora, habituação, conhecimento clássico, condicionamento operante, pré-ativação e memória perceptiva (18,19).

As funções executivas (FE) correspondem a um conjunto

de habilidades cognitivas necessárias para realizar comportamentos complexos dirigidos para um determinado objetivo e a capacidade adaptativa frente a diversas demandas e mudanças ambientais. Estas habilidades estão relacionadas a atividade do córtex pré-frontal (20). Estudos recentes têm constatado que as FE incluem três habilidades distintas básicas: a) controle inibitório – que é a habilidade de inibir as fortes inclinações para realizar uma determinada tarefa ou de inibir respostas a estímulos distratores que interrompem o curso de uma ação; b) memória operacional – é a capacidade de manter a informação temporariamente, permitindo sua manipulação e monitoramento e c) flexibilidade cognitiva – é a capacidade cognitiva de mudar de ações, perspectiva ou o foco da atenção, ajustando as novas demandas e prioridades do ambiente (21,22,23).

Em relação ao comprometimento da memória e das FE no DM2, não há consenso entre os pesquisadores. Estudos caso-controle têm relatado presença de comprometimento na memória episódica, especialmente da memória imediata e tardia, mas não na memória de reconhecimento. Estes dados sugerem que no DM2 ocorre maior dificuldade na recuperação da informação, mas não na preservação das informações armazenadas (5) por sua vez alguns estudos prospectivos não têm evidenciado comprometimento na memória episódica ou da FE no DM2 (24,25,26). Porém existem algumas pesquisas

sugerindo comprometimento destas funções cognitivas no DM2 (27,28,29).

A falta de concordância nas investigações sobre o comprometimento cognitivo da memória e das FE no DM2 decorrem de problemas metodológicos, incluindo: a) tipo de pesquisa (caso-controle x prospectivo), b) emprego de diferentes testes para avaliação cognitiva e c) presença de comorbidades não controladas que podem afetar a cognição (principalmente, depressão e hipertensão) (30). Estudo realizado com 98 pessoas diabéticas comparou resultado de teste *Bedside Executive Screening Test*, designado a avaliar prejuízo nas funções executivas e concluíram que déficit nas funções executivas é comum na população que apresenta dificuldade no controle glicêmico. A definição do controle inadequado é considerado HbA1c ≥ 7 (31).

A partir destas observações, pretende-se investigar quais são os domínios cognitivos associados ao comprometimento da memória, tanto da episódica quanto da semântica, e também o comprometimento da FE, em relação ao controle inibitório, memória operacional e flexibilidade cognitiva.

O objetivo desta pesquisa foi realizar um estudo piloto para avaliação neuropsicológica em pessoas diabéticas e não diabéticas e testar os instrumentos que avaliam os domínios cognitivos associados ao comprometimento cognitivo da memória e das funções executivas no DM2.

Foram observadas diferenças significativas em relação à composição da amostra (escolaridade e presença de sintomas depressivos) e em relação à memória semântica (Teste de informação), mas não em relação a outros aspectos da memória e FE. A diferença no desempenho em relação à memória semântica pode estar relacionado com o nível maior de escolaridade do grupo controle. O nível de escolaridade e o n muito pequeno deve ter interferido nos dados apresentados no teste de informação.

CONCLUSÃO

Conclui-se que apesar deste ser um estudo piloto com todos os vieses de um grupo com um n muito pequeno, mostrou que devemos adequar os instrumentos e procedimentos utilizados, para otimizar o tempo de aplicação e que se deve avaliar somente a memória episódica e funções executivas. A pesquisa terá continuidade com o seguinte tema: Avaliação Neuropsicológica da Memória Episódica e Funções Executivas no *Diabetes Mellitus* tipo 2.

AGRADECIMENTO

Os autores agradecem a Dra Mirnaluci Paulino Ribeiro Gama pelo apoio na coleta de dados e sugestões na elaboração do Projeto. Nossos agradecimentos também a FATI- Faculdade Aberta à Terceira Idade pela contribuição na coleta de dados.

Referências

- Vilar, L. Endocrinologia Clínica. **Guanabara Koogan**. 2005.
- Biessels, G. J.; Kappelle, L. J. Increased risk of Alzheimer's disease in Type II diabetes: Insuline resistance of the brain or insulin-induced amyloide pathology? **Biochemical Society transactions**. 2005.
- Pittido, B. A.; Almada Filho, C.M.; Cendoroglo, M. S. Cognitive Déficit: another complication of Diabete Mellito?: **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo**, 2008; 52 (7): 1076-1083.
- Miles, W. R. ; Root, H. F. Psychologic tests applied to diabetic patients. **Archives International Medicine**, 1922: 30: 767-777.
- Pasquier, F. et. al. **Diabetes Mellitus and Dementia**. **Diabetes & Metabolismo**, 2006; 32: 403-414.
- Almeida, O. P.; Almeida, S. A. Confiabilidade da versão brasileira da Escala de depressão geriátrica. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, 1999; 57 (2-b): 421-426.
- Yesavage, J. A.; Brink, T. L. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. **Journal of psychiatric Research**, 1983; 17: 37-49.
- Bertolucci, P. H. F. et. al., O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral: impacto da escolaridade. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, 1994; 52: 1-7.
- Folstein, M. ; Folstein, S. & McHugh, P. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician: **Journal of psychiatric Research**. 1975; 12: 189-198.
- Santos, L.R., Virtuoso Jr, J.S. **Confiabilidade da versão brasileira da Escala de Atividades Instrumentais da Vida diária**. **RBPS**; 2008; 21(4): 209-296.
- Magalhães, S. S.; Hamdan, A. C. The Rey Auditory Verbal Learning Test: normative data for the Brazilian population and analysis of the influence of demographic variables. **Psychology & Neuroscience**. 2010; 3(1): 85-91.
- Malloy-Diniz, L. F.; Lasmar, V. A. P.; Gazineli, L.R.S.; Fuentes, D.; Salgado, J.V. The Rey Auditory Verbal Learning Test: Applicability for the Brazilian Ederly Population. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, 2007; 29 (4): 324-329.
- Weschler, D. Manual: Escala de Inteligência de Weschler-III. São Paulo: **Casa do psicólogo**. 2005.
- Bambato, E. F. C.; Nascimento, E. Função Executiva em idosos: um estudo utilizando subtestes da Escala WAIS-III. **Psico-UFS**, 2007; 12 (1): 65-73.
- Hamdan, A. C; Hamdan, E. M. L.R. Effects of age and education level on the Trail Making Test in A healthy Brazilian sample. **Psychology Neuroscience**. 2009; 2(2): 199-203.
- Spreeen, O.; Strauss, E. A. A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms, and commentary. New York: **Oxford University Press**, 1998.
- Machado, T. H et. al. Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task – FAS. **Dementia & Neuropsychologia**, 2009; 3(1): 55-60.
- Budson, A. E.; Price, B. H. Memory Dysfunction. **New England Journal of Medicine**, 2005: 352: 692-699.
- Tulving, E., Episodic Memory: from mind to Brain. **Annual Review Psychology**, 2002: 53: 1-25.
- Hamdan, A. C.; Pereira, A. P. Avaliação neuropsicológica das funções executivas: considerações metodológicas. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, 2009; 22(3): 317-324.
- Miyake, A. et. al., The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. **Cognitive Psychology**, 2000; 41 (1): 39-100.
- Huizinga, M.; Dolan, C. V.; Van Der Molen, M. W. Age-related change in executive function: developmental trends and a latent variable analysis. **Neuropsychologia**, 2006; 44 (11): 2017-2036.
- Hull, R.; et. al. Executive function in older adults: a structural equation modeling approach. **Neuropsychologia**, 2008; 22 (4): 508-522.
- Ebly, E. M.; Hoglan, D. B.; Parhad, I. M. Cognitive impairment in the nondemented ederly. Results from the Canadian Study of Health and Aging. **Archives of Neurology**, 1995; 52 (13): 612-619.
- Scott, et. al., Scott, R. D. et al. The association of non-insulin-dependent diabetes mellitus and cognitive function in an older cohort. **Journal of the American Geriatric Society**, 1998; 46: 1217-1222.
- Vanhanen, M. et. al. . Type 2 diabetes and cognitie function in a non-demented population. **Acta Neurologica Scandinavica**, 1999; 100: 97-101.
- Croxson, S. C. M.; Jagger, C. Diabetes and cognitive impairment: a community-based study of elderly subjects, **Age Ageing**, 1995; 24: 421-424.
- Kalmijin, S. et.al. Glucose intolerance, hyperinsulinaemia and cognitive function in a general population of elderly men. **Diabetologia**, 1995; 38: 1096-1102.
- Yaffe, K. et. al. Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older. **Neurology**. 2004; 63: 658-663.
- Strachan, M. W. et al. Is type II diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? A critical review of published studies. **Diabetes Care**, 1997; 20: 438-445.
- Wet, H; Levitt, N; Tipping, B. Executive Cognitive impairment detected by simple bedside testing is associated with poor glycaemic control in type 2 diabetes. **S Afr Med. J**, 2007.

Recebido em: 02-03-2011

Revisado em: 22-03-2011

Aceito em: 30- 03-2011

Conflito de Interesses: Nenhum.

Endereço para Correspondência:

Ana Lúcia Teixeira Fedalto

Rua. Pe. Anchieta, 1923 - Sala 1002. Bigorrihlo Curitiba/Pr CEP: 80.730-000

JORNADA PARANAENSE DE DIABETES

Programa Científico 19 e 20 de agosto de 2011

Coordenação: Maria Augusta Karas Zella

• **Sexta-feira, 19/08/2011**

20:00 – 20:15: Abertura

20:15 – 21:30: Conferências de Abertura

20:15 – 20:45: Impacto da Hiperglicemia na morbimortalidade no paciente diabético e não diabético - dentro e fora do hospital

Silmara A. de Oliveira Leite - Universidade Positivo - Curitiba - PR

20:45 – 21:15: Impacto da Hipoglicemia no nosso controle glicêmico - como atuar?

Wilson Eik Filho - Universidade Estadual de Maringá - PR

21:15 – 21:30: Debate

• **Sábado, 20/08/2011**

08:30 – 10:00: O que eu preciso para tratar...

08:30 – 09:00: Retinopatia

Naoye Shiokawa - Universidade Federal do Paraná - Curitiba

09:00 – 09:30: Nefropatia

Gleyne Lopes Kujew Biagini - Faculdade Evangélica do Paraná - Curitiba.

Gilson Biagini - Hospital São Lucas - Curitiba - PR.

09:30 – 10:00: Neuropatia

Ana Cristina Ravazzani de Almeida - Pontifícia Universidade Católica do Paraná PR.

10:00 – 10:30: Coffee-break

10:30 – 12:00: O que eu preciso para tratar...

10:30 – 11:00 Dislipidemia no diabético

Mirnaluci Paulino Ribeiro Gama - Faculdade Evangélica do Paraná - Curitiba

11:00 – 11:30: Cardiopatia no diabético

Carlos Alberto Gasperin - Instituto de Neurologia e Cardiologia de Curitiba - PR

11:30 – 12:00: Manejo intrahospitalar do paciente nefropata e cardiopata

Rosângela Réa - Universidade Federal do Paraná - Curitiba

Local: Associação Médica do Paraná - Rua Cândido Xavier, 575 - Curitiba - PR

Informações / Inscrições: [41] 3343-5338 (8h30 - 12h)

www.sbempr.org.br / sbempr@endocrino.org.br

Taxa inscrição*: Sócios SBEMPR: Isento / Sócios SBEM: R\$ 50,00

Não Sócios: R\$ 80,00 / Acadêmicos

Residentes: R\$ 50,00

* Jantar Incluso



ново nordisk mudando o diabetes

A Novo Nordisk, líder mundial no tratamento do diabetes e presente em mais de 170 países, possui avançados produtos para o tratamento do diabetes, incluindo as modernas canetas aplicadoras. Para a Novo Nordisk, combater o diabetes é uma missão e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, um verdadeiro compromisso.

www.mudandoodiabetes.com.br
0800 14 44 88
Novembro/2009



ново nordisk®

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

As normas de publicação da revista *Endocrinologia & Diabetes – Clínica e Experimental* seguem o *International Committee of Medical Journal Editors*

01 Serão publicados artigos originais, notas prévias, relatórios, artigos de revisão e de atualização em, língua portuguesa ou inglesa, devendo a ortografia portuguesa seguir a oficial. Poderão ser republicados artigos em condições especiais.

02 Os trabalhos em língua portuguesa devem vir acompanhados, pelo menos, por um título, unitermos e um resumo em língua inglesa para fins de cadastramento internacional. Resumos em outras línguas poderão ser anexados também, a critério do autor.

03 Os trabalhos recebidos pelo Editor serão analisados com a Assessoria do Conselho Editorial. Pequenas alterações de "copy desk" poderão ser efetivadas com a finalidade de padronizar os artigos, sem importarem em mudanças substanciais em relação ao texto original.

04 Os trabalhos podem ser enviados em CD e 2 vias impressas ou via *on line* para m.gama@sul.com.br. O texto deve vir digitado em laudas contendo de 20 a 24 linhas e linhas com 70 a 75 espaços, com o objetivo de permitir à diagramação o cálculo do espaço necessário para cada artigo.

O **processador de texto utilizado deve ser qualquer programa compatível com Windows (Word, Write etc.)**. Deve ser assinalado no disquete qual o programa empregado e o nome do arquivo correspondente ao trabalho.

05 O trabalho deverá ter, obrigatoriamente:

- a) título (com tradução para o inglês);
- b) nome completo dos autores;
- c) citação do local (endereço completo) onde fora realizado o trabalho;
- d) títulos completos dos autores;
- e) unitermos (ou "palavras-chave") em português e inglês;
- f) resumo do trabalho em português, sem exceder um limite de 250 palavras;
- g) introdução;
- h) material ou casuística e método ou descrição do caso;
- i) resultados;
- j) discussão e/ou comentários (quando couber);
- l) conclusões (quando couber);
- m) summary (resumo em língua inglesa), consistindo na correta versão do resumo, não excedendo 250 palavras;
- n) referências bibliográficas (como citados a seguir no item 08) em ordem alfabética;
- o) as ilustrações anexas devem seguir regulamentação apropriada, descrita no item 07.

06 Caberá ao Editor julgar textos demasiadamente longos, suprimindo - na medida do possível e sem cortar trechos essenciais à compreensão - termos, frases e parágrafos dispensáveis ao correto entendimento do assunto. O mesmo se aplica às tabelas excessivamente extensas, que possam ser consideradas parcial ou totalmente dispensáveis.

07 Ilustrações: constam de figuras e gráficos, referidos em números arábicos (exemplo: Fig. 3, Gráfico 7), sob a forma de desenhos a nanquim, fotografias ou traçados (ECG etc.). Quando possível deverão ser enviadas em forma original. Somente serão aceitas as ilustrações que permitirem boa reprodução. Não devem ser coladas no meio do texto do artigo e sim em folhas anexas com as respectivas legendas datilografadas na parte inferior da mesma (uma folha para cada ilustração). Deve tomar-se o cuidado de numerar cada ilustração no verso da mesma e indicar o correto lugar onde deve ser inserta. Tabelas e quadros serão referidos em números arábicos, constando sempre o respectivo título, de maneira precisa. As tabelas e quadros dispensam sua descrição no texto e têm a finalidade de resumir o artigo. As unidades utilizadas para exprimir os resultados (m, g, g/100, ml etc.) figurarão no alto de cada coluna. Caberá ao Editor julgar o excesso de ilustrações (figuras, quadros, gráficos, tabelas etc.), suprimindo as redundantes.

08 As referências bibliográficas devem seguir a ordem alfabética ou a ordem de aparecimento no texto. Constarão delas todos os autores citados no texto. Devem conter: nome do autor (inclusive de todos os colaboradores), título do trabalho, nome da revista abreviado de acordo com os critérios usados no Index Medicus (www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html). Artigos aceitos, mas ainda não publicados podem ser incluídos nas referências. Deve-se evitar o uso como referência de pôster ou temas livres de congressos a não ser que sejam de alta relevância. Artigos publicados on line podem ser citados nas referências devendo constar o nome do site assim como a data de acesso. Capítulo de Livro: Ruch, T.C. Somatic Sensation. In Ruch T.C et al **Neurophysiology**. Philadelphia Saunders 1963; 330-332
Artigo de Periódico: Gruessner R.W.G, Sutherland D.E.R, Najarian J.S, et al. Solitary pancreas transplantation for non uremic patients with labile insulin-dependent diabetes mellitus. **Transplantation** 1997; 64: 1572-77.

09 Os nomes de medicamentos citados no texto (nomes de fantasia, oficiais, patenteados, químicos e siglas de pesquisa) devem obedecer à regulamentação correspondente da Organização Mundial da Saúde, segundo normas resumidas por KOROLKOVAS, A. - Nomenclatura Editorial Normativa - Nomes de fármacos (Drug Nomenclature). Rev. Bras. Clin. Terap. 5: 1976 (fevereiro).

10 Os autores receberão dez exemplares da edição em que seu trabalho foi publicado (a título de separatas), que lhe serão enviados diretamente ao local em que o trabalho fora realizado. Separatas deverão ser encomendadas e previamente combinadas com a Direção Comercial.

11 Os trabalhos que não se enquadrem nas normas acima ou que não se adequem às necessidades editoriais da revista poderão ser reencaminhados aos autores para que procedam às necessárias adaptações que serão indicadas em carta pessoal do Editor.

Serão citadas as datas do recebimento do trabalho e aprovação do mesmo para publicação, a fim de salvaguardar os interesses de prioridade do autor. No caso de reencaminhamento do trabalho para adaptação às nossas normas de publicação, a data citada de recebimento será sempre a do primeiro encaminhamento do trabalho. O conteúdo dos artigos é de responsabilidade dos autores. A ligação entre o(s) autor(es) e laboratórios farmacêuticos, assim como outra fonte que seja geradora de recursos deve ser sempre citada pelo(s) autor(es). Os direitos autorais dos manuscritos passam a ser da revista em questão.

12 Será dada prioridade absoluta na publicação dos artigos e/ou notas que versarem sobre assuntos direta ou indiretamente relacionados à finalidade básica da **Revista Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental**.

13 Os estudos que envolverem animais de pesquisa, ou humanos, deverão obedecer às regras da Declaração de Helsinki de 1979 e revisada em 2000. O(s) autor(es) também tem direito à explicação, caso sua pesquisa não esteja de acordo com as regras da Declaração de Helsinki. Além disso, quando o estudo envolve humanos deverá ser aprovado pelo Comitê de Ética de sua instituição.

14 Endereço para correspondência do autor principal deverá constar no final do artigo. Seu artigo é de sua inteira responsabilidade, devendo o mesmo responder por seu relato tanto dentro da ética médica quanto dentro de processos legais.

15 Definição estrutural dos principais tipos de artigos

Artigos Originais

São artigos produzidos através de pesquisas científicas, apresentando dados originais descobertas científicas com relação a aspectos experimentais ou observacionais de característica médica, bioquímica e social. Inclui análise descritiva e ou inferências de dados próprios. Em sua estrutura devem constar os seguintes itens: Introdução, Material e Métodos, Resultados obtidos e estudados por um método de estatística adequado Discussão e Conclusão.

Artigos de Revisão

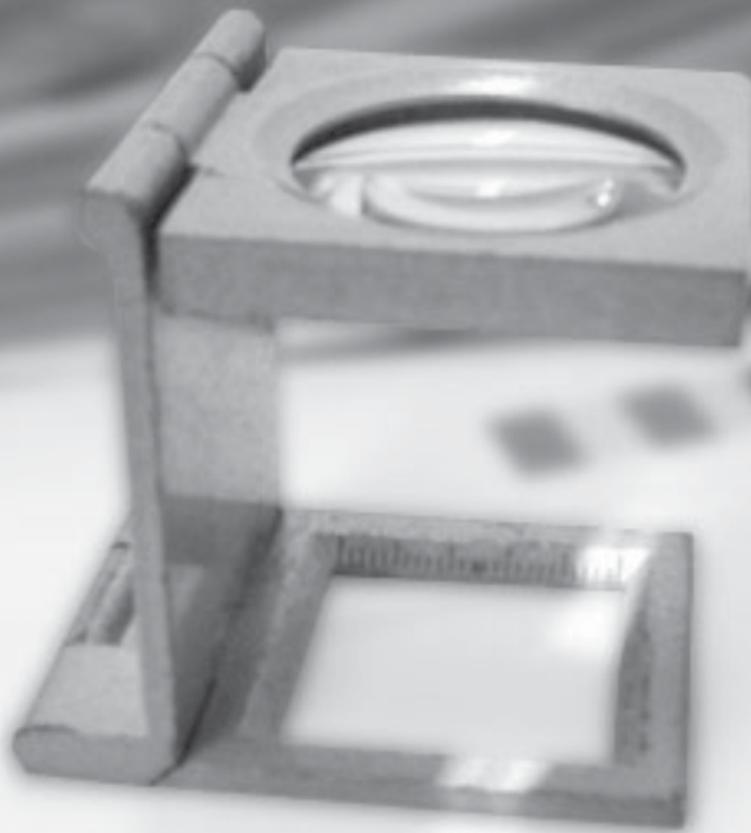
São artigos que visam resumir, analisar, avaliar ou sintetizar trabalhos de investigação já publicados em revistas científicas. As revisões deverão ser encomendadas pelos editores, a não ser em caso de relevância científica para a classe médica.

Artigos de Atualização ou Divulgação

Estes relatam informações atualizadas de interesse da revista ou uma nova técnica de investigação ou de laboratório. Este tópico é distinto em seu relato do artigo de revisão.

Relato de Caso

Apresentam dados descritivos sobre uma patologia com relevância acadêmica em relação à doença, tratamento, laboratório ou associação com outra patologia.



Imprimir é um exercício de criar



A Total Editora sabe muito bem que inovar e evoluir sempre constituem a melhor alternativa e o único caminho para estar à frente do seu tempo. E isto não apenas se tratando de máquinas e homens mas também de uma política moderna de atendimento aos seus clientes nacionais e internacionais, envolvendo

qualidade, preços competitivos, prazos cumpridos e satisfação de nossos clientes.

Por isso na hora de imprimir lembre-se de uma gráfica com atendimento total, compromisso total, qualidade total, lembre-se da Gráfica Total.

25% 50% 100% 100% 100% 100%



TOTAL
EDITORA LTDA.

41 3079.0007

Rua Padre Anchieta 2454 - 12º andar conj. 1201
Fone: (41) 3079-0007 - Bigorriho - Curitiba - Paraná
Cep: 80730-000



“Meu objetivo é controlar a minha glicemia, e não permitir que ela me controle.”

Diabetes Nós Cuidamos é uma aliança que cresce a cada dia em torno do paciente diabético, a partir de uma iniciativa da sanofi-aventis, líder mundial em Diabetes. Visite e recomende www.DiabetesNósCuidamos.com.br, com dicas de nutrição, troca de experiências, palavra de especialistas, serviços, receitas e histórias de vida. Isso é mais que um website. É o nosso compromisso.

sanofi aventis

O essencial é a saúde



DIABETES
NÓS CUIDAMOS

www.diabetesnoscuidamos.com.br

Farmácia **DASSE77E** Especializada em diabetes

**Medicamentos em geral;
Monitores de glicemia;
Tiras reagentes; Insulinas;
Canetas, Agulhas e Seringas para aplicação de insulinas;
Alimentos dietéticos;**

**Horário de atendimento:
Segunda a Sábado das 08:00 às 20:00hs
Domingos e Feriados das 10:00 às 19:00hs**

**Tele Entrega:
Segunda a Sábado das 08:00 às 18:00 hs**

**End: Av. Sete de Setembro 4615
Água Verde - Curitiba/PR
CEP: 80240-000**

**DISK
REMÉDIO
41 3244 9911**

WWW.DIABETESERVICE.COM.BR

ACCU-CHEK PERFORMA

Fabricante: Roche

**Apresentação:
01 Monitor de Glicemia Performa;
01 Bateria;
01 Lancetador Accu-Chek Multiclix;
02 Tambores com 6 lancetas Multiclix;
10 Tiras Performa;
Bolsa de transporte;
Manual de utilização.**

**Propriedades:
Medição em 05 segundos;
Memória para 500 resultados;
Médias de testes em 7, 14 e 30 dias;
Laterais emborrachadas;
Testes em locais alternativos;
Pequena amostra de sangue: 0,6ml**

Garantia: Permanente



WWW.ACCU-CHEK.COM.BR