



ALEJANDRO ROSELL CASTILLO

“SÍNDROME METABÓLICA EM PACIENTES COM PAN-HIPOPITUITARISMO:
CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL”

CAMPINAS

2015



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Faculdade de Ciências Médicas

ALEJANDRO ROSELL CASTILLO

“SÍNDROME METABÓLICA EM PACIENTES COM PAN-HIPOPITUITARISMO:
CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO LABORATORIAL”

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em ciências na área de concentração em Clínica Médica.

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Denise Engelbrecht Zantut Wittmann

Co-Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Heraldo Mendes Garmes

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO/TESE DEFENDIDA PELO
ALUNO ALEJANDRO ROSELL CASTILLO, E ORIENTADO PELA
PROFA. DRA. DENISE ENGELBRECHT ZANTUT WITTMANN.

Assinatura do Orientador

CAMPINAS

2015

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

R722s Roseli Castillo, Alejandro, 1977-
Síndrome metabólica em pacientes com Pan-hipopituitarismo : caracterização
clínico-laboratorial / Alejandro Roseli Castillo. – Campinas, SP : [s.n.], 2015.

Orientador: Denise Engelbrecht Zantut Wittmann.
Coorientador: Heraldo Mendes Garmes.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de
Ciências Médicas.

1. Hipopituitarismo. 2. Síndrome metabólica. 3. Dislipidemia. 4. Resistência à
Insulina. 5. Inflamação. I. Zantut-Wittmann, Denise Engelbrecht, 1959-. II. Garmes,
Heraldo Mendes. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências
Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Metabolic syndrome in patients with Pan-hypopituitarism : clinical-
laboratory characterization

Palavras-chave em inglês:

Hypopituitarism

Metabolic syndrome

Dyslipidemia

Insulin resistance

Inflammation

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Mestre em Clínica Médica

Banca examinadora:

Denise Engelbrecht Zantut Wittmann [Orientador]

Vanila dos Santos Nunes

Sarah Monte Alegre

Data de defesa: 27-02-2015

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

ALEJANDRO ROSELL CASTILLO

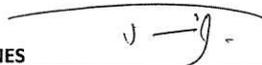
ORIENTADOR(A): PROF. DR. DENISE ENGELBRECHT ZANTUT WITTMANN

MEMBROS:

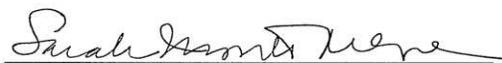
1. PROF(A). DR(A). DENISE ENGELBRECHT ZANTUT WITTMANN



2. PROF(A). DR(A). VANIA DOS SANTOS NUNES



3. PROF(A). DR(A). SARAH MONTE ALEGRE



Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas.

Data: 27 de fevereiro de 2015

ABSTRACT

Introduction

Hypopituitarism (HP) is a disease that is characterized by the deficiency in secretion or action of any of the anterior pituitary hormones. When it occurs in two or more hormonal axis it is denominated pan-hypopituitarism (PH). PH is associated to and increased prevalence of metabolic syndrome (MS), especially in patients with severe growth hormone (GH) deficiency. Despite the supposed relation of MS and PH, few studies have assessed the prevalence of MS and its clinical and laboratorial characteristics in patients with PH, often only highlighting the association with GH deficiency.

Objectives

Thus, due to the paucity of information in the literature, we conducted a study in patients with PH investigating the characteristics and the frequencies of MS and hepatic steatosis (HS), as well as fasting glycaemia, lipid profile and inflammatory and insulin resistance markers compared to a control group paired by age, sex and body mass index (BMI).

Methodology

This was a cross study evaluating 41 patients with PH and 37 individuals with normal pituitary function paired by age, sex and BMI. We evaluated clinical, anthropometric and ultrasonographic (for HS) data as well as serum levels of C-reactive protein (CRP), fasting glycaemia, lipid profile and insulin resistance index.

Results

The frequencies of MS and HS were 65.9% and 78% in patients with PH and 59.5% and 64.9% in control group individuals, respectively. However, the frequency of dyslipidemia diagnosis was higher in patients with PH (75.6% vs 51.4%; $p=0.026$). Waist to hip ratio (WHR) ($p<0.001$), fasting glycemia ($p=0.01$), fasting insulin ($p<0.001$) and the HOMA (Homeostatic Model Assessment – HOMA IR) ($p<0.001$) were higher in control group individuals. On the other hand, CRP ($p=0.011$) levels were higher in patients with PH. Comparing control group individuals with MS and patients with PH and MS, fasting glycaemia ($p=0.043$), HbA1c ($p=0.03$), fasting insulin ($p<0.001$), HOMA IR ($p<0.001$) and WHR ($p=0.001$) were higher in the control group. Patients with PH and MS presented higher frequency of dyslipidemia diagnosis ($p=0.012$) and CRP levels ($p=0.028$). Body

mass index, age and female sex were independent risk factors for MS in patients with PH, whereas the only significant factor in the control group was HbA1c.

Conclusions

The frequencies of MS and HS were similar in patients with PH and control group individuals. However, the frequency of dyslipidemia was higher in patients with PH. Control group individuals with MS showed increased insulin resistance when compared to patients with PH and MS. Patients with PH and MS had higher serum concentrations of CRP, and higher frequency of dyslipidemia diagnosis. Body mass index, age and female sex were independent risk factors for MS development in patients with PH whereas only HbA1c was a significant risk factor for MS in control group individuals.

RESUMO

Introdução

O Hipopituitarismo (HP) é uma doença que tem como condição básica a deficiência na produção ou na ação de qualquer um dos hormônios da adeno-hipófise. Quando isto ocorre em dois ou mais hormônios, é denominado Pan-hipopituitarismo (PH). O HP é conhecidamente associado ao aumento da prevalência de Síndrome metabólica (SM), principalmente em pacientes com deficiência grave de hormônio de crescimento (GH). Apesar da suposta relação entre HP e síndrome metabólica, poucos estudos avaliaram a prevalência da SM e suas características clínico-laboratoriais nos pacientes com PH, geralmente ressaltando apenas a relação com a falência de GH.

Objetivos

Neste sentido, devido à escassez de informações na literatura, realizamos um estudo em pacientes com Pan-hipopituitarismo investigando as características e as frequências da SM e esteatose hepática (EH), assim como os perfis glicêmico, lipídico e de marcadores inflamatórios e de RI comparados a um grupo controle pareados pela idade, sexo e IMC.

Metodologia

Estudo transversal em que foram avaliados 41 pacientes com diagnóstico de PH e 37 indivíduos com função hipofisária normal pareados pela idade, sexo e índice de massa corporal. Avaliaram-se dados clínicos, antropométricos, ultrassonográficos (para EH), concentrações séricas de proteína C reativa (PCR) bem como exames laboratoriais que refletem os perfis lipídico, glicêmico e de RI.

Resultados

As frequências de SM e EH foram 65,9% e 78% nos pacientes com PH, e de 59,5% e 64,9% nos indivíduos do grupo de controle respectivamente. No entanto a frequência do diagnóstico de dislipidemia (DLP) foi maior nos pacientes com PH (75,6% vs 51,4%; $p=0,026$). Os valores de Índice cintura quadril (ICQ) ($p<0,001$), glicemia (Gli) ($p=0,010$), insulina ($p<0,001$), e do índice indicativo de resistência à insulina (Homeostatic Model Assessment, HOMA-IR) ($p<0,001$) foram maiores nos indivíduos do grupo de controle. Por outro lado as concentrações séricas de PCR ($p=0,011$) foram maiores nos pacientes com PH. Na comparação entre os pacientes e indivíduos controle com SM, apresentaram-se valores significativamente superiores no grupo de indivíduos com SM, em relação à Gli ($p=0,043$), hemoglobina glicada (HBGli) ($p=0,030$), insulina ($p<0,001$), HOMA-IR ($p<0,001$), ICQ ($p=0,001$). No entanto, os pacientes com PH e SM apresentaram maior frequência do diagnóstico de DLP ($P=0,012$) e concentrações significativamente superiores de PCR ($P=0,028$). O índice de massa corporal (IMC), idade e sexo feminino foram fatores

de risco independentes para o desenvolvimento de SM nos pacientes com pan-hipopituitarismo, e a hemoglobina glicada nos indivíduos do grupo controle.

Conclusões

As frequências de síndrome metabólica e esteatose hepática foram semelhantes em pacientes com PH e nos indivíduos controle, por outro lado a frequência do diagnóstico de DLP foi maior nos pacientes com PH. Os indivíduos controle com SM apresentaram maior RI quando comparados aos pacientes com PH e SM. No entanto, os pacientes com PH e SM apresentaram maiores concentrações de PCR, e maior frequência do diagnóstico de DLP. O IMC, idade e sexo feminino foram os fatores de risco independentes para o desenvolvimento da SM nos pacientes com PH e a hemoglobina glicada nos indivíduos do grupo de controle.

SUMÁRIO

A – Introdução	1
1. Hipopituitarismo.....	1
1.1 Definição	1
1.2 Epidemiologia do Hipopituitarismo	1
1.3 Etiologia do Hipopituitarismo.....	1
1.3.1 Causas genéticas	1
1.3.1.1 Síndromes genéticas hereditárias.....	1
1.3.1.2 Disfunção hipofisária congênita	2
1.3.1.3 Disgenesia da haste hipofisária.....	4
1.3.2 Causas adquiridas.....	4
1.3.2.1 Adenomas hipofisários.....	4
1.3.2.2 Outras neoplasias e lesões paraselares.....	5
1.3.2.3 Cirurgia e radioterapia hipofisária.....	6
1.3.2.4 Causas traumáticas.....	6
1.3.2.5 Sela túrcica vazia.....	7
1.3.2.6 Doenças inflamatórias ou infecções hipofisárias.....	7
1.3.2.7 Doenças infiltrativas da hipófise.....	7
1.3.2.8 Apoplexia hipofisária.....	7
1.3.3 Causas idiopáticas.....	8
1.4 Manifestações clínicas do hipopituitarismo.....	8
1.4.1 Falência de GH.....	8
1.4.2 Falência de ACTH	9
1.4.3 Falência de TSH.....	9
1.4.4 Falência de Gonadotrofinas(FSH/LH).....	10
1.4.5 Falência de Prolactina.....	10
1.4.6 Falência de ADH/Vasopresina(Diabetes insípida).....	10
1.4.7 Outras manifestações clínicas presentes no hipopituitarismo.....	10
1.5 Hipopituitarismo e Mortalidade.....	10
1.5.1 Mortalidade cardiovascular.....	11
1.5.2 Mortalidade cerebrovascular.....	11
1.5.3 Câncer.....	11
1.5.4 Pneumopatia.....	11
1.6 Fatores relacionados com o prognóstico do hipopituitarismo.....	12
1.6.1 Sexo feminino.....	12
1.6.2 Idade ao diagnóstico.....	12
1.6.3 Etiologia do hipopituitarismo.....	12
1.6.4 Falência de GH e reposição hormonal.....	12
1.6.5 Tratamento com corticóides.....	13
1.6.6 Falência de gonadotrofinas e reposição hormonal.....	13
2. Síndrome Metabólica	14
2.1 Histórico.....	14
2.2 Conceito.....	16
2.3 Epidemiologia.....	16
2.3.1 Fatores de risco para o desenvolvimento da SM.....	16

2.3.2 A SM como fator de risco cardiovascular.....	17
2.3.3 A SM como fator de risco para Diabetes Mellitus.....	18
2.4 Avaliação dos componentes da SM.....	18
2.4.1 Obesidade abdominal.....	18
2.4.2 Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS).....	19
2.4.3 Glicemia em jejum alterada.....	20
2.4.4 Dislipidemia: TG elevados e HDL-c diminuído.....	21
2.5 Avaliação de outras condições associadas à SM.....	21
2.5.1 Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA).....	21
2.5.2 Síndrome de ovário policísticos.....	22
2.5.3 Hiperuricemia.....	22
2.5.4 Estados pró-inflamatórios.....	22
2.5.5 Estados pró-trombóticos.....	23
2.5.6 Disfunção endotelial.....	23
2.5.7 Microalbuminúria.....	24
2.5.8 Acanthosis nigricans (AN).....	24
2.6 Fisiopatologia da SM.....	24
2.6.1 Obesidade visceral.....	25
2.6.2 Resistência à insulina.....	25
2.6.3 Dislipidemia aterogênica.....	26
2.6.4 Disfunção endotelial.....	27
2.7 Diagnóstico clínico - laboratorial.....	27
3. Relação entre hipopituitarismo e SM.....	30

B – Objetivos33

1. Geral	33
2. Específicos	33

C – Metodologia35

1. Desenho do estudo	35
2. Pacientes	35
2.1 Critérios de inclusão e amostragem.....	35
2.2 Critérios de exclusão	36
3. Grupo de controle	36
4. Critérios clínicos e laboratoriais usados para o diagnóstico de DM.....	36
5. Critérios clínicos usados para o diagnóstico de HAS.....	37
6. Critérios clínicos e laboratoriais usados para o diagnóstico de DLP.....	37
7. Parâmetros clínicos	37
8. Variáveis antropométricas	37
9. Coleta de amostra sanguínea	38
10. Parâmetros laboratoriais	38
11. Ultrassonografia abdominal	39
12. Análise estatística	39

D. Resultados41

1. Pacientes com PH	41
---------------------------	----

2. Grupo de controle	41
3. Análise comparativo geral entre os pacientes com PH e indivíduos do grupo controle.....	41
4. Análise comparativo entre os pacientes com PH e SM, e PH sem SM.....	42
5. Análise comparativa entre os indivíduos controles com e sem SM	42
6. Análise comparativa entre os pacientes e indivíduos do grupo de controle apresentaram SM	43
7. Análise de regressão logística para o estudo de fatores de risco relacionados a SM nos pacientes com PH.....	43
7.1 Regressão univariada.....	43
7.2 Regressão multivariada	43
8. Análise de regressão logística para o estudo de fatores de risco relacionados a SM nos indivíduos do grupo de controle	44
8.1 Regressão univariada	44
8.2 Regressão multivariada	44
E. Discussão.....	55
F. Conclusões.....	61
G. Referências.....	63
Anexo I	85
Anexo II	87
Anexo III	89
Anexo IV.....	91
Anexo V	92
Anexo VI	93
Anexo VII	94

Dedico este trabalho

.....ao meu filho Fidel Alejandro,
pelas palavras poderosas de otimismo
e esperança (pai você consegue).

.....à minha mãe querida, cujo exemplo e
e incentivo sempre impulsionaram minha
caminhada pela vida.

.....à minha noiva amada, pelas imensas
amostras de amor que são capazes de
quebrar a distancia que nos separa.

.....ao meu irmão Lino e à minha cunhada
Mariza, pelo apoio, pela inspiração de luta,
garra, e por todo o amor e carinho que me dão.

.....à minha princesinha Valentina, pelo
carinho expresso nas ações mais sutis.

Agradecimentos

À Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, que com toda sua excelência, abriu um cantinho para me abrigar. Universidade à qual minha gratidão será eterna. Muito obrigado.

À Profa. Dra. Denise Engelbrecht Zantut Wittmann, que com determinação, competência, e profissionalismo orientou minhas idéias durante a elaboração dessa pesquisa. Para mim é, e sempre será um modelo como pessoa e professora.

Ao Prof. Dr. Heraldo Mendes Garmes, pelos ensinamentos e paciência, e porque com coragem apoiou essa linha de pesquisa e co-orientou o estudo.

À Profa. Dra. Carmen Passos Lima, por acreditar em mim, e por me dar a oportunidade de superar-me.

Ao Dr. Arnaldo Moura Neto, pela sua colaboração desinteressada, e pelas valiosas orientações estatísticas.

Ao Prof. Dr. Rodrigo Jales, pelo valioso e competente trabalho na realização da ultrassonografia.

A todos os professores da Disciplina da Endocrinologia, pelo apoio, confiança, e por me acolher como um membro mais.

À enfermeira Lucimara, pela precisão e dedicação na realização da parte laboratorial.

À Beth Fisher pela inestimável ajuda, sem a qual esse trabalho não seria possível.

Às residentes da Disciplina da Endocrinologia, Talita, Jessica e Denise, pela ajuda e apoio incondicional desde o começo dessa pesquisa.

A todos os pacientes e voluntários que gentilmente aceitaram colaborar com este trabalho.

A minha família, pelo incentivo, apoio, compreensão e amor incondicional nesta fase da minha vida.

LISTA DE FIGURAS E QUADROS

FIGURA 1. Esquema da Fisiopatologia da Síndrome Metabólica.....28

QUADRO 1. Critérios para o diagnóstico da Síndrome Metabólica em adultos.....29

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Características clínicas dos pacientes com Pan-hipopituitarismo e dos indivíduos do grupo de controle.....	45
TABELA 2. Características laboratoriais dos pacientes com Pan-hipopituitarismo e dos indivíduos do grupo de controle.....	46
TABELA 3. Características clínicas dos pacientes com Pan-hipopituitarismo de acordo com a presença (Sim) ou ausência (Não) da Síndrome Metabólica.....	47
TABELA 4. Características laboratoriais dos pacientes com Pan-hipopituitarismo de acordo com a presença ou ausência da Síndrome Metabólica.....	48
TABELA 5. D Características clínicas dos indivíduos do grupo de controle de acordo com a presença (Sim) ou ausência (Não) da Síndrome Metabólica.....	49
TABELA 6. Características laboratoriais dos indivíduos do grupo de controle de acordo com a presença ou ausência da Síndrome Metabólica.....	50
TABELA 7. Características clínicas dos pacientes com Pan-hipopituitarismo e dos indivíduos do grupo de controle de acordo com a presença da Síndrome Metabólica.....	51
TABELA 8. Características laboratoriais dos pacientes e indivíduos do grupo de controle com Síndrome Metabólica.....	52
TABELA 9. Valores de risco relativo e seus respectivos intervalos de confiança de 95% bem como valores de significância estatística para as variáveis estudadas na análise de regressão logística univariada e multivariada para identificação de presença de SM no grupo de pacientes com Pan-hipopituitarismo.....	53

TABELA 10. Valores de risco relativo e seus respectivos intervalos de confiança de 95% bem como valores de significância estatística para as variáveis estudadas na análise de regressão logística univariada e multivariada para identificação de presença de SM nos indivíduos do grupo de controle.....54

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH: hormônio adrenocorticotrófico

ADH: hormônio antidiurético

AGL: ácidos graxos livres

AHA: American Heart Association

AN: Acanthosis nigricans

Apo-B: Apolipoproteína B

ATP III: Adult Treatment panel III

CC: circunferência da cintura

CETP: Proteína de transferência de colesterol éster

COL-T: colesterol total

DCV: Doença cardiovascular

DGHNA: Doença gordurosa hepática não alcoólica

DLP: Dislipidemia

DM: Diabetes Mellitus

EH: Esteatose hepática

FSH: hormônio folículo estimulante

GH: hormônio de crescimento

Gli: glicemia

GLUT-4: Transportador de glicose 4

GnRH: hormônio de liberação de gonadotrofinas

HAS: Hipertensão arterial sistêmica

HBGli: hemoglobina glicada

HDL-c: colesterol unido à lipoproteína de alta densidade

HOMA-IR: avaliação do modelo homeostático de resistência à insulina

HP: Hipopituitarismo

ICQ: índice cintura quadril

IDF: International Diabetes Federation

IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1

IL-6: interleucina 6

IMC: índice de massa corporal

IRAS: Insulin Resistance Atherosclerosis Study

LDL-c: colesterol unido à lipoproteína de baixa densidade

LH: hormônio luteinizante

NCPE: National Cholesterol Education Program Adult

NHANES III: National Health and Nutrition Examination Survey

NHLBI: National Heart Lung and Blood Institute

OMS: Organização Mundial da Saúde

PAD: pressão arterial diastólica

PAI-1: Inibidor do ativador do plasminogênio

PAS: pressão arterial sistólica

PCR: proteína C reativa

PH: Pan-hipopituitarismo

PRL: prolactina

RI: resistência à insulina

SM: síndrome metabólica

SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona

TCE: traumatismos cranioencefálicos

TEST-L: testosterona livre

TEST-T: testosterona total

TG: triglicérides

TNF- α : fator de necrose tumoral alfa

TSH: tireotrofina

T4L: tiroxina livre

VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade

A-Introdução

1. Hipopituitarismo

1.1 Definição

O hipopituitarismo (HP) é uma doença que tem como condição básica a deficiência na produção ou na ação de qualquer um dos hormônios da adeno-hipófise (1). Quando isto ocorre em dois ou mais hormônios, é denominado pan-hipopituitarismo (PH).

1.2 Epidemiologia do hipopituitarismo

Os primeiros estudos epidemiológicos de HP vêm da década de 1990 (2,3), eles foram projetados para avaliar a expectativa de vida e mortalidade atribuível às deficiências hormonais e, portanto, excluíram os pacientes com outras doenças como a acromegalia e a doença de Cushing. Com esse critério de seleção, relatou-se uma incidência anual de hipopituitarismo de 8,3 e 10,7 casos por milhão de habitantes respectivamente (2,3).

No ano de 2001 foi publicado o primeiro estudo epidemiológico populacional de qualquer causa de hipopituitarismo em adultos (4). A prevalência relatada foi de 45,5 casos por cem mil habitantes e a incidência anual foi de 4,21 casos por 100.000 habitantes, sendo constante ao longo dos 7 anos que durou o estudo (4). A prevalência de cada um dos déficits hormonais da hipófise anterior em adultos não é bem conhecida.

1.3 Etiologia do hipopituitarismo

A perda da função hipofisária pode ser consequência de fatores genéticos, hereditários ou lesões adquiridas, como tumores, processos inflamatórios e lesões vasculares. No hipopituitarismo na idade pediátrica, as causas mais freqüentes são as de origem genética. Por outro lado, no hipopituitarismo na idade adulta as causas mais freqüentes são as adquiridas. Os tumores hipofisários e seu tratamento cirúrgico e/ou a radioterapia hipofisária, são os responsáveis de até 60% dos casos de hipopituitarismo no adulto (3,5). Mais recentemente, outras causas do hipopituitarismo têm ganhado mais importância no adulto, tais como o traumatismo crânio-encefálico e a hemorragia subaracnóidea (6).

1.3.1 Causas genéticas

Geralmente as causas genéticas são menos freqüentes que as adquiridas e podem afetar as distintas etapas do desenvolvimento hipotálamo-hipofisário.

1.3.1.1 Síndromes genéticas hereditárias

A Síndrome de Kallmann é causada por uma mutação no gene *KAL* e é caracterizada pela agenesia ou a hipoplasia do nervo olfativo com anosmia ou hiposmia, e pode estar associada a outras manifestações como atrofia óptica e cegueira, surdez, agenesia renal e

transtornos na movimentação. Do ponto de vista hormonal, está associada a um distúrbio na síntese do hormônio de liberação de gonadotrofinas (GnRH), resultando em hipogonadismo hipogonadotrófico permanente (7,8), exceto na variante Bauman, onde a secreção dos hormônios folículo estimulante (FSH) e luteinizante (LH) pode ser restabelecida (9,10). A Síndrome Prader-Willi é devido a uma mutação no cromossomo 15 e caracteriza-se por hiperfagia, obesidade, retardo mental, hipotonia muscular e diabetes mellitus (11). Pode estar associada ao hipogonadismo hipogonadotrófico devido a uma diminuição na secreção de GnRH (12). A Síndrome de Laurence-Moon-Biedl caracteriza-se por hipogonadismo, geralmente de origem central, retardo mental, obesidade, retinite pigmentosa e sindactilia (13). É um distúrbio heterogêneo clínico e genético.

1.3.1.2 Disfunção hipofisária congênita

Os defeitos do desenvolvimento craniofacial e da linha média podem dar origem a graves malformações como anencefalia, a holoprosencefalia, a encefalocele basal congênita, ou outras anormalidades menos graves, que incluem os defeitos do desenvolvimento da região selar. Em alguns casos, os defeitos no desenvolvimento anatomo-funcional da região hipotálamo-hipofisária podem ser devidos à presença de mutações de genes que codificam os fatores de transcrição, necessários para o desenvolvimento da hipófise. Essas mutações que afetam os fatores de transcrição que tem expressão mais precoce no desenvolvimento da hipófise, como *Lhx3*, *Lhx4* e *Hesx1*, associam-se com as alterações anatômicas hipofisárias, e com frequência, a outros níveis do sistema nervoso central (14,15), e também a falências hormonais. Por outro lado, as mutações nos genes que codificam os fatores de transcrição que se expressam mais tardiamente como *PROP-1*, *Pit-1*, *T-Pit*, envolvidos na diferenciação celular, associam-se com o hipopituitarismo, mas sem alteração anatômica. Em outros casos, o hipopituitarismo pode ser consequência de mutações em genes que codificam receptores e/ou hormônios da hipófise.

Mutações nos genes que codificam os fatores de transcrição do desenvolvimento da hipófise.

Em geral, o hipopituitarismo congênito é pouco freqüente. Entre eles, as mutações do gene *PROP-1* são as mais prevalentes, sendo aproximadamente 50% dos casos (16).

PROP-1: Tem sido descrita na literatura mais de 20 mutações do *PROP-1* associadas ao déficit múltiplo dos hormônios hipofisários. A mais comum, é responsável por mais de 50% dos casos descritos, é a exclusão de dois pares de bases na posição 296 do exon 2 (301-302 do AG). Esta mutação origina um códon de terminação que leva a um produto protéico final não funcionante (16). As mutações no *PROP-1* estão associadas a uma morfologia hipofisária muito variável. Na maioria dos casos a hipófise é de tamanho normal ou tem hipoplasia, com a neuro-hipófise e infundíbulo dentro de limites normais. No entanto tem sido descrito alguns casos com o aumento do tamanho da hipófise anterior

(17-20). Funcionalmente, os defeitos na expressão do fator de transcrição codificado pelo *PROP-1* caracterizam alterações nas linhas celulares dependentes de *Pit-1* (21), e de *GATA-2*, o que se manifesta com déficit do hormônio de crescimento (GH), prolactina (PRL), hormônio tireoestimulante (TSH), FSH/LH e com déficit tardio do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (21,22).

Pit-1: As mutações do *Pit-1* são menos frequentes do que na *PROP-1*. Foram descritas mais de 25 diferentes mutações, embora o fenótipo clínico seja semelhante em todos eles. São caracterizados por ter uma hipófise com tamanho normal ou diminuída, sem outras anormalidades extra hipofisárias. Tendem a ser diagnosticados precocemente, sendo característico o déficit de GH, TSH e prolactina (22).

Hesx-1: As mutações no *Hesx-1* são caracterizadas por um déficit variável dos hormônios. Os defeitos no *Hesx-1* produzem a displasia septo-óptica, que é uma condição clínica caracterizada hipoplasia do nervo óptico, defeitos na linha média, como agenesia do corpo caloso ou ausência do septo pelúcido e vários graus de hipopituitarismo (23-25), desde a falência isolada de GH até o hipopituitarismo múltiplo. Além disso, foram descritos casos de ausência ou interrupção da haste da hipófise, aplasia da hipófise anterior e ocasionalmente neuro-hipófise ectópica (26).

Lhx-3: Mutações no *Lhx3* são muito raras, representando menos de 2% dos casos de hipopituitarismo congênito (27). Geralmente estão associados com hipoplasia da adeno-hipófise, mas também alterações da haste hipofisária e na neuro-hipófise (28). No nível fenotípico, as mutações no *Lhx3* dão origem à síndrome clínica caracterizada por rigidez na nuca com limitação da rotação do pescoço, defeitos de audição e retardo mental (27), junto com hipopituitarismo múltiplo (déficit de GH, TSH, FSH/LH e prolactina), e com o eixo corticotrofo preservado (27).

Lhx-4: Mutações no *Lhx4* apresentam uma grande variabilidade na morfologia da área hipotálamo-hipófise, podendo apresentar hipoplasia hipofisária com ou sem neuro-hipófise ectópica, alterações da linha média e malformação de Chiari (29-31). Estão associados também, à falência de múltiplos hormônios hipofisários, como GH, TSH, e ACTH (31).

OTX2: O gene *OTX2* tem um papel fundamental no desenvolvimento do nervo óptico (32) e tem relação com o desenvolvimento anatomo-funcional da glândula pituitária por um mecanismo não muito conhecido, que provavelmente inclui o regulamento da atividade do promotor do *Hesx1* (33). As mutações do *OTX2* em homozigotos produzem anoftalmia ou microftalmia com malformações variáveis da área selar com hipoplasia da adeno-hipófise ou neuro-hipófise ectópica (34) junto com diferentes graus de hipopituitarismo. Mutações heterozigotas não causam alterações anatômicas e podem ter qualquer grau de hipopituitarismo.

Pitx2: Mutações no *Pitx2* estão relacionadas com a síndrome de Rieger (35), que tem alterações no desenvolvimento da região anterior do olho, dos dentes e o umbigo, junto com diferentes graus de hipopituitarismo, respeitando o eixo corticotrófico (36).

T-pit: As mutações no *T-Pit* associam-se a hipoplasia da adeno-hipófise e hipocortisolismo cedo, pelo bloqueio da diferenciação das células corticotropas (37,38).

Gli2 y *SOX3*: Estas mutações produzem malformações cerebrais e/ou um fenótipo clínico variável. Isoladamente podem ter neuro-hipófise ectópica, como também diferentes graus de hipopituitarismo.

1.3.1.3 Disgenesia da haste hipofisária

Os mecanismos etiopatogênicos envolvidos no desenvolvimento de disgenesia da haste da hipófise não são bem conhecidos, tendo sido proposto duas hipóteses, congênicas e traumáticas.

As manifestações clínicas dependem deste déficit hormonal e da idade em que se estabelece (39). Pode ser um déficit hormonal isolado ou um déficit múltiplo, ou mesmo um pan-hipopituitarismo. A intensidade do déficit hormonal tem sido associada com a visibilidade ou não da haste pituitária nos estudos de imagem (40-43). Na maioria dos casos, a clínica começa na infância. Como a falência de GH é a mais freqüente e se manifesta mais cedo, o atraso ou a detenção do crescimento é geralmente o motivo de consulta mais regular. Os casos que começam no período neonatal apresentam hipoglicemias, associado ou não a convulsões e hiperbilirrubinemia prolongada. No entanto, foram descritos casos em que o déficit GH se apresenta na idade adulta, uma vez finalizado o crescimento longitudinal com sucesso, de acordo com o tamanho alvo familiar (44,45).

1.3.2 Causas adquiridas

As causas adquiridas, sejam temporárias ou permanentes, são mais freqüentes que as genéticas nos pacientes com hipopituitarismo, especialmente nos casos que começam na idade adulta.

1.3.2.1 Adenomas hipofisários

Os adenomas hipofisários representam 15% do total das neoplasias intracranianas. Sua prevalência na população geral varia entre 68 e 94 casos por 100.000 habitantes (46-48), e isso tem aumentado nos últimos anos (49), provavelmente devido á melhoria nas técnicas de diagnóstico, qualidade e a expectativa de vida, em vez de um aumento real na incidência. Em revisões sistemáticas de autópsia e a série de estudos radiológicos (50), a prevalência média de adenomas hipofisários é claramente superior (16,7%), o que sugere que há uma elevada proporção de adenomas da hipófise com pouco significado clínico. A

maioria dos tumores hipofisários são adenomas, embora eles possam ter um caráter agressivo com compressão local e invasão das estruturas vizinhas em até 40% dos casos (51). Seu impacto clínico depende de seu tamanho (macro ou microadenomas) e sua capacidade de secreção de hormônios (tumores funcionantes ou não funcionantes).

Os 60% dos casos de hipopituitarismo na idade adulta são o resultado de um adenoma na hipófise, que na maioria dos casos é não funcionante (3,5). Os mecanismos pelos quais os adenomas da hipófise podem causar hipopituitarismo incluem (52):

1) compressão mecânica, perda da estrutura e/ou destruição das células hipofisárias pela massa tumoral; 2) compressão mecânica da vascularização hipofisária com necrose isquêmica da hipófise 3) aumento da pressão intraselar com comprometimento do fluxo sanguíneo portal e alteração da regulação do hipotálamo sobre a hipófise.

Os microadenomas hipofisários tendem a não produzir manifestações clínicas locais ou hipopituitarismo (53). Por outro lado, os macroadenomas tendem a produzir sintomas pela compressão tumoral, principalmente déficit visual, e estão associados ao déficit de pelo menos um eixo hormonal em 30% dos casos (54). Os eixos hormonais mais frequentemente afetados são o somatotrofo, o gonadotrofo, o tireotrofo e finalmente o corticotrofo.

Juntamente com os sintomas que são dependentes do tamanho do adenoma, os casos que apresentam hipersecreção de hormônio vão ter sinais e sintomas correspondentes. Nestes casos pode haver déficits hormonais funcionais causados pelo hormônio secretado em excesso. Este é o caso do hipogonadismo hipogonadotrófico que acompanha a hiperprolactinemia (55) ou o déficit de GH na síndrome de Cushing (56,57).

1.3.2.2 Outras neoplasias e lesões paraselares

Outras lesões ou tumores da região sellar e paraselar podem comprometer a função da hipófise. Entre as lesões o mais comum é o cisto de Rathke decorrentes da obliteração incompleta dela. Representa 30% das lesões paraselares (58). Pode ser assintomática ou produzir sintomas locais, tais como cefaléia ou alterações visuais e hipopituitarismo ou diabetes insipidus em até 80% dos casos (59).

Dentro das neoplasias paraselares, o craniofaringioma é o mais freqüente, representando cerca de 3% das neoplasias intracranianas e 10% para as crianças. Derivado de resíduos escamosos da bolsa de Rathke, a maioria dos craniofaringiomas são extraselares, grandes e invasivos, produzindo sintomas de compressão local no momento do diagnóstico (60,61). Em 90% dos casos existe pelo menos déficit de um hormônio hipofisário. O mais freqüente e precoce é o hormônio antidiurético (ADH). Dos hormônios adeno-hipofisários, estão geralmente acompanhados de um déficit de GH e em menor medida de FSH/LH. Outras lesões paraselares comuns que podem causar hipopituitarismo são cistos aracnóides, tumores de células granulosas, cordomas, meningiomas e os gliomas hipofisários.

1.3.2.3 Cirurgia e radioterapia hipofisária

Os tratamentos dos adenomas hipofisários podem causar hipopituitarismo. A cirurgia hipofisária pode agravar ou melhorar a funcionalidade da hipófise, dependendo do tamanho do tumor, do tempo da evolução da lesão e da habilidade do neurocirurgião (52,62,63).

Em aproximadamente 5% dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico perdem função hipofisária, sendo mais freqüente quanto maior o tamanho do tumor (64). A prevalência de diabetes insipidus pós-cirúrgica permanente varia entre 8,6% e 32% e a prevalência de hipopituitarismo anterior entre 3,5% e 12% (65,66). Por outro lado, descreve-se uma recuperação da função hipofisária em até 50% dos casos (64), sendo mais freqüente nos pacientes mais jovens e em ausência de complicações intra-operatórias (64).

A radioterapia craniana pode produzir hipopituitarismo precocemente por dano hipotalâmico por ser este mais sensível à radiação. Também pode causar alterações em longo prazo, especialmente em crianças e adolescentes (67), por dano hipofisário direto e atrofia glandular (68,69). O risco de desenvolver hipopituitarismo está intimamente relacionado com a dose de radiação e com o tempo após a radioterapia. Uma dose de 50Gy causa algum grau de hipopituitarismo em até 65% dos pacientes, na maioria dos casos (>75%) nos primeiros 10 anos após a radioterapia (70-73). No entanto, podem aparecer déficits hormonais até 25 anos após a radioterapia, pelo que se precisa de acompanhamento prolongado.

1.3.2.4 Causas traumáticas

Há um interesse crescente nos últimos anos na relação entre os traumatismos cranioencefálicos (TCE) e a probabilidade de desenvolver insuficiência hipofisária. A prevalência de hipopituitarismo após do TCE é muito variável nos estudos publicados, variando entre 15 e 90 % (74-77). Uma metanálise, que incluía mais de 1.000 pacientes com TCE prévia, mostrou que a prevalência de insuficiência adeno-hipofisária foi de 27,5% (6). Esta variabilidade pode ser explicada pela heterogeneidade na metodologia dos estudos publicados, ao variar o intervalo de tempo entre o trauma e avaliação hipofisária, a gravidade variável do trauma dos pacientes incluídos nos estudos e os testes utilizados para o diagnóstico (78,79).

Os mecanismos pelos quais o traumatismo craniano causa hipopituitarismo não são muito bem conhecidos. Têm sido propostas três teorias patogênicas: 1) dano vascular, quanto por hipoperfusão como por secção da haste hipofisária (80). 2) dano direto na hipófise com necrose ou destruição da hipófise (81), da haste hipofisária ou dos núcleos hipotalâmicos (82) e 3) causado por auto-imunidade devido à existência de anticorpos anti-hipofisários até três anos após o evento traumático (83,84).

1.3.2.5 Sela túrcica vazia

A sela turca vazia ou aracnoidocele intrasellar ocorre como resultado de uma hérnia intrasellar do espaço subaracnóideo por uma falha do diafragma sellar. Classicamente, é uma constatação radiológica sem grande impacto clínico. É usual a presença de tecido da hipófise compactado no solo da sela turca, bem como um desvio lateral da haste hipofisária. Pode ser de origem primária por uma debilidade congênita do diafragma sellar sem outra causa aparente, como também secundária a um infarto ou necrose assintomática do tumor hipofisário previamente não diagnosticado (85). Pode produzir hipopituitarismo se há uma atrofia ou compressão de mais 90% do tecido hipofisário.

1.3.2.6 Doenças inflamatórias ou infecções hipofisárias

As hipofisites são desordens inflamatórias de origem auto-imune, que afetam a hipófise anterior e posterior. São caracterizados por infiltrados hipofisários de linfócitos (hipofisite linfocítica) (86), de histiócitos e células gigantes multinucleadas (hipofisite granulomatosa)(87) ou bem de macrófagos (hipofisite xantomatosa)(88). Mais da metade dos pacientes apresenta hipopituitarismo, sendo o mais freqüente o hipoadrenalismo, seguido por hipotireoidismo, déficit de gonadotrofinas, e finalmente déficit de GH e prolactina, ao contrário do que normalmente acontece nos tumores hipofisários (86). Os 20% dos casos tem diabetes insipidus, por infiltração da neuro-hipófise ou da haste da hipófise (89). As inflamações crônicas, como a tuberculose (90) ou a sífilis terciária (91), podem produzir diferentes graus de hipopituitarismo e diabetes insipidus.

1.3.2.7 Doenças infiltrativas da hipófise

Algumas doenças infiltrativas sistêmicas podem afetar a glândula pituitária e produzir hipopituitarismo. Exemplo disso é a sarcoidose (92), histiocitose das células de Langerhans ou histiocitose X (93) ou as metástases hipofisárias (94). A sarcoidose é associada com vários graus de insuficiência hipofisária, incluindo diabetes insipidus (92). A histiocitose das células de Langerhans apresenta-se geralmente em jovens e a diabetes insípida é uma manifestação precoce (93). A metástase na hipófise (94) é incomum e geralmente secundária ao carcinoma de pulmão, mama e colón são mais freqüentes na neuro-hipófise devido a sua vascularização sistêmica. Eles são geralmente acompanhados por diabetes insípida, mesmo que em casos isolados de infiltração da haste hipofisária pode coexistir falha adeno-hipofisária.

1.3.2.8 Apoplexia hipofisária

Os episódios vasculares intra-hipofisários agudos podem ocorrer espontaneamente em um adenoma preexistente, em período pós-parto (Síndrome de Sheehan), hipertensão ou algumas doenças hematológicas (95).

A apoplexia hipofisária é uma urgência endocrinológica e clinicamente caracterizada por cefaléia intensa, defeitos visuais com oftalmoplegia, e diminuição do nível de consciência, que em casos graves pode exigir tratamento cirúrgico urgente.

O hipopituitarismo secundário à apoplexia hipofisária é muito comum. A prevalência de cada déficit varia entre as séries estudadas, sendo a prevalência relatada de déficit de ACTH entre 40% e 82%; para o déficit de TSH 54-89%; FSH/LH 64-79%, ADH 8-11% (96,97) e GH em 84% dos casos (98).

1.3.3 Causas idiopáticas

O desenvolvimento e uso de estudos de imagem mais sensíveis e a identificação por técnicas de biologia molecular de novas mutações associadas com disfunção na hipófise diminuíram os hipopituitarismos considerados idiopáticos. Mesmo assim, entre 10 e 16% dos casos de hipopituitarismo (3,4), sejam com déficit isolado ou múltiplo de hormônios, continuam sendo identificados como idiopáticos.

1.4 Manifestações clínicas do hipopituitarismo

A clínica do hipopituitarismo depende de sua causa, a rapidez de instalação, a magnitude do déficit hormonal e a idade de início do mesmo, sendo geralmente mais graves quando começam em idades mais precoces. Os sintomas geralmente desenvolvem-se de uma forma insidiosa, até vários anos antes do diagnóstico, desde que o hipopituitarismo completo requer a destruição pelo menos 90% da hipófise. Os sintomas são geralmente inespecíficos, fraqueza, sensação de cansaço, letargia, sensação de frio, desconforto, perda de apetite e peso, e outros que variam em função dos hormônios deficitários. Nas causas adquiridas pela destruição do tecido hipofisário, o hipopituitarismo estabelece-se com uma cronologia característica: o primeiro déficit tende a ser o do GH, seguido pelo déficit de FSH/LH, em terceiro lugar o déficit de TSH e finalmente o de ACTH.

1.4.1 Falência de GH

O déficit de GH no período pós-natal geralmente produz hipoglicemias graves nas primeiras horas de vida, às vezes associada a convulsões, hiperbilirrubinemia prolongada e hipotermia. A estatura ao nascimento é geralmente normal. Após os 12 meses de idade, a clínica de apresentação habitual é baixa estatura (abaixo do percentil 3), a diminuição da velocidade de crescimento e retardo na dentição. Os casos mais graves têm um fenótipo característico, com uma testa larga, faces arredondadas e acúmulo de gordura abdominal.

Pelo contrário, o déficit de GH em adultos não existe um único sintoma ou sinal patognomônico. Esta falência no adulto leva a uma alteração da composição corporal com aumento da massa gorda (7-10% maior do que o esperado para a idade, sexo e altura), especialmente da gordura visceral; diminuição da massa muscular (99) e da água corporal

total, provavelmente pela redução do volume extracelular, plasmático e do sangue total. A densidade mineral óssea diminui e aumenta a incidência de fraturas (100). Tudo isso associado a alterações metabólicas, com resistência à insulina, aumento do nível de insulina em jejum e tolerância à glicose alterada (101). O perfil lipídico apresenta aumento do colesterol total, LDL colesterol e apoproteína b (102). O déficit de GH em adultos está associado com doença cardiovascular com aterosclerose prematura (103), aumento da camada íntima das artérias carótidas e alterações estruturais no nível do coração, com redução da espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo e do septo interventricular, como também alterações na função ventricular (104). Com frequência os adultos com deficiência de GH apresentam sintomas inespecíficos como fraqueza, isolamento social e dificuldade para a concentração. É frequente a presença de uma diminuição de sua capacidade física associada a debilidade muscular e fraqueza, bem como uma afetação de sua qualidade de vida com um declínio no bem-estar psicológico, falta de concentração (105), perda de memória, maior labilidade emocional e deterioração das relações físicas, sociais e sexuais comparado com a população geral (106). A maioria dos estudos mostra que o tratamento com GH consegue melhorar, pelo menos em parte, esse comprometimento da qualidade de vida (107,108).

1.4.2 Deficiência de ACTH

Os sintomas e sinais na deficiência de ACTH podem ser graves e ameaçar a vida do paciente. Nos casos de insuficiência aguda, os pacientes podem ter náuseas, vômitos, dor abdominal, cefaléia, fraqueza intensa, hipotensão ortostática, hipoglicemia, hiponatremia dilucional e choque. Pelo contrário, quando o déficit é definido de forma mais gradual, as manifestações clínicas aparecem de forma mais lenta, incluindo perda de peso, fraqueza, debilidade muscular, náusea e hiponatremia. Nos casos de insuficiência adrenal secundária a déficit de ACTH são características a falta de hiperpigmentação, típica da insuficiência adrenal primária e a presença de normocalemia, já que a regulação do eixo renina-angiotensina-aldosterona é independente de ACTH (109).

1.4.3 Deficiência de TSH

Tendo em conta a longa meia-vida do hormônio da tireóide, os sintomas não são evidentes até várias semanas após de estabelecido o déficit de TSH. A gravidade do quadro clínico é variável, e geralmente tem fraqueza, debilidade muscular, intolerância ao frio, ganho de peso, constipação e pele seca. Em crianças o hipotireoidismo central não diagnosticado pode estar associado com retardo no crescimento, retardo mental e da maturação óssea. No exame físico pode-se detectar bradicardia, hiporeflexia e edema palpebral nos casos mais evoluídos. Também podem apresentar hiponatremia e anemia normocítica-normocrômica (109).

1.4.4 Falência de Gonadotrofinas (FSH/LH)

Na infância e na adolescência o déficit de FSH/LH é caracterizado pela ausência de desenvolvimento puberal ou uma alteração na progressão normal do mesmo. Entre os adultos, em mulheres premenopausicas causa distúrbios menstruais (a partir de ciclos anovulatórios até oligomenorréia ou amenorréia), ondas de calor e hipoestrogenismo. Em homens produz diminuição da libido e impotência, diminuição dos pêlos no corpo e ginecomastia. Em ambos os sexos, o déficit de FSH/LH pode produzir infertilidade (109).

1.4.5 Falência de prolactina (PRL)

É extremamente incomum e é caracterizada pela incapacidade para a lactação (109).

1.4.6 Falência de ADH/Vasopressina (Diabetes insípida)

A principal função do ADH é manter a osmolaridade do plasma, que é conseguida devido ao equilíbrio na liberação do hormônio e a estimulação da sede. A alteração na liberação de ADH produz mudanças no equilíbrio de fluidos e na concentração do sódio. A falência de ADH é caracterizada por sede, polidipsia, poliúria superior a três litros/dia e noctúria. A urina é hipotônica, a osmolaridade do plasma e os valores do sódio estão aumentados (109).

1.4.7 Outras manifestações clínicas presentes no hipopituitarismo

Ocasionalmente, além dos sintomas do hipopituitarismo, existem sintomas relacionados à causa subjacente. Este é o caso dos tumores da hipófise que podem produzir alterações visuais, como defeitos campimétricos (pela compressão do quiasma), ou diplopia (pela invasão do seio cavernoso e o envolvimento dos pares cranianos), ou bem com cefaléia, rinuliquorria e nos casos mais graves até crises uncinadas pelo envolvimento do lóbulo temporal.

Além disso, no caso dos tumores da hipófise funcionantes, podem coexistir sintomas resultantes de hiperfunção hormonal, que podem variar dependendo do hormônio que é produzido em excesso (109).

1.5 Hipopituitarismo e morbimortalidade

O hipopituitarismo é associado com o aumento da morbidade e mortalidade em relação ao registrado em uma população saudável da mesma idade e sexo. Assim, a taxa de mortalidade em pacientes com hipopituitarismo dobra em relação à população em geral (2,3,5,110-116). No entanto, os estudos publicados anteriormente têm algumas limitações quanto às formas de comparar as taxas. Também os pacientes com hipopituitarismo geralmente são um grupo heterogêneo e existem várias condições clínicas e co-morbidades que podem influenciar o prognóstico desses pacientes, cujo peso na taxa final de morte ainda não foi avaliado de maneira específica.

1.5.1 Mortalidade cardiovascular

Não é muito bem conhecida a causa de elevada mortalidade cardiovascular. Postula-se que pode ser devido ao aumento da prevalência de determinados fatores de risco cardiovascular, incluindo: o aumento do índice de massa corporal (IMC) com sobrepeso ou obesidade, a presença de intolerância à glicose (103), perfil lipídico mais desfavorável ou a existência de hipertensão arterial (117). Outros estudos também têm demonstrado maior frequência de doenças cardiovasculares estabelecidas, como disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, alterações isquêmicas no segmento ST (118) e aterosclerose prematura (103) em pacientes com hipopituitarismo.

1.5.2 Mortalidade cerebrovascular

A mortalidade por doença cerebrovascular classicamente tem sido relacionada com história de radioterapia na hipófise (5,110,119). A radiação induz alterações vasculares, tendo sido documentado alterações arteriográficas em pacientes com hipopituitarismo que sofreram acidente vascular cerebral isquêmico (120,121). O mesmo descreveu-se sobre a síndrome de Moya-Moya (estenose e oclusão completa da carótida interna) (122) após radioterapia. O risco de sofrer um evento vascular cerebral está diretamente relacionado com a dose de radiação recebida (123). Por outro lado, a radioterapia associa-se ao risco de desenvolvimento de outros tumores cerebrais que podem contribuir para o excesso de mortalidade entre os pacientes (124).

1.5.3 Câncer

Sua influência sobre a maior mortalidade dos pacientes com hipopituitarismo é controversa. Alguns estudos têm demonstrado um aumento na taxa de morte por neoplasia em pacientes com tumores hipofisários (112,125) e com hipopituitarismo (113,115), especialmente em mulheres (2). No entanto, outros estudos encontraram uma incidência de câncer menor que o esperado (2,3). Também há controvérsia sobre a possível relação entre os níveis de GH e IGF-1 e o desenvolvimento de neoplasias. Assim, tem sido descrito um aumento da frequência de mortalidade por câncer entre pacientes pediátricos que receberam tratamento com GH durante longos períodos de tempo (126), enquanto que o oposto também tem sido descrito: maior taxa de câncer em adultos com déficit de GH não substituído, igualando-se à população geral, com o tratamento com GH (113).

1.5.4 Pneumopatia

A influência de doenças respiratórias na mortalidade dos pacientes com hipopituitarismo é mal definida e mais uma vez os dados são contraditórios. Alguns estudos têm demonstrado aumento da mortalidade devido à doença respiratória nos pacientes com hipopituitarismo (5), embora outros estudos encontraram aumentada nos homens (127) ou apenas nas mulheres (112).

1.6 Fatores relacionados com o prognóstico do hipopituitarismo

1.6.1 Sexo feminino

Quase todos os estudos têm demonstrado um pior prognóstico de hipopituitarismo em mulheres, sendo a sua razão de mortalidade padronizada de entre (1,3 e 4,54%) (2,3,5,110-113,115,116). Da mesma forma, um metanálise com 5.412 pacientes com doença hipofisária e com ou sem hipopituitarismo também mostrou um aumento significativo na mortalidade em mulheres com relação aos homens (127).

Não são muito conhecidas as causas desse aumento da mortalidade em mulheres, mesmo que foi postulado que pode ser o atraso com relação ao diagnóstico devido à sintomatologia inespecífica, o impacto diferente dos vários déficits hormonais e as interações entre eles na fisiologia dos homens e mulheres, ou uma menor otimização da reposição hormonal nas mulheres (128,129).

1.6.2 Idade ao diagnóstico

A taxa de mortalidade em ambos os sexos é maior nos casos de hipopituitarismo diagnosticado em uma idade mais jovem (5,110,114) e diminui à medida que aumenta a idade, sendo progressivamente igual à da população geral (115).

1.6.3 Etiologia do hipopituitarismo

A acromegalia (130-132), doença de Cushing (133) e os craniofaringiomas (134) são as etiologias subjacentes do hipopituitarismo associadas a um pior prognóstico e mortalidade aumentada. Pelo contrário, tumores da hipófise não funcionantes tem um prognóstico melhor (5), exceto aqueles casos tratados por terapia de radiação (124).

1.6.4 Falência de GH e reposição hormonal

A não reposição do GH nos casos de falência deste hormônio está associada com aumento da morbi-mortalidade (113). Como tem sido comentado, os pacientes com falência de GH apresentam um perfil lipídico desfavorável, com aumento do colesterol total, LDL colesterol e triglicérides e diminuição de HDL colesterol (135,136), aumento da pressão arterial (117) e mudanças na composição corporal com aumento da gordura visceral, da massa gordurosa e diminuição da massa magra (137). Além disso, foi descrito na falência de GH a presença de um estado pró-inflamatório, com níveis elevados do fator de necrose tumoral alfa e interleucina 6 (138,139), envolvidos no processo de aterosclerose e o aumento do risco cardiovascular.

A reposição hormonal de GH corrige pelo menos parcialmente estas alterações do perfil lipídico e da composição corporal (140,141). Além disso, melhora a hipertensão arterial (142), diminui a espessura da íntima média da artéria carótida (143,144) e reduz o estado

pró-inflamatório, reduzindo os níveis dos marcadores inflamatórios como a proteína C reativa, interleucina 6 e o fator de necrose tumoral alfa (138,139). Todos estes efeitos potencialmente poderiam reduzir a mortalidade associada à falência de GH. Alguns estudos (113) têm mostrado uma redução da taxa de infarto agudo do miocárdio em relação à população geral, sem aumento da incidência de doenças malignas em pacientes com tratamento de reposição de GH. Pelo contrário, o tratamento com GH aumenta os níveis de lipoproteína A (145), que está associada com risco vascular aumentado.

1.6.5 Tratamento com corticóides

O uso crônico de corticosteróides tem sido associado com o aumento no risco de doença cardiovascular (146). Nos pacientes com hipopituitarismo, o tratamento com corticosteróides, especialmente com doses diárias superiores a 20 mg de hidrocortisona, ou seu equivalente, é associada com alterações metabólicas que conferem um maior risco cardiovascular, tais como perfil lipídico desfavorável, aumento na circunferência abdominal e agravamento da hemoglobina glicada (147). Especificamente em pacientes com acromegalia e déficit de ACTH, o tratamento com hidrocortisona em doses maiores que 25 mg/dia, tem sido associado ao aumento da mortalidade cardiovascular (148).

1.6.6 Falência de gonadotrofinas e reposição hormonal

Nos homens, o hipogonadismo isolado está associado ao aumento do risco cardiovascular (149). Em pacientes com hipopituitarismo a relação entre mortalidade e hipogonadismo ou o tratamento de reposição com estrogênios ou testosterona é menos evidente. Apenas um estudo mostrou, em relação aos pacientes com eixo gonadotrófico intacto, aumento na taxa de mortalidade em pacientes com déficit de gonadotrofinas sem reposição hormonal e a normalização desta taxa de mortalidade como resultado da terapia de reposição (5).

Em resumo, o hipopituitarismo é uma doença oriunda de várias causas, heterogênea, onde os sintomas, as alterações clínicas e metabólicas estão diretamente associadas à etiologia e à falência dos diversos hormônios hipofisários, fazendo com que aconteçam alterações em quase todos os tecidos. Estas características do hipopituitarismo estão associadas geralmente a alterações na composição corporal (aumento da massa gorda), dislipidemia, alterações no metabolismo da glicose, associando-se também com HAS, DM. Estes fatores estão diretamente relacionados ao aumento da incidência e prevalência da Síndrome metabólica nos pacientes com hipopituitarismo, como também ao aumento da morbimortalidade cardiovascular.

2.Síndrome Metabólica

2.1Histórico

As modificações que ocorreram no meio social, em função do ambiente industrializado, contribuíram de forma significativa para o surgimento da síndrome metabólica (SM), ou seja, com o avanço tecnológico, o ser humano passou a ter um estilo de vida sedentário, uma dieta hipercalórica e de fácil acesso, estresse psicossocial, entre outros fatores, além da predisposição genética, que passaram a ter relação direta com a SM (150).

O conceito da SM é conhecido há cerca de 90 anos, mas em 1765, o anatomista italiano Giovanni Batista Morgagni foi o primeiro a identificar a associação entre obesidade visceral, hipertensão, aterosclerose, gota e episódios da apneia do sono. Em sua clássica obra “De sedibus et causis morborum per anatomen indagata”(“Sobre o local e a causa das doenças anatomicamente investigadas”), partindo de uma visão puramente anatomopatológica, intuiu que o acúmulo de gordura nos compartimentos intra-abdominal e mediastinal estava claramente ligado à obesidade andróide (151). A SM é definida como uma constelação de distúrbios metabólicos que representam fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e diabetes mellitus tipo 2 (152). Os primeiros conceitos da SM, assim como seus componentes e os mecanismos fisiopatológicos foram descritos na década de 1920 e associaram HAS, Hiperglicemia, Hiperuricemia por Hitzenberger (153), Kylin, 1921(154); Maranon (155), 1922; Kylin, 1923(156). Em 1936 Hinsworth identificou dois tipos de diabetes mellitus (DM) um insulino sensível e outro insulino resistente (157). Nos anos de 1940 e 1950 a obesidade passa a ter um papel importante nessa classificação, associado ao acúmulo de gordura abdominal (obesidade andróide) (Vague, 1947; 1956) (158,159), e alterações no metabolismo lipídico com descrição do ciclo de glicose e ácidos graxos, e a associação dos ácidos graxos não estearificados no desenvolvimento da Resistência à insulina (RI) e DM (Randle et al, 1963 (160); Albink et al, 1964 (161). Na década de 60, Canus (1966) descreveu a “Tri-Síndrome Metabólica” que incluía gota , DM e dislipidemia (162). Em 1967, Avogaro e Crepaldi relacionaram hiperlipidemia, DM, obesidade, HAS e doença arterial coronária, denominado Síndrome Plurimetabólica (163). O aumento da prevalência dessas doenças associado à transição alimentar e estilos de vida foi descrita por Mhenert e Kuhlmann (1968), como a “síndrome da riqueza” (164). No início de 1970, Hanefeld observou elevado risco de aterosclerose em indivíduos com este conjunto de distúrbios(165). Mais tarde, DE Fronzo et al (1979) sugeriram que a RI seria o principal componente da síndrome e denominou o agrupamento de disfunções como síndrome da resistência à insulina (166).

O termo “Síndrome Metabólica” surgiu na década de 80. A partir de dados epidemiológicos e fisiopatológicos, Hanefeld e leonhardt (1981), caracterizaram a SM como o agrupamento de DM2, hiperinsulinemia, obesidade, HAS, dislipidemia, gota e trombofilia (167). Os autores observaram que essas alterações metabólicas se desenvolvem num

contexto de predisposição genética e influências ambientais, levando ao desenvolvimento de aterosclerose. Em 1982, Kissebach e cols observaram que a curva glicêmica, realizada pelo teste oral de tolerância à glicose (TOTG) foi maior em indivíduos com obesidade central e estabeleceram um perfil de tolerância à glicose, hiperinsulinemia e hipertrigliceredemia neste grupo (168). Ohlson et al (1985) observaram a associação entre obesidade central e aumento de risco para DM (169). Reaven e Hofman, em 1987, especularam a possibilidade do envolvimento da RI e da hiperinsulinemia na etiologia da hipertensão (170). Em 1988, Reaven, observou que a RI estava presente na maioria dos indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 ou intolerância à glicose, e também em 25% dos indivíduos com tolerância normal à glicose (TNG) (171). Portanto, sua hipótese foi de que a RI seria o fator etiológico comum para um grupo de distúrbios que consiste de intolerância à glicose, hiperinsulinemia, níveis baixos de HDL e HAS, o qual denominou Síndrome X (171). Reaven também salientou o aumento do risco de aterosclerose em indivíduos com a síndrome, e destacou o efeito de fatores genéticos (obesidade) e ambientais (sedentarismo) no agravamento da RI, Kaplan (1989), acrescentou a obesidade central aos distúrbios descritos por Reaven, resumindo a síndrome em quatro componentes (obesidade central, intolerância à glicose, hipertrigliceredemia e HAS), a qual denominou “o quarteto mortal” (172).

Durante os anos 90, Defronzo e Ferranini, bem como Haffner, usaram o termo “síndrome de resistência à insulina” para descrever esses distúrbios metabólicos, acreditando na evidência atribuída a RI como forte papel causal para o desenvolvimento dos outros componentes da síndrome (173,174). Em 1998, a Organização Mundial da Saúde (OMS) caracterizou a SM como uma condição de intolerância à glicose ou hiperglicemia associada com obesidade, dislipidemia (hipertrigliceredemia e/ou baixo HDL-colesterol), microalbuminúria e elevação dos níveis de pressão arterial sistêmica; são considerados portadores de SM indivíduos com intolerância à glicose, com resistência à insulina ou diabetes e mais duas das demais alterações citadas (175).

Os critérios utilizados pela OMS são de difícil aplicação na prática clínica, e outras definições foram propostas. Em 2001, a *National Cholesterol Education Program Adult Treatment panel III* (NCEP-ATP III), modificou os critérios para a SM diferindo da OMS basicamente pelo fato de não ser necessária a existência da hiperinsulinemia e microalbuminúria, baseando-se na obesidade como fator etiológico inicial (176). O indivíduo deve apresentar três ou mais das alterações para ser classificado como portador da SM (*National Heart, Lung and Blood Institute*). Em 2003, a *International Diabetes Federation* (IDF) propôs novas referências para a classificação da SM e colocou a obesidade abdominal como a principal característica da SM, ressaltando a necessidade de diferenciação do risco de acordo com a etnia populacional, ou seja, propondo diferentes pontos de corte para cada etnia. São necessárias mais duas alterações além da obesidade abdominal para o indivíduo ser portador de SM (177).

Representantes da IDF e da American Heart Association (AHA), que consideravam a definição do ATP III mais adequada, discutiram a possibilidade de uniformizar a classificação, uma vez que a proposição de limites para obesidade abdominal é complexa e multifatorial, o que dificulta seu uso como elemento mandatório no diagnóstico de um distúrbio cuja frequência aumenta globalmente. Houve consenso quanto a esta dificuldade, passando então a se considerar os fatores enlaçados como equivalentes, sem nenhuma preponderância. A partir deste grupo de trabalho, surgiu a definição mais aceita e aplicável (IDF/AHA) (178).

2.2 Conceito

A SM é um transtorno complexo representado por um grupo de fatores de risco inter-relacionados, de origem metabólica, que diretamente contribuem para o desenvolvimento de doença cardiovascular e/ou DM2 (178). São considerados como fatores de risco metabólicos: dislipidemia aterogênica (hipertrigliceredemia, níveis elevados de apolipoproteína B, partículas de LDL colesterol pequenas e densas e níveis baixos de HDL colesterol), HAS, hiperglicemia e um estado pró-inflamatório e pró-trombótico (178).

2.3 Epidemiologia

A prevalência da SM vem crescendo progressivamente no mundo. Embora comparações objetivas sejam difíceis devido a questões metodológicas, observa-se que mesmo em populações de regiões pouco desenvolvidas economicamente, a prevalência da SM aumenta consideravelmente. De acordo com Lopez 2007, a SM tem sido descrita em diferentes grupos étnicos e populações de diferentes países (150). Ford (2004) verificou um aumento da SM de 23% para 27% nos Estado Unidos, entre 1988 e 2000 (179). Outros dois estudos de base populacional, realizadas em México e na Itália, identificaram prevalências da SM de 27% e 29% segundo Aguilar Salinas (2004) e Irace (2005) respectivamente (180,181). No Brasil, apesar da importância e o esperado incremento em sua frequência populacional nos últimos anos, existem poucos estudos sobre prevalência da SM. Cavagioni et al (2008), ao estudarem prevalência da SM no Brasil, encontraram uma proporção de 24% (182). Outro estudo de base populacional, realizado por Salaroli (2007), mostrou prevalência da SM de 29,8%, inclusive nos mais jovens (183).

Nos estudos com maiores amostras foram observadas prevalências entre 20 a 30% considerando se os critérios do ATP III.

2.3.1 Fatores de risco para o desenvolvimento da SM

Existem vários fatores de risco para o desenvolvimento da SM como: os fatores intrauterinos, genéticos, demográficos, estresse psicossocial e o estilo de vida (dieta, sedentarismo, obesidade). De todos estes fatores, o excesso de peso é o principal fator de

risco para o desenvolvimento da SM. O estudo NHANES III-2003 (184) mostrou que de acordo com os critérios da ATP III, teriam SM:

- 4,6% dos homens com IMC normal
- 22,4% dos homens com sobrepeso
- 59,6% dos homens obesos
- 6,2% das mulheres com IMC normal
- 28,1% das mulheres com sobrepeso
- 50% das mulheres obesas

A obesidade contribui para HAS, níveis elevados de colesterol total, baixos níveis de HDL colesterol e hiperglicemia que por si próprios estão associados a um risco elevado de doença cardiovascular. A obesidade abdominal se correlaciona com fatores de risco metabólicos, pois o excesso de tecido adiposo libera produtos que aparentemente exacerbam este risco. O Insulin Resistance Atherosclerosis Study-2004(IRAS) (185) mostrou que o melhor preditor para SM seria a circunferência abdominal elevada. Em homens com circunferência abdominal maior do que 102 cm, a incidência da SM em 5 anos atinge 46%.

Outro fator de risco importante para SM é a RI, que geralmente acompanha a obesidade (186), porém em algumas populações, como os sul-asiáticos, por exemplo, existe um componente genético que pode levar a RI mesmo em pessoas com peso normal ou sobrepeso, contribuindo para a alta prevalência de diabetes e doença cardiovascular prematura. A RI nos músculos predispõe à intolerância à glicose, que pode ser exacerbada pela gliconeogênese hepática, devido a RI no fígado.

A prevalência da SM aumenta com o avançar da idade, alcançado o pico na sexta década de vida para os homens e na oitava década de vida para as mulheres. A prevalência também é maior em pessoas de baixa renda (principalmente mulheres), tabagistas e em homens sedentários (184).

2.3.2 A SM como fator de risco cardiovascular

A SM aumenta o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, devendo-se provavelmente a RI e não tanto à obesidade. Meigs et al. demonstraram esta associação em estudo longitudinal com 2902 indivíduos, divididos em três grupos: peso normal (IMC<25Kg/m²), sobrepeso (IMC entre 25 e 29,9 Kg/m²), e obesidade (IMC>30Kg/m²). Entre os indivíduos de peso normal, 7% eram portadores da SM, e o risco relativo para DCV foi de 3,01(IC 95 %, 1,68-5,41). Entre os obesos 37% não preenchiam critérios para SM, e o risco relativo para DCV foi de 2,13(IC 95%, 1,43-3,18), portanto menor do que para os magros com SM (187).

Uma meta-análise publicada em 2007 mostrou que a SM aumenta o risco de DCV, sobretudo em mulheres. O risco relativo (RR) para eventos cardiovasculares e óbito em pessoas com SM foi de 1,78 (IC 95%, 1,58-2,0). Mesmo ajustando-se para os tradicionais fatores de risco cardiovasculares, a associação permanece (RR 1,54, IC 95%, 1,32-1,79) (188). Outra meta-análise, publicada em 2005, mostrou que, quando se utilizaram as definições da NCPE para SM, o risco relativo para DCV foi de 1,65 (IC 95%, 1,38-1,99) e, quando a definição da SM foi feita pelos critérios da OMS, o risco relativo para DCV ficou em torno de 1,93 (IC 95%, 1,39-2,67) (189). Há alguns anos, demonstrou-se que a elevação da proteína C reativa (preditor de eventos cardiovasculares), bem como do fator de ativação do plasminogênio (PAI-1) e do fibrinogênio (190,191), caracterizam um estado pró-inflamatório e pró-trombótico associado a RI.

2.3.3 A SM como fator de risco para diabetes

O DM tipo 2 é uma doença complexa causada por fatores genéticos e ambientais. Muitos pacientes diabéticos apresentam RI e SM antes mesmo do diagnóstico de diabetes, o que foi comprovado por vários estudos que demonstraram a forte associação entre a SM e o risco de desenvolvimento de diabetes.

O estudo de Meigs de 2006 demonstrou que 7% dos indivíduos com peso normal, eram portadores da SM e o risco relativo para DM foi de 3,97 (IC 95%, 1,35-11,6). Entre os obesos, 37% não preenchiam os critérios da SM e o risco relativo para DM foi 10,3 (IC 95%, 5,44-19,5) (187). A meta-análise publicada por Ford em 2005 mostrou que o risco relativo para diabetes era de 2,99 (IC 95%, 1,96-4,57) quando a definição de SM era feita pelos critérios da NCPE (189).

O estudo Framingham Offspring utilizou os critérios da NCPE modificados para definir SM e determinar a prevalência de diabetes em um corte de 3323 indivíduos de meia idade, com seguimento de 8 anos. O risco relativo para diabetes em homens foi de 6,92 (IC 95%, 4,47-10,81) e 6,90 (IC 95%, 4,34 e 10,94) para mulheres. Além disso, demonstrou que o risco atribuível na população para DM associado com a SM foi de 62% em homens e 47% em mulheres (192).

2.4 Avaliação dos componentes da SM

2.4.1 Obesidade abdominal

A avaliação da gordura visceral é fundamental no diagnóstico da SM. Entretanto, questiona-se o melhor método propedêutico. O índice de massa corporal (IMC) é o método de maior popularidade para classificar a obesidade, porém não é adequado quando se deseja avaliar distribuição de gordura corporal. Ainda, deve-se salientar a existência de um grupo de pacientes que não são obesos, segundo o IMC, mas possuem aumento da gordura visceral, com quadro de SM, e com aumento de incidência de doença cardiovascular (193).

A orientação da IDF para medida da circunferência abdominal é que se realize utilizando uma fita métrica com o paciente em pé, somente com avental. Em seguida se traça uma linha imaginária entre a borda superior da crista ilíaca e a borda inferior da última costela. A medida se faz na mediana dessa linha, de maneira horizontal. Outros estudos discutem a medida da menor circunferência (cintura) como mais relacionada a eventos metabólicos. A ressonância magnética (RNM) e a tomografia computadorizada (TC) são exames considerados “padrão ouro” na quantificação de gordura intra-abdominal, porém pouco disponíveis na prática clínica diária (193).

O ponto de corte estabelecido para a circunferência abdominal de 102 cm para homens e 88 cm para mulheres tem sido questionado por não se adequar a populações de diferentes etnias. Em alguns estudos, níveis mais baixos - 94 cm para homens e 80 cm para mulheres-, têm sido considerados mais apropriados. Recomenda-se para mulheres com circunferência de cintura abdominal entre 80-88 cm e homens entre 94-102 cm uma monitorização mais freqüente dos fatores de risco para doenças coronarianas (152).

Os depósitos de gorduras são controlados geneticamente e diferem entre homens e mulheres, os dois maiores tipos de deposição de gordura são: andróide que é o excesso de gordura subcutânea tronco-abdominal e ginecóide que é o excesso de gordura gluteofemoral, a gordura abdominal ou em forma de maçã é mais comum em homens. O envelhecimento também é um fator importante na obesidade visceral e acúmulo de gordura. A obesidade ginecóide, em forma de pêra, é mais comum em mulheres, mas, as combinações de acúmulo de gordura abdominal e gluteofemoral também são vistas, particularmente nas mulheres. As mulheres na pós-menopausa seguem mais de perto os padrões das reservas da gordura abdominal, em homens e mulheres que eram obesos na adolescência, as taxas de doença cardiovascular e diabetes estão aumentadas. A distribuição de gordura abdominal define o risco de hiperglicemia e hiperinsulinemia em adultos (194).

2.4.2 Hipertensão arterial sistêmica (HAS)

A hiperinsulinemia e a hiperglicemia ativam o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), levando ao aumento da expressão do angiotensinogênio, da angiotensina II e do seu receptor AT1, que contribuirão para o desenvolvimento da Hipertensão arterial sistêmica (HAS). A resistência à insulina e a hiperinsulinemia por uma ação central direta ativam o sistema nervoso simpático, levando a uma retenção tubular de sódio, acarretando a expansão da volemia e o conseqüente aumento da pressão arterial (195). Um nível pressórico mais elevado é utilizado pela OMS em relação ao NCEP-ATP III, porém a partir do VII Joint ficou bem estabelecido que níveis pressóricos acima de 115/75mmHg conferem aumento do risco cardiovascular e chamou-se de pré-hipertensão os valores entre 120-140mmHg na pressão sistólica e 80-90mmHg na pressão diastólica. Futuramente valores menores poderão ser utilizados no diagnostico de SM (196).

2.4.3 Glicemia em jejum alterada

A secreção de insulina é controlada pelo nível plasmático de glicose que estimula as células beta pancreáticas a produzirem e secretarem maior quantidade desse hormônio. Quando a liberação de uma quantidade normal de insulina não é capaz de manter os níveis normais de glicose plasmática, ocorre um aumento da secreção da insulina até a glicose plasmática retornar aos valores normais. A este estado dá-se o nome de resistência insulínica, em que níveis elevados de insulina são necessários para manter-se a homeostase glicêmica. A sensibilidade dos receptores da insulina varia em indivíduos normais em aproximadamente 10 vezes, sendo que quanto maior a sensibilidade, menor a quantidade de insulina necessária para se manter o nível normal de glicemia plasmática (196).

A ativação do receptor de insulina resulta na translocação da proteína transportadora de glicose 4 (GLUT4) do citosol para a membrana celular, o que permite a entrada de glicose na célula. A resistência insulínica pode decorrer de diversos fatores: defeitos na secreção e/ou ação da insulina por menor número de receptores ou menor afinidade desses, redução na quantidade de GLUT4 ou na translocação de GLUT4 para a membrana, sendo este último considerado como o fator mais importante (197).

Segundo KOVAC, C. et al. (2007) o padrão-ouro para o diagnóstico da resistência à insulina é o “clamp” euglicêmico hiperinsulinêmico (196), técnica de investigação completa, demorada e de difícil realização na prática clínica, limitando a sua utilização como exame diagnóstico. Embora também não utilizado na prática clínica, o método mais freqüentemente empregado em estudos clínicos é o índice de resistência de HOMA (Homeostatic Model Assessment, HOMA-IR). Desenvolvido por Matthews et al (1985), como um método para a estimativa da sensibilidade à insulina (SI) a partir das concentrações plasmáticas de insulina e glicemia de jejum, permite estimar a RI e a capacidade funcional das células beta, utilizando modelos matemáticos(198):

$$HOMA1 - IR = \frac{\text{Insulina (mU/l)} \times \text{Glicemia (mmol/l)}}{22,5} \quad HOMA1 - \%B = \frac{\text{Insulina (mU/l)} \times 20}{\text{Glicemia (mmol/l)} - 3,5}$$

Assim, interpreta-se que, quanto maior o HOMA-IR menor a SI. Em 1998, Levy et al, descreveram o HOMA2-IR, que também pode ser utilizado para calcular o *steady-state* de RI, a partir da glicemia (mmol/L) e insulina de jejum (mU/l) ou das concentrações séricas de peptídeo C (199). As bases fisiológicas do HOMA2-IR são mais precisas na predição da resposta homeostática. Além disso, o HOMA2-IR faz melhor distinção da RI periférica e hepática e também inclui a correção para a perda de glicose renal, tornando-o adequado para utilização em indivíduos com hiperglicemia (199-201).

2.4.4 Dislipidemia: TG elevados e HDL-c diminuído

A forma mais comum de dislipidemia associada à síndrome metabólica, chamada dislipidemia aterogênica, é caracterizada por três anormalidades lipídicas: hipertrigliceridemia, baixas concentrações plasmáticas de HDL-c e partículas de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) pequenas e densas (197). A sua etiologia está relacionada à resistência insulínica, na qual, em virtude do menor metabolismo de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-c), decorrente da hiperinsulinemia, a concentração plasmática de triglicerídeos encontra-se aumentada, enquanto a de HDL-c está diminuída. A hipertrigliceridemia é também causada pela maior síntese de apolipoproteína C-III, que interfere na ação da lipoproteína lipase, responsável pela hidrólise dos triglicerídeos da partícula de VLDL-c (197). Além disso, a apolipoproteína C-III interfere na captação de remanescentes de VLDL-c pelos receptores de LDL-c nas células hepáticas. Tais mecanismos levam ao acúmulo de triglicerídeos na corrente sanguínea. A concentração de LDL-c na resistência insulínica é discretamente aumentada ou normal, porém a eletroforese revela a presença de partículas pequenas e densas. A resistência insulínica provoca maior oxidação dessas, pois as lipoproteínas glicosiladas são mais suscetíveis à oxidação, aumentando a aterogenicidade (197).

2.5 Avaliação de outras condições associadas à SM

Apesar de não fazerem parte dos critérios diagnósticos da síndrome metabólica, várias condições clínicas e fisiopatológicas estão frequentemente a ela associadas, tais como: síndrome de ovários policísticos, acanthosis nigricans, doença hepática gordurosa não alcoólica, microalbuminúria, estados pró-trombóticos, estados pró-inflamatórios e de disfunção endotelial e hiperuricemia (202). A idade avançada provavelmente afeta todos os níveis da patogênese, o que provavelmente explica porque a prevalência de síndrome metabólica aumenta com o avanço da idade (203).

2.5.1 Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)

É condição intimamente ligada à obesidade e SM, decorrente do grande afluxo de ácidos graxos livres e sua deposição no fígado, sendo hepatotóxicos. A DHGNA varia desde a simples esteatose hepática (EH) até a esteato-hepatite não alcoólica com fibrose e cirrose. A biópsia hepática é o padrão ouro na identificação das diferentes formas de apresentação da doença. A elevada prevalência de DHGNA torna impraticável a realização de biópsias em todos os pacientes. Métodos não invasivos podem auxiliar e identificar pacientes com maior risco de apresentar as formas evolutivas da doença. Os métodos de imagem são os melhores meios de se identificar a esteatose. O ultrassom representa o método mais prático e simples para esse diagnóstico, apresenta boa sensibilidade (89%) e especificidade (94%) para detecção da EH quando comparado com a biópsia hepática, especialmente quando a esteatose excede 30%. Para esteatoses menos intensas (5 a 30%) a ressonância magnética

com espectroscopia ou a RM de última geração (*dual gradient*) são métodos mais sensíveis (193).

A identificação das formas evolutivas da DHGNA melhor realizada com os testes biológicos, que podem ser classificados como diretos (relacionados à síntese e degradação da matriz extracelular como colágeno, laminina, ácido hialurônico, metaloproteinases, CK-18) e indiretos (alterações bioquímicas como AST, ALT, GGT, plaquetas, albumina, presença de diabetes) e os mistos, em que há combinação dos dois tipos.

Na grande maioria dos pacientes, a primeira manifestação é a esteatose hepática identificada à ultrassonografia, sendo grande parte dos pacientes assintomáticos. Alguns podem apresentar aumentos discretos da ALT (alanino-transferase). Alguns pacientes podem evoluir para uma situação mais grave, com inflamação intensa (esteato-hepatite) e fibrose (cirrose hepática). Estima-se que 7% a 16% destes pacientes desenvolvam cirrose. A prevalência de DHGNA é maior em homens e tem correlação direta com a circunferência abdominal (193).

2.5.2 Síndrome dos ovários policísticos

Doença caracterizada por oligoanovulações, hiperandrogenismo e ovários policísticos ao ultrassom. A resistência insulínica está intimamente ligada à sua fisiopatologia. Ao contrário dos demais tecidos, os ovários não são resistentes à insulina nestes pacientes. Assim, a hiperinsulinemia hiperestimula os receptores ovarianos de insulina, promovendo um aumento na síntese de androgênios adrenais. É comum a irregularidade menstrual por anovulação e infertilidade (193). São sintomas os períodos menstruais irregulares, anovulações crônicas resultando em cistos ovarianos múltiplos, infertilidade, acne, hirsutismo (crescimento de pêlos) e alopecia (queda de cabelo) (194).

2.5.3 Hiperuricemia

A literatura refere, desde há muito, que indivíduos com síndrome metabólica têm como uma característica comum aumento na concentração sérica de urato. Além disso, os níveis de urato sérico aumentam com o número de componentes da síndrome metabólica, mesmo quando ajustada para vários fatores como idade, sexo, creatinina, uso de álcool e utilização de diuréticos. Também, verifica-se diminuição na excreção de ácido úrico em pacientes com síndrome metabólica (204).

2.5.4 Estados pró-inflamatórios

Os marcadores inflamatórios são proteínas de baixo peso molecular com funções metabólicas e endócrinas, que participam dos mecanismos de inflamação e da resposta imunológica do organismo para garantir a homeostase. Estes podem ser divididos em:

citocinas pró e anti-inflamatórias; adipocinas; quimiocinas; marcadores de inflamação derivados de hepatócitos; marcadores de consequência da inflamação e enzimas.

Estado pró-inflamatório é reconhecido na prática clínica pelas elevações da proteína C reativa (PCR), comumente presentes em pessoas com síndrome metabólica. Múltiplos mecanismos aparentemente subjacentes causam as elevações da PCR. Um dos principais é a obesidade, devido ao excesso de tecido adiposo que libera citocinas inflamatórias que podem suscitar maiores níveis de PCR (203).

2.5.5 Estados pró-trombóticos

O estado pró-trombótico, caracterizada pelo aumento das concentrações de inibidor do ativador de plasminogênio (PAI-1) e fibrinogênio, também está associado com a síndrome metabólica. Fibrinogênio, um reagente de fase aguda como a PCR, aumenta em resposta a um estado de elevadas concentrações de citocinas. Assim, estados pró-trombótico e pró-inflamatório podem ser metabolicamente interconectados (203). O aumento das concentrações de PAI-1 promove menor ação fibrinolítica. Além disso, há maior produção de trombina e fibrina, em função da ativação das células endoteliais, aumento da agregação plaquetária, ativação do fator de coagulação VII e elevadas concentrações dos fatores X, IX e da protrombina (197). O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) associa-se, ainda, à promoção da aterosclerose por alterar a estabilidade plaquetária, a permeabilidade do endotélio e ativar monócitos e macrófagos (197).

2.5.6 Disfunção endotelial

Sabe-se que o TNF- α está envolvido na gênese da resistência insulínica, por inibir a fosforilação de seus receptores. Em obesos, os níveis de TNF- α estão aumentados. Esta citocina aumenta a produção de endotelina 1 e de angiotensinogênio, refletindo a disfunção endotelial que pode ocorrer em obesos hipertensos, além de estimular a lipólise e inibir a lipogênese. O TNF- α associa-se, ainda, à promoção da aterosclerose por alterar a estabilidade plaquetária, a permeabilidade do endotélio e ativar monócitos e macrófagos (197).

O óxido nítrico é um vasodilatador chave produzido pelas células endoteliais. Ele também inibe a agregação de plaquetas e a proliferação de células de músculo liso e reduz a aderência de monócito. Níveis reduzidos de óxido nítrico são vistos em diabetes, hipertensão ou doença da artéria coronária e em tabagistas (194).

A avaliação da função endotelial na prática clínica é realizada de maneira indireta, analisando-se a resposta de vasodilatação de uma artéria (exemplo: braquial ou femoral) ou de uma região (exemplo: antebraço) que se segue a um estímulo reconhecidamente capaz de induzir as células endoteliais a produzirem substâncias vasodilatadoras. A disfunção endotelial, também pode ser avaliada por intermédio de técnicas invasivas, por exemplo, a

reatividade vascular coronariana à acetilcolina e à pletismografia, ou por métodos não invasivos.

2.5.7 Microalbuminúria

A microalbuminúria é um critério diagnóstico utilizado pelo OMS, pois a sua presença está associada a risco cardiovascular aumentado. Contudo, a sua dosagem é preconizada de rotina em pacientes diabéticos e não em pacientes hipertensos não diabéticos, limitando a sua aplicabilidade como componente diagnóstico (196). A ocorrência de excreção urinária excessiva de albumina em indivíduos com diabetes tipo 2 é provavelmente o sinal de alerta mais precoce e importante do início e comprometimento vascular generalizado. Evidências epidemiológicas indicam que a presença de microalbuminúria prediz maior morbidade e mortalidade cardiovascular independente de outros fatores de risco. A microalbuminúria mostra-se também freqüentemente associada a outros fatores de risco cardiovascular, fazendo parte da síndrome metabólica (205).

2.5.8 Acanthosis nigricans (AN)

A Acanthosis nigricans (AN) é condição dermatológica caracterizada por espessamento, hiperpigmentação e acentuação das linhas da pele, gerando aspecto grosseiro e aveludado no local afetado. Embora possa ocorrer em qualquer local da superfície corpórea, a área mais atingida é a região posterior do pescoço, seguida pelas axilas, face lateral do pescoço, superfícies flexoras dos membros, região periumbilical, inframamária, mucosa oral ou mesmo, em casos raros, planta dos pés e palma das mãos (206). As endocrinopatias são as principais causas de AN, sendo a obesidade o distúrbio mais comum, freqüentemente associado ao hiperinsulinismo, ao diabetes mellitus e à resistência à insulina. Outros distúrbios endócrinos associados à AN são descritos: doença de Cushing, ovários policísticos, tireoideopatias, hirsutismo, doença de Addison, acromegalia, entre outros, alguns dos quais cursam com resistência à insulina (206).

2.6 Fisiopatologia da SM

Fatores genéticos e ambientais como a inatividade física e o aumento da ingestão energética são responsáveis pela predisposição para a SM (207). Os estudos sobre a fisiopatologia da SM são discrepantes, não tendo sido ainda identificada nenhuma causa fisiopatológica que explique a origem desta síndrome e as interligações entre os seus componentes (208). No entanto, a obesidade abdominal e a RI parecem ser as causas dominantes da SM (209). A dislipidemia aterogênica e a disfunção endotelial são conseqüências destas duas causas e contribuem para o desenvolvimento de aterosclerose e DCV (210). Estas condições representam os quatro componentes centrais da SM e estão relacionadas entre si, partilhando mediadores, vias e mecanismos comuns (210). (Figura-1).

2.6.1 Obesidade visceral

A gordura visceral está mais relacionada com a doença metabólica (como a DCV e a DM2) do que a gordura subcutânea (211). Vários hormônios possuem papel fundamental na manutenção do peso corpóreo. A leptina é um peptídeo secretado pelos adipócitos, que parece ser importante na regulação da quantidade de gordura corporal. A concentração de leptina é proporcional ao número e tamanho dos adipócitos. No entanto, como há variação nas concentrações de leptina, mesmo entre indivíduos com composição corporal semelhante, acredita-se que existam outros fatores que influenciem as concentrações plasmáticas de leptina. A hiperinsulinemia e a hiperleptinemia configuram o perfil da maior parte dos obesos (211,212).

A obesidade visceral causa uma diminuição da captação de glicose mediada pela insulina e está claramente relacionada com a RI. Os mecanismos subjacentes envolvem provavelmente adipocinas, que são produzidas pelo tecido adiposo (212). Estas incluem, entre outras, o TNF- α e a IL-6, as quais são pró-inflamatórias, contribuem para a RI e disfunção vascular (210) e promovem lipólise, resultando em aumento de ácidos graxos livres (AGL) na circulação (213,214). O sistema renina-angiotensina é também ativado no tecido adiposo, levando à HAS e RI. Ao contrário, a adiponectina é uma adipocina antiinflamatória que melhora a sensibilidade à insulina. No entanto, os seus níveis encontram-se diminuídos na obesidade, DM2 e SM (210). Os AGL que são liberados em abundância da gordura visceral expandida e os seus intermediários bioativos lipídicos atuam em conjunto para alterar a via de sinalização da insulina e aumentar o estresse oxidativo (210). As citocinas e os AGL também aumentam a produção de fibrinogênio e de PAI-1 pelo fígado, complementando a superprodução de PAI-1 pelo tecido adiposo, resultando assim, num estado pró-trombótico (209).

2.6.2 Resistência à insulina

A insulina é produzida pelo pâncreas em resposta ao aumento de glicemia, e estimula o uso de glicose de diferentes formas nos vários tecidos: no tecido músculo-esquelético e adiposo, estimula a captação de glicose através da translocação do transportador de glicose 4 (GLUT4) para a superfície; nos tecidos músculo-esquelético e hepático, estimula a síntese de glicogênio a partir da glicose e inibe a glicogenólise; no fígado também inibe a gliconeogénese hepática, evitando um maior fluxo de glicose para a corrente sanguínea; e no tecido adiposo, inibe a lipólise e estimula a captação de glicose. O efeito global de todas estas alterações é o aumento da captação de glicose, a redução dos níveis de glicose circulantes e o aumento da conversão da glicose nas moléculas de armazenamento, glicogênio ou gordura (210). A RI ocorre quando há uma diminuição da sensibilidade dos tecidos periféricos (muscular esquelético, adiposo e hepático) às ações da insulina, sendo um importante preditor do desenvolvimento DM2 (210).

A via de sinalização da insulina ocorre quando esta se liga ao seu receptor, o qual vai autofosforilar-se e os seus substratos, resultando na ativação de 2 vias paralelas: a da cinase do fosfatidilinositol 3 (PI3K) e a da proteína cinase de ativação mitogênica (MAPK). A primeira leva à ativação da proteína cinase 1 dependente do fosfoinosítídeo (PDK1) e da proteína cinase B (AKt). Na resistência à insulina, a via PI3K-AKt está afetada, ao contrário da MAPK, resultando num desequilíbrio entre as 2 vias paralelas. A inibição da via PI3K-AKt resulta em diminuição da fosforilação e atividade da sintetase do óxido nítrico endotelial (eNOS). Como consequência há uma redução da produção do óxido nítrico endotelial (NO), um potente vasodilatador, ocorrendo assim vasoconstrição e diminuição da chegada de glicose e insulina aos tecidos. A inibição desta via também resulta na redução da translocação de GLUT4, levando à diminuição da captação de glicose pelos tecidos muscular e adiposo. Por outro lado, o fato da via MAPK não ser afetada faz com que haja contínua produção de endotelina 1, levando à vasoconstrição e de moléculas de adesão celular (VCAM e E-selectina), resultando num maior número de interações entre os leucócitos e o endotélio. Além disso, ocorrem também estímulos mitogênicos contínuos nas células musculares lisas dos vasos sanguíneos. Desta forma, a RI leva à disfunção endotelial que, por sua vez, predispõe para a aterosclerose (210).

Os mecanismos que levam a RI podem assim afetar também a função vascular, incluindo a hiperglicemia, a toxicidade dos AGL, a obesidade, a dislipidemia e outras condições pró-inflamatórias (210).

2.6.3 Dislipidemia aterogênica

As características-chaves da dislipidemia aterogênica são níveis elevados de triacilgliceróis plasmáticos (TAG), baixos níveis de colesterol HDL (*High Density Lipoprotein*) e um aumento das partículas LDL (*Low Density Lipoprotein*) pequenas e densas (sd-LDL). A RI e a obesidade visceral estão associadas com a dislipidemia aterogênica (214).

A RI leva à dislipidemia aterogênica através de vários mecanismos. Primeiro, a disfunção da via de sinalização da insulina vai aumentar a lipólise nos adipócitos, resultando num aumento de AGL que no fígado vão servir como substrato para a síntese de TAG. Os AGL também estabilizam a produção de apolipoproteína B (apoB), a maior lipoproteína das partículas VLDL (*Very-Low-Density Lipoprotein*), através da inibição da sua degradação, resultando em maior produção de VLDL.

Em segundo lugar, a insulina normalmente degrada a apoB pelo que a RI aumenta diretamente a produção de VLDL. Finalmente, em terceiro lugar, a insulina regula a atividade da lipase lipoproteica, que é a maior mediadora da depuração de VLDL. Portanto, a hipertriglicéremia na RI resulta não só do aumento da produção de VLDL, mas também da diminuição do seu metabolismo. As VLDL são metabolizadas em lipoproteínas remanescentes e sd-LDL, ambas promotoras da formação de ateroma. Os TAG das VLDL

são transferidos para o colesterol HDL através da proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP) em troca dos ésteres de colesterol, resultando em partículas VLDL ricas em ésteres de colesterol e partículas HDL ricas em TAG. Estas últimas constituem um substrato melhor para a lipase hepática e por isso sofrem rápida depuração da circulação, deixando poucas partículas para participar no transporte reverso de colesterol (210).

2.6.4 Disfunção endotelial

A disfunção endotelial pode ocorrer quando as respostas normais do endotélio são afetadas, por exemplo, pelo estresse oxidativo, hiperglicemia, produtos finais de glicação avançada, AGL, citocinas inflamatórias ou adipocinas. Uma característica comum da disfunção endotelial é a reduzida biodisponibilidade de NO nos vasos sanguíneos, a qual pode resultar de uma produção diminuída de NO e/ou inativação aumentada pelas espécies reativas de oxigênio. A diminuição da fosforilação da eNOS parece ser um ponto de integração comum para as várias causas de disfunção endotelial.

A RI causa disfunção endotelial pelos mecanismos já anteriormente descritos quando da explicação da via de sinalização da insulina. A adiposidade visceral causa disfunção endotelial através dos efeitos da resistina, IL-6 e TNF- α na diminuição da fosforilação da eNOS. O TNF- α também aumenta a produção do íon superóxido, uma espécie reativa de oxigênio que vai reagir com o NO para formar peroxinitrito, diminuindo assim a sua disponibilidade nos vasos sanguíneos. Por contraste, a adiponectina, que estimula a fosforilação da eNOS, está diminuída na SM. Os AGL contribuem para a disfunção endotelial através da diminuição da sinalização PI3K-AKt e aumento da produção de espécies reativas de oxigênio e ET-1 (210).

2.7 Diagnóstico clínico-laboratorial

Depois de anos de investigação e de existência de muitos critérios para o diagnóstico da SM, sendo os mais usados os critérios do NCEP/ATP-III e os da IDF, na atualidade são considerados como mais aceitos os critérios propostos pela IDF-AHA/NHLBI de 2009 (Quadro 1). Eles consideram todos os fatores inter-relacionados como equivalentes sem nenhuma preponderância, levando-se em conta a variabilidade étnica e regional dos valores de circunferência abdominal como marcador de obesidade (178).

***Valores específicos de CA de acordo aos distintos países/grupos étnicos**

Caucasóides (África subsaariana e Oriente Médio).... Homens ≥ 94 cm Mulheres ≥ 80 cm
Sudeste asiático.....Homens ≥ 90 cm Mulheres ≥ 80 cm
Chineses.....Homens ≥ 90 cm Mulheres ≥ 80 cm
Japoneses.....Homens ≥ 85 cm Mulheres ≥ 90 cm
Sul-americanos e Centro-americanos étnicos (Utilizar referencia para Asiáticos do Sul)

Figura 1. Esquema da Fisiopatologia da Síndrome Metabólica

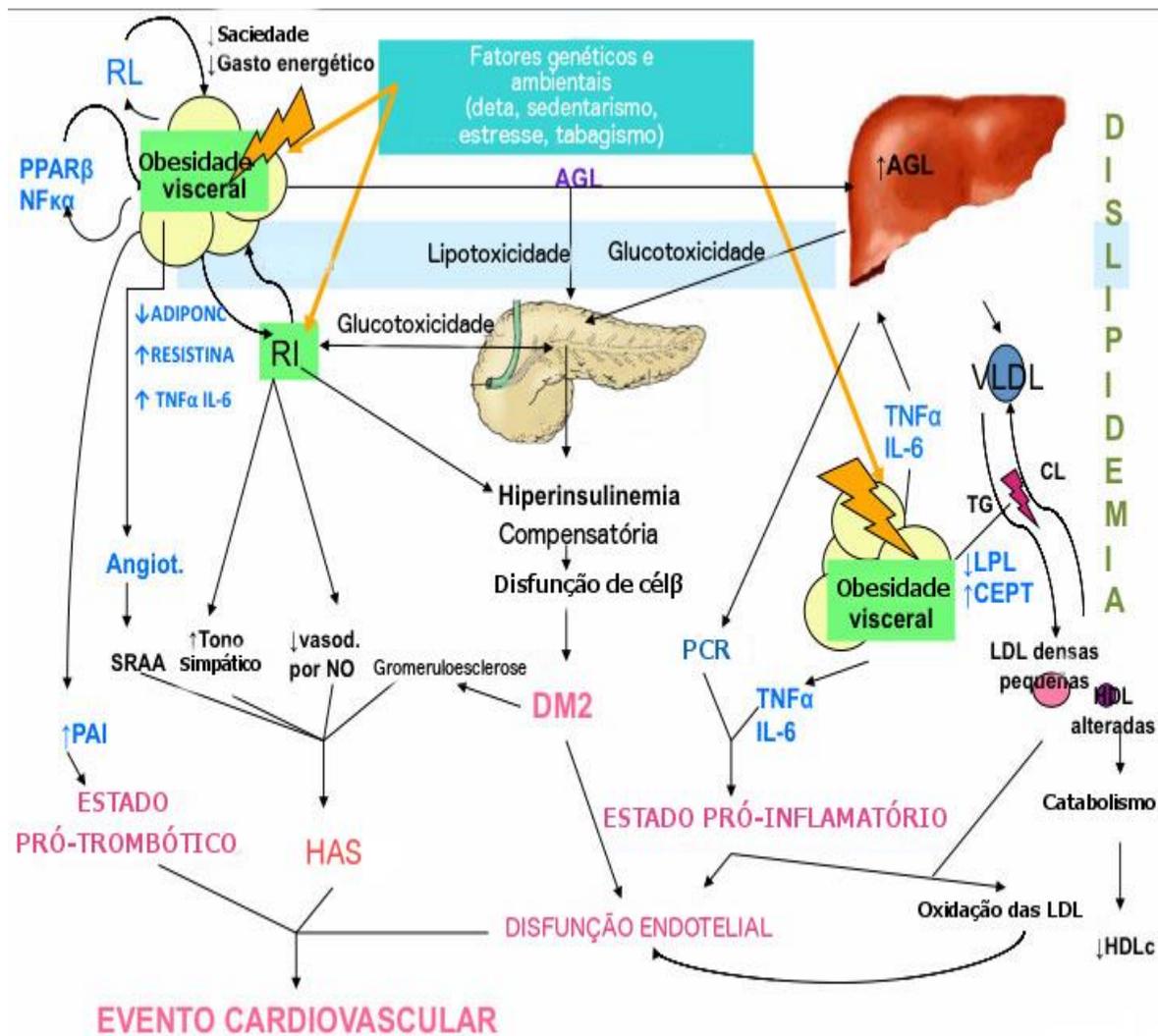


Figura tomada do congresso de Podologia e SM. Mexico 2012.

RL: Resistência à leptina; PPARβ: Peroxisome proliferator-activated receptor beta; NFκα: Nuclear fator kappa α; IL-6: Interleucina 6; TNFα: Fator de necrose tumoral α; PAI: Inibidor do ativador do plasminogênio; SRAA: Sistema renina-angiotensina- aldosterona; PCR: Proteína C reativa; AGL: Ácidos graxos livres; LPL: Lípase lipoprotéica; CEPT: Proteína de transferência de colesterol éster; TG: Triglicérides; CL: Colesterol livre; LDL: Lipoproteína de baixa densidade; HDL-c: Colesterol unido à lipoproteína de alta densidade; VLDL: Lipoproteína de muito baixa densidade; HAS: Hipertensão arterial Sistêmica; DM2; Diabetes Mellitus tipo 2.

Quadro 1- Critérios para o diagnóstico da Síndrome Metabólica em adultos

Critérios	NCEP-ATP-III (2001)	IDF (2005)	IDF-AHA/NHLBI (2009)
Índices antropométricos	CA: M \geq 102 cm F \geq 88 cm	CA: Elevada (definida por etnias e regiões)	CA: Elevada (Definições específicas de população e o país. Para o Brasil a referência são as dos asiáticos do Sul)*
Perfil Lipídico	TG \geq 150 mg/dl HDL: M < 40 mg/dl F < 50 mg/dl	TG: \geq 150 mg/dL o HDL: M < 40 mg/dL e F < 50 mg/dL (ou tratamento específico)	TG: \geq 150 mg/dL) HDL: M < 40 mg/dL F < 50 mg/dL (ou tratamento medicamentoso)
Pressão arterial	PAS \geq 130 mmHg ou PAD \geq 85 mmHg ou uso de tratamento anti-hipertensivo	PAS \geq 130 mmHg ou PAD \geq 85 mmHg ou uso de tratamento anti-hipertensivo	PAS \geq 130 mmHg ou PAD \geq 85 mmHg ou uso de tratamento anti-hipertensivo
Metabolismo glicêmico	GJ > 110 mg/dL ou DM	GJ \geq 100 mg/dL ou DM	GJ \geq 100 mg/dL (tratamento medicamentoso é um indicador alternativo)
Diagnóstico	Pelo menos três critérios	Obesidade central + 2 critérios	Presença de qualquer 3 dos 5 fatores de risco

NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III; IDF: International Diabetes Federation; AHA: American Heart Association; NHLBI: National Heart Lung and Blood Institute; M: masculino; F: feminino; TG: triglicérides; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; GJ: glicemia de jejum; DM: Diabetes Mellitus; CA: circunferência Abdominal; HAS: hipertensão arterial sistêmica.

3. Relação entre o hipopituitarismo e SM

O HP é conhecidamente associado ao aumento da prevalência de Síndrome metabólica, principalmente em pacientes com deficiência grave de hormônio de crescimento. Estes pacientes apresentam incidência aumentada de resistência à insulina, obesidade abdominal, dislipidemia e hipertensão (215-218). Sendo as alterações mais marcantes as que acontecem no metabolismo da glicose e lipídios, tendo como manifestações principais a hiperinsulinemia e RI, as quais ainda são muito discutidas, e hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, diminuição do HDL-c e aumento da LDL-c. As alterações no metabolismo lipídico, junto com as da composição corporal (aumento da massa gorda e diminuição da massa magra, obesidade visceral), são os componentes da síndrome metabólica mais prevalentes nos pacientes com hipopituitarismo, sobretudo em relação à falência de GH (215-218).

No entanto, a maioria dos estudos de prevalência da síndrome metabólica no hipopituitarismo, foi feita em pacientes que apresentavam apenas falência de GH. Os estudos mostraram prevalências variáveis da síndrome metabólica nestes pacientes, que oscilaram entre 40% até 90% (219-224). Grande parte destes estudos, porém, ou não utilizou grupos de controle ou não pareou os grupos por idade, sexo e IMC.

A EH de etiologia não alcoólica tem sido relacionada com resistência à insulina e síndrome metabólica e, por sua vez, os pacientes com HP apresentam aumento da prevalência de EH (219-224). Dos estudos revisados, todos encontraram prevalências elevadas de EH em pacientes com hipopituitarismo, sendo sempre superiores a 50%, estando associada a aumento da circunferência abdominal e aumento de TG, colesterol total e LDL-c (219-224) confirmando a importância das alterações na composição corporal e no metabolismo lipídico na relação do hipopituitarismo com a síndrome metabólica.

Nos pacientes com HP e falência de GH não só tem evidência de aumento de fatores de risco cardiovascular clássicos, quanto também dos fatores de risco cardiovascular não clássicos (hiperfibrinogenemia, RI, PCR, PAI, Homocisteína) e também se descreve um aumento do espessamento da parede arterial (íntima-média) (2,112,225). Alguns estudos demonstraram aumento de morbi-mortalidade cardiovascular nos pacientes com HP, embora haja controvérsia (225-226). A maior série de pacientes publicada neste sentido demonstrou aumento de mortalidade cardiovascular (5), no entanto este estudo é passível de discussão, pois embora os pacientes fossem comparados quanto ao sexo e idade, não o foram quanto ao IMC e a presença de obesidade, que é sabidamente mais prevalente nestes pacientes. Outro resultado significativo deste estudo foi a verificação de maior risco para mortalidade por doenças respiratórias e cerebrovasculares no HP (5). Importante salientar o aumento da morbimortalidade verificado em pacientes com deficiência hipofisária isolada de GH, sendo que a deficiência de GH presente nos pacientes com pan-hipopituitarismo poderia ser um fator etiológico relevante na elevação destas taxas.

Outros marcadores de risco cardiovascular nestes pacientes foram avaliados, como: níveis séricos de PCR, IL-6, substância amilóide A, adiponectina, leptina, lipoproteína-a1, Apo-B e fosfolipase-a2. Alguns autores pesquisaram as adipocinas e subfrações do LDL colesterol em pacientes com HP e demonstraram alterações na concentração de LDL, porém os níveis séricos de adipocinas foram semelhantes ao do grupo controle (227). Outros estudos demonstraram aumento dos níveis de leptina em pacientes com HP e melhora destes níveis após reposição com GH (228, 229).

A PCR foi o marcador inflamatório mais utilizado na literatura médica disponível, encontra-se em níveis elevados nos casos de HP, associando-se geralmente a valores elevados de TG e colesterol total e à presença de EH. Sendo que, em alguns estudos, os valores PCR diminuíram com a terapia com GH (230,231). Similarmente, existe elevação da IL-6 nos pacientes com HP e esta não se relacionou ao espessamento da íntima média das carótidas, outro marcador de risco cardiovascular (232).

Apesar da suposta relação entre HP e síndrome metabólica, poucos estudos avaliaram a prevalência da SM e suas características clínico-laboratoriais nos pacientes com PH, geralmente ressaltando apenas a relação com a falência de GH. Além disso, a maioria dos estudos não utilizou grupo de controle, e os poucos que o utilizaram, não os parearam de acordo com idade, sexo e IMC. Por outro lado, permanecem em discussão que alterações de marcadores de risco cardiocirculatórios e de RI estão realmente presentes nestes pacientes. Neste sentido realizamos um estudo em pacientes com PH investigando-se a prevalência de SM e a presença de marcadores de risco cardiocirculatórios comparados a um grupo de controle de mesma idade, sexo e IMC.

B – Objetivos

1. Geral

-Avaliar frequência e as características da síndrome metabólica em pacientes portadores de Pan-hipopituitarismo.

2. Específicos

-Avaliar e caracterizar a SM através de variáveis clínicas, demográficas, dos perfis glicêmico e lipídico em população de pacientes portadores de Pan-hipopituitarismo e comparar a indivíduos de um grupo de controle pareados por idade, sexo e IMC.

-Avaliar HOMA-IR e presença de esteatose hepática não alcoólica como fatores associados à resistência à insulina nos pacientes com Pan-hipopituitarismo e comparar a indivíduos do grupo de controle em relação à presença de SM.

-Avaliar PCR como fator indicativo de atividade inflamatória nos pacientes com Pan-hipopituitarismo e comparar a indivíduos do grupo de controle em relação à presença de SM.

C-Metodologia:

1-Desenho do estudo:

Este foi um estudo transversal, em que foram avaliados pacientes com diagnóstico de Pan-hipopituitarismo, seguidos no ambulatório de Endocrinologia Geral da Disciplina de Endocrinologia, em funcionamento no HC-UNICAMP, por intermédio da coleta de informações clínicas e de dosagens séricas de Glicemia de jejum, Hemoglobina glicada, insulina basal (para cálculo de HOMA-IR), perfil lipídico, PCR e pesquisa de alterações ultrassonográficas indicativas de esteatose hepática não alcoólica. O diagnóstico de SM foi feito seguindo-se os critérios da IDF-AHA/NHLBI (2009). Foi verificada as frequências da SM, EH, e as alterações nos perfis inflamatório, glicêmico e lipídico, também foram relacionadas às características clínico-demográficas dos pacientes com Pan-hipopituitarismo. Um grupo de controle foi constituído por indivíduos com função hipofisária normal, pareados por idade, sexo e IMC, obedecendo aos mesmos critérios diagnósticos de SM e de exclusão do grupo de pacientes. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas em seres humanos sob numero 531.167. (Anexo 1)

2-Pacientes

2.1-Critérios de inclusão e amostragem:

Foram incluídos consecutivamente 54 pacientes portadores de Pan-hipopituitarismo com falência de todos os hormônios hipofisários, e mais de 18 anos de idade, acompanhados no serviço de endocrinologia do HC-UNICAMP e atendidos no período de maio de 2013 a maio de 2014. Deste grupo, não se apresentaram 13 pacientes para a realização dos exames. Ficando nosso grupo de estudo com 41 pacientes.

Os pacientes foram avaliados quanto à idade, sexo, características hormonais do diagnóstico do Pan-hipopituitarismo. O diagnóstico de Pan-hipopituitarismo foi realizado de acordo com as dosagens séricas basais prévias (presentes nos prontuários) de TSH, LH, FSH, prolactina, ACTH, GH, além de IGF-1, cortisol basal, T₄ livre, testosterona total e livre (para o sexo masculino) ou diante da necessidade de confirmação diagnóstica, em 17 pacientes fora realizados testes dinâmicos de avaliação do eixo hipotálamo-hipofisário (segundo os resultados presentes nos prontuários). Foi considerado o diagnóstico de Pan-hipopituitarismo na presença de falência de produção hipotalâmica ou hipofisária de todos os hormônios avaliados. No momento na inclusão no estudo, os pacientes estavam sob tratamento de reposição hormonal (exceto com GH), para as doenças crônicas associadas (HAS, DM, DLP), e em seguimento ambulatorial.

A etiologia da doença foi discriminada em tumor hipofisário, tumor do SNC e Síndrome de Sheehan. Sendo que, foram incluídos na categoria de tumor hipofisário: macroadenomas não funcionantes (pós-cirúrgicos ou não), macroadenomas produtores de GH e ACTH

curados (pós-cirúrgico), hipoplasia hipofisária. Na categoria de tumor de SNC (pós-cirúrgico) foi incluído, tumor cisto selar, craniofaringioma, germinoma pineal, hidrocefalia, e traumatismo crâneoencefálico.

Coletou-se apenas uma amostra de sangue periférico para as dosagens de glicemia de jejum e insulina basal (para cálculo do HOMA-IR), hemoglobina glicada, perfil lipídico e PCR (Anexo 4). Foi realizado exame ultrassonográfico de abdômen para a avaliação da presença de esteatose hepática não alcoólica. Todos os pacientes foram convidados a participar do estudo e foram incluídos apenas após a assinatura do Termo de consentimento pós-informado livre e esclarecido (TCLE) (Anexo 2).

2.2-Critérios de exclusão

- Pacientes agudamente enfermos.
- Neoplasia maligna ou doença inflamatória em atividade.
- Insuficiência cardíaca (classe III ou IV da NYHA), doença hepática grave (albumina reduzida ou aumento de RNI), doença renal avançada (estádio 4 ou 5) e pacientes em hemodiálise, pacientes sabidamente soropositivos para o vírus HIV e hepatite C.
- Doença psiquiátrica.

3-Grupo de controle

Foram incluídos no estudo 41 indivíduos sem alterações na função hipofisária ou qualquer um dos fatores de exclusão citados e pareados ao grupo de pacientes segundo idade, sexo e IMC, sendo que, 4 indivíduos desistiram de participar antes da realização dos exames, ficando nosso grupo controle com 37 indivíduos. Todos os indivíduos do grupo controle foram convidados a participar do estudo e incluídos apenas após a assinatura do TCLE (Anexo 3). Os indivíduos que concordaram em participar da pesquisa passaram por avaliação clínica, avaliação laboratorial dos hormônios hipofisários, sendo posteriormente coletada uma amostra de sangue periférico para as dosagens de glicemia de jejum, insulina basal (para cálculo do HOMA-IR), hemoglobina glicada, perfil lipídico e PCR (Anexo 5). Foi realizado exame ultrassonográfico de abdômen para a avaliação da presença de esteatose hepática.

4-Critérios clínicos e laboratoriais usados para o diagnóstico de Diabetes mellitus (DM)

Foram incluídos neste diagnóstico os pacientes e indivíduos que apresentaram antecedentes conhecidos e devidamente documentados de DM, tratamento medicamentoso em uso ou valores de GJ>100mg/dl, como recomendado pela Sociedade Brasileira de Diabetes.

5-Critérios clínicos usados para o diagnóstico de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)

Foram incluídos como hipertensos os pacientes e indivíduos que apresentaram antecedentes conhecidos e devidamente documentado de HAS, ou tratamento medicamentoso em uso.

6-Critérios clínicos e laboratoriais usados para o Diagnóstico de Dislipidemia (DLP).

Foram incluídos como portadores de DLP, os pacientes e indivíduos que apresentaram antecedentes conhecidos e devidamente documentados de DLP, valores de Triglicérides e HDL-c (fora dos valores de referência), ou tratamento medicamentoso em uso, todo como recomendado pela IDF-AHA/NHLBI (2009).

7-Parâmetros clínicos

Dados coletados por meio de entrevista e recuperação em prontuário médico:

-Sexo

-Idade

-Etiologia do Pan-hipopituitarismo

- Presença/ausência de antecedente de DM ou tratamento medicamentoso em uso.

- Presença/ausência de antecedente de HAS, PAS \geq 130 mmHg ou PAD \geq 85 mmHg, ou tratamento medicamentoso em uso.

- Presença/ausência de antecedente de DLP ou tratamento medicamentoso em uso.

8-Variáveis antropométricas

- Índice de Massa Corporal (IMC):

Entre 30-35 kg/m²: obesidade leve ou grau 1 Realizaram-se medidas de peso e altura com o paciente em posição ortostática, em balanças calibradas (Filizola ®) e o cálculo de IMC pela divisão do peso em kg pelo quadrado da altura em metros. O IMC foi classificado como:

Abaixo de 18,5 kg/m²: baixo peso

Entre 18,5 e 25 kg/m²: normal

Entre 25 e 30 kg/m²: sobrepeso

Entre 35-40 kg/m²: obesidade moderada ou grau 2

Maior do que 40 kg/m²: obesidade grave ou grau 3

- Circunferência da cintura (CC):

Realizou-se medida de cintura com fita métrica flexível, com o paciente em pé, somente com avental. Traçou-se uma linha imaginária entre a borda superior da cresta ilíaca e a borda inferior da última costela. A medida foi feita na mediana dessa linha, de maneira horizontal. A CC foi considerada anormal quando maior ou igual a 94 cm para homens e 80 cm para mulheres (valores para a população sul-americana), segundo os critérios para o diagnóstico da SM propostos pela IDF-AHA/NHLBI no ano 2009.

- Índice cintura/quadril (ICQ):

Realizou-se medida de cintura com fita métrica, de forma perpendicular ao solo e ao nível da cicatriz umbilical e medida de quadril da mesma forma, na altura dos trocânteres femorais maiores. Calculou-se o índice cintura/quadril através da divisão simples entre os valores destas medidas, em centímetros. O ICQ foi considerado normal quando menor ou igual a 0,95 para homens e 0,8 para mulheres.

9-Coleta de amostra sanguínea

Realizou-se coleta em jejum, de 15 ml de sangue periférico para dosagens laboratoriais no mesmo dia da avaliação clínica. O sangue foi coletado pela punção de veia antecubital, sendo em seguida imediatamente centrifugado e estocado a -80°C para análise posterior.

10-Parâmetros laboratoriais

Colesterol total (COLT), HDL-c, LDL-c e triglicérides (TG): Foram dosadas pelo método enzimático automatizado. Valores de referência (VR):

COLT <200mg/dl

HDL-c Homens > 40mg/dl, Mulheres > 50mg/dl

LDL-c < 100mg/dl

TG < 150mg/dl

Glicemia de jejum: Dosada pelo método da hexoquinasa (VR: 70-100 mg/dl)

HBG_{li}: Dosada pela cromatografia líquida de alta pressão (HPLC), VR:4-6%

Insulina: Dosada pelo método de imunoenensaio-quimioluminescência (Aparelho Immulte-1000. Siemens medical solutions diagnostics, USA). Reação cruzada com pro-insulina 8,5% VR: 2,0-28,4 uU/ml.

Proteína C Reativa (método ultrasensível): Imunonefelometria VR<0,1 mg/dl para avaliar risco cardiovascular.

HOMA-IR: Calculado pela formula; Insulina (uU/ml) x Glicemia jejum(mmol/l) / 22,5 (VR \leq 2,7)

11-Ultrassonografia abdominal

Ultrassonografia abdominal foi realizada pelo mesmo médico ultrassonografista com análise descritiva morfológica do fígado, assim como obtenção das seguintes dimensões, ecotextura do parênquima, no Serviço de ultrassonografia do HC-Unicamp, obtidos em aparelho de ultrassom com frequência múltipla linear com transdutor de 10-12 MHz para análise morfológica. O diagnóstico de esteatose hepática foi realizado pela diferença da ecogenicidade entre o fígado e o córtex renal (índice hepatorenal) (Anexo 6,7).

12-Análise estatística

Realizou-se análise descritiva dos dados por meio de medidas de posição e dispersão para variáveis contínuas e tabelas de frequência para variáveis categóricas. Utilizou-se mediana e intervalo interquartil para as variáveis contínuas e contagem absoluta e porcentagem para as categóricas.

Avaliou-se associação entre duas variáveis contínuas com o teste de correlação de Spearman e entre variáveis categóricas pelo teste de Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando uma das frequências estudadas era igual ou menor a 5. Analisaram-se medidas contínuas ou ordenáveis entre os dois grupos com os testes de Mann-Whitney e de Kruskal-Wallis. O nível de significância adotado foi de 5%.

A influência de parâmetros clínicos, laboratoriais, hormonais e de perfil inflamatório na presença de SM foi realizada pela análise de regressão logística univariada. Selecionaram-se os fatores com $p < 0.15$ na análise univariada para análise multivariada, pelo método de forward stepwise. Utilizou-se o índice de Nagelkerke como substituto de R^2 nas análises de regressão logística multivariada.

D-Resultados

1. Pacientes com Pan-hipopituitarismo (tabela 1)

O grupo de pacientes portadores de Pan-hipopituitarismo apresentou mediana (intervalo interquartil) de idade de 48 (30-48) anos. A mediana de tempo de diagnóstico de doença foi de 6 (3-11) anos, e em relação à idade ao diagnóstico apresentou mediana de 40 (30-48) anos.

Dentre os pacientes com Pan-hipopituitarismo 27 (65,9%) apresentaram Síndrome Metabólica, segundo os critérios da IDF/AHA/NHLBI. Em relação a alguns dos componentes da Síndrome Metabólica, nesta população 8 (19,5%) apresentaram Diabetes Mellitus, 11 (26,8%) tinham HAS. Além disso, 31 (75,6%) apresentaram diagnóstico de DLP, e 32 (78%) apresentaram EH.

Com relação aos índices que avaliam obesidade, esta população apresentou mediana de 27.2 (23.9-30.4) de IMC, mediana de 97 cm (88.5-103) de circunferência da cintura, e mediana 0,84 (0.8-0.9) no ICQ.

2. Grupo de controle (tabela 1)

Dentre dos indivíduos pertencentes ao grupo controle, portanto não portadores de Pan-hipopituitarismo apresentou se mediana (intervalo interquartil) de idade 45 (39.5-59) anos. Neste grupo apresentaram Síndrome Metabólica segundo os critérios da IDF/AHA/NHLBI 22 (59,5%). A Diabetes Mellitus esteve presente em 11(29,7%), apresentaram 14 (37,8%) HAS, 19 (51,4%) apresentaram diagnóstico de DLP, e 24 (64,9%) apresentaram EH.

Quanto aos índices que avaliam obesidade, os indivíduos apresentaram uma mediana de 27.8 (24.71-31.7) de IMC, mediana de 99 cm (88-108) de circunferência abdominal, e mediana de 0.91(0.88-0.95) de índice cintura quadril.

3. Análise comparativa geral entre os pacientes com Pan-hipopituitarismo e indivíduos do grupo controle (tabelas 1, 2)

À análise dos parâmetros clínicos entre os dois grupos, não houve diferenças estatísticas significativas nas medianas das frequências da SM, HAS, DM e esteatose hepática, sendo 65,9% vs 59,5%, $p=0.560$, 26,8% vs 37,8, $p=0.298$, 19,5% vs 29,7%, $p=0.294$, e 68% vs 64,9, $p=0.196$, respectivamente, assim como para os valores de IMC (27.2 vs 27,8cm, $p=0.568$), CC (97 VS 99cm, $p=0.561$) e idade (48 vs 45 anos, $p=0.592$) para os pacientes com PH vs os indivíduos do grupo controle. Por outro lado, foram maiores os valores de ICQ (0.84 vs 0.91, $p<0.001$) nos indivíduos do grupo controle em relação aos pacientes com PH, sendo que a frequência do diagnóstico de dislipidemia (71,6% vs 51,4, $p=0.026$) foi maior nos pacientes com PH.

Quanto às variáveis laboratoriais, apresentaram-se maiores valores de glicemia (83 vs 90 mg/dl, $p=0.001$) e insulina (3.90 vs 8.80, $p<0.001$) nos indivíduos do grupo controle em relação aos pacientes com PH. Por outro lado os valores de PCR (0.38 vs 0.16, $p=0.011$), foram maiores no grupo de pacientes em relação com os indivíduos do grupo controle.

4. Análise comparativa entre pacientes com PH e SM, e PH sem SM. (tabelas 3,4)

O grupo de pacientes portadores de Pan-hipopituitarismo e Síndrome metabólica apresentaram mediana de idade significativamente superior (50 vs 38 anos; $p=0.039$) em relação aos que não tinham esta síndrome.

Em comparação com o grupo de paciente que não tem Síndrome Metabólica apresentaram diferenças significativas na frequência de alguns dos componentes da Síndrome Metabólica. Apresentou-se HAS (37% vs 7.1%; $p=0.04$), DM (29.6% vs 0.0%; $p=0.23$), DLP (92.6 vs 42.9; $p<0.001$), EH (88.9% vs 57.1%; $p=0.02$).

A etiologia do PH apresentou uma distribuição em três grupos. Assim, 27 apresentavam tumor hipofisário, 10 tumor SNC e 4 apresentavam Síndrome de Sheehan. Em relação à associação à SM, 19 pacientes apresentavam-se com tumor hipofisário, 5 com tumor do SNC, e 3 com Síndrome de Sheehan.

Com relação aos índices que avaliam obesidade neste mesmo grupo, também apresentaram diferenças estatísticas significativas entre os pacientes com SM e sem SM. Apresentaram medianas de IMC (29.16 vs 24.08 Kg/m²; $p=0.001$), de CC (100 vs 91cm; $p=0.003$), e de ICQ (0.86 vs 0.82 cm; $p=0.026$). Outras diferenças estatísticas neste grupo foram os valores significativamente superiores de triglicérides (TG), glicemia (Gli) e hemoglobina glicada (HBGli). Onde apresentaram medianas de (195 vs 100.5 mg/dl; $p=0.004$), de (87 vs 78 mg/dl; $p=0.048$), e de (5.6 vs 5.27%; $p=0.007$), respectivamente entre o grupo de pacientes com SM e sem SM.

5. Análise comparativa entre os indivíduos controles com e sem SM (tabelas 5,6)

Dentre dos indivíduos do grupo controle com SM, apresentaram mediana de idade (53 vs 44 anos; $p=0.105$) em relação aos que não apresentaram SM neste grupo, mas sem significação estatística. Nesta mesma comparação apresentaram diferenças significativas na frequência de alguns dos componentes da SM. Apresentou-se HAS (59.1% vs 6.7%; $p=0.001$), DM (50% vs 0.0%; $p=0.001$), e EH (81.8% vs 40%; $p=0.009$), não sendo significativa na presença do diagnóstico de DLP (63.6% vs 33.3%; $p=0.07$).

Apresentaram-se diferenças significativas nos índices que avaliam obesidade entre os grupos de indivíduos com e sem SM do grupo de controle. Apresentaram valores superiores no grupo com SM de IMC (25.46 vs 30.71Kg/m²; $p=0.042$), de CC (104 vs 90cm; $p=0.005$), e ICQ (0.91 vs 0.89cm; $p=0.008$). Também se apresentaram diferenças estatísticas significativas nestes dois grupos com relação aos valores Gli, HBGli, HOMA-

IR. Os valores foram de (97 vs 85 mg/dl; $p=0.005$), de (5.9 vs 5.5%; $p<0.001$), e de (3.01 vs 1.54; $p=0.005$), respectivamente, sempre sendo superiores no grupo que apresentou SM.

6. Análise comparativa entre os pacientes e indivíduos do grupo de controle que apresentaram SM (tabelas 7,8)

No grupo de pacientes com SM em relação aos indivíduos com SM do grupo controle, apresentou diferenças estatísticas significativas na frequência do diagnóstico de DLP (92.6% vs 63.6%; $p=0.012$). Não sendo significativa em relação à frequência de HAS (37% vs 59%; $p=0.124$), e de DM (29.6% vs 50%; $p=0.145$).

Apresentaram-se valores significativamente superiores no grupo de indivíduos com SM que nos pacientes com SM, em relação à Gli, HBGLi, Insulina, HOMA-IR, ICQ. Sendo os valores de (97 vs 87 mg/dl; $p=0.043$), de (5.9% vs 5.6%; $p=0.030$), de (11.3 vs 4.08uUI/ml; $p<0.001$), de (3.01 vs 0.93; $p<0.001$), de (0.91 vs 0,86cm; $p=0.001$), e (69.45 vs 41.4 pg/ml; $p=0.047$) respectivamente. Não entanto os valores de PCR (0.46 vs 0.17 mg/dl; $p=0.028$) foram significativamente superiores nos pacientes com SM e PH.

7. Análise de regressão logística para o estudo de fatores de risco relacionados a SM nos pacientes com PH (tabela 9)

7.1 Regressão univariada

Os fatores estudados que demonstraram capacidade de prever o desenvolvimento de SM quando analisados separadamente foram a CA ($P=0.008$, $RR=1.135$; IC 95%=1.034-1.246), a DLP ($p=0.002$, $RR=16.667$; IC 95%=2.790-99.565), a HBGLi ($p=0.017$, $RR=1.284$; IC 95%=1.045-1.578), a Idade ($p=0.047$, $RR=1.052$; IC 95%=1.001-1.105), e o ICQ ($p=0.015$, $RR=1.143$; IC 95%=1.027-1.272).

Os demais parâmetros não foram preditores de risco para SM: sexo ($p=0.158$), HAS ($p=0.067$), Gli ($p=0.085$), PCR ($p=0.501$), Insulina ($p=0.780$) e HOMA-IR ($p=0.498$).

7.2 Regressão multivariada

O modelo de regressão logística multivariada levou em consideração os fatores IMC, Idade, Sexo, HOMA-IR, HBGLi, PCR, Gli, Insulina. Na regressão multivariada de todos os fatores, só IMC ($p=0.013$, $RR=2.021$; IC 95%=1.161-3.520), Idade ($p=0.021$, $RR=1.113$; IC 95%=1.016-1.219) e Sexo feminino ($p=0.03$, $RR=14.056$; IC 95%=1.293-152.795), foram fatores de risco independente para SM na população de pacientes com PH.

8. Análise de regressão logística para o estudo de fatores de risco relacionados a SM nos indivíduos do grupo de controle (tabela 10)

8.1 Regressão univariada

Os fatores estudados que demonstraram capacidade de prever o desenvolvimento de SM quando analisados separadamente foram a CA ($p=0.009$, $RR=1.102$; IC 95%=1.025-1.186), a HAS ($p=0.007$, $RR=20.222$; IC 95%=2.790-99.565), HBGLi ($p=0.025$, $RR=1.521$; IC 95%=1.054-2.194), HOMA-IR ($p=0.024$, $RR=1.974$; IC 95%=1.096-3.556) e ICQ ($p=0.024$, $RR=1.229$; IC 95%=1.027-1.472).

Os demais parâmetros não foram preditores de risco para SM: Sexo ($p=0.252$), DLP ($p=0.075$), Gli ($p=0.058$), PCR ($p=0.501$), Insulina ($p=0.074$), Idade($p=0.193$).

8.2 Regressão multivariada

O modelo de regressão logística multivariada levou em consideração os fatores, IMC, Idade, Sexo, HOMA-IR, HBGLi, PCR, Gli, Insulina. Na regressão multivariada apenas a HBGLi ($p=0.016$, $RR=1.825$; IC 95%=1.120-2.974),foi o fator de risco independente para SM nos indivíduos do grupo controle.

Tabela 1: Características clínicas dos pacientes com PH e dos indivíduos do grupo de controle.

Variáveis	Pacientes com PH (n=41)	Indivíduos controle (n=37)	p
Sexo Feminino	21 (51.2%)	23 (62.2%)	0.330
Idade (anos) Mediana (q 25-q 75)	48.00 (35.00-59.00)	45.00 (39.50-59.00)	0.592
IMC (Kg/m ²) Mediana (q 25-q 75)	27.20 (23.92-30.48)	27.80 (24.71-31.70)	0.568
CC (cm) Mediana (q 25-q 75)	97.00 (88.50-103.00)	99.00 (88.00-108.00)	0.561
ICQ Mediana (q 25- q 75)	0.84 (0.80-0.90)	0.91 (0.88-0.95)	<0.001
HAS	11(26.8%)	14(37.8%)	0.298
DM	8(19.5%)	11(29.7%)	0.294
Esteatose hepática	32(78%)	24(64.9%)	0.196
DLP	31(75.6%)	19(51.4%)	0.026
SM	27(65.9%)	22(59.5%)	0.560

Valores de $p < 0.05$ foram considerados significativos (Teste exato de Fisher para esteatose hepática e hipertensão arterial)

IMC: Índice de Massa Corporal; CC: Circunferência da cintura; ICQ: Índice Cintura Quadril; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DM: Diabetes Mellitus; DLP: Dislipidemia; PH: Pan-Hipopituitarismo; SM: Síndrome Metabólica

Tabela 2: Características laboratoriais dos pacientes com PH e dos indivíduos do grupo de controle.

Variáveis	Pacientes com PH (n=41) Mediana (q 25-q 75)	Indivíduos controle (n=37) Mediana (q 25-q 75)	p
Glicemia (mg/dl)	83.00 (76.50-96.00)	90.00 (94.50-101.50)	0.010
HbGlic (%)	5.50 (5.22-5.80)	5.60 (5.45-6.15)	0.089
Colesterol Total (mg/dl)	205.00 (174.5-232.5)	197.00 (180.50-229.00)	0.671
HDL-c (mg/dl)	49.00 (38.50-61.50)	44.00 (39.50-57.00)	0.368
LDL-c (mg/dl)	121.00 (93.00-147.00)	115.00 (99.00-146.50)	0.940
Triglicérides (mg/dl)	127.00 (84.50-255.50)	134.00 (95.50-179.50)	0.826
PCR (mg/dl)	0.38 (0.18-0.69)	0.16 (0.11-0.44)	0.011
Insulina (uU/ml)	3.90 (2.00-7.72)	8.80 (5.52-15.60)	<0.001
Homa-IR	0.88 (0.42-1.55)	2.10 (1.32-3.62)	<0.001

Valores de $p < 0.05$ foram considerados significativos (teste de Mann-Whitney)

HbGlic: Hemoglobina Glicada; PCR: Proteína C Reativa; PH: Pan-Hipopituitarismo

Tabela 3: Características clínicas dos pacientes com PH de acordo com a presença (Sim) ou ausência (Não) da SM.

Variáveis		Não (n=14)	Sim (n=27)	p
Sexo Feminino		5 (35.7%)	16 (59.3%)	0.153
Idade (anos) Mediana (q25 - q75)		38.00 (22.00-51.25)	50.00 (42.00-59.00)	0.039
IMC (Kg/m ²) Mediana (q25 - q75)		24.08 (22.68-26.80)	29.16 (24.91-32.81)	0.001
CC (cm) Mediana (q25 - q75)		91.00 (83.75-97.25)	100.00 (92.00-110.00)	0.003
ICQ Mediana (q25 - q75)		0.82 (0.71-0.88)	0.86 (0.82-0.90)	0.026
HAS		1 (7.1%)	10 (37%)	0.04
DM		0 (0.00%)	8 (29.6%)	0.023
Esteatose hepática		8 (57.1%)	24 (88.9%)	0.02
DLP		6 (42.90%)	25 (92.6%)	<0.001
Etiologia do PH	Síndrome de Sheehan	1 (7.1%)	3 (11.1%)	0.47
	Tumor de hipófise	8 (57.1%)	19 (70.4%)	
	Tumor de SNC	5 (35.7%)	5 (18.5%)	

Valores de $p < 0.05$ foram considerados significativos (teste exato de Fisher para esteatose hepática e hipertensão arterial)

IMC: Índice de Massa Corporal; CC: Circunferência da cintura; ICQ: Índice Cintura Quadril; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DM: Diabetes Mellitus; DLP: Dislipidemia; PH: Pan-Hipopituitarismo; SM: Síndrome Metabólica

Tabela 4: Características laboratoriais dos pacientes com PH de acordo com a presença ou ausência da SM.

Variáveis	Pacientes com PH sem SM (n=14) Mediana (q25 - q75)	Pacientes com PH e SM (n=27) Mediana (q25 - q75)	p
Glicemia (mg/dl)	78.50 (76.00-83.00)	87.00 (78.00-103.00)	0.048
HBGlic (%)	5.27 (4.80-5.62)	5.60 (5.30-6.00)	0.007
Colesterol Total (mg/dl)	206.00 (182.00-221.00)	205.00 (158.00-234.00)	0.968
HDL-c (mg/dl)	51.50 (42.00-65.25)	49.00 (37.00-60.00)	0.347
LDL-c (mg/dl)	125.50 (104.75-147.25)	107.00 (85.00-148.00)	0.362
Triglicérides (mg/dl)	100.50 (67.50-120.25)	195.00 (109.00-264.00)	0.004
PCR (mg/dl)	0.27 (0.14-0.64)	0.46 (0.26-0.75)	0.176
Insulina (uU/ml)	3.15 (2.00-8.86)	4.08 (2.00-6.83)	0.776
Homa-IR	0.61 (0.39-1.65)	0.93 (0.47-1.58)	0.391

Valores de $p < 0.05$ foram considerados significativos (teste de Mann-Whitney)

HBGlic: Hemoglobina Glicada; PCR: Proteína C Reativa

Tabela 5: Características clínicas dos indivíduos do grupo de controle de acordo com a presença (Sim) ou ausência (Não) da SM.

Variáveis	SM		p
	Não (n=15)	Sim (n=22)	
Sexo Feminino	11 (73.3%)	12 (54.5%)	0.247
	4 (26.7%)	10 (45.5%)	
Idade (anos) Mediana (q25 – q75)	44.00 (34.00-54.00)	53.00 (42-60.50)	0.105
IMC (Kg/m ²) Mediana (q25 – q75)	25.46 (22.22-29.06)	30.71 (24.88-33.26)	0.042
CC (cm) Mediana (q25 – q75)	90.00 (87.00-100.00)	104.00 (93.00-116.00)	0.005
ICQ Mediana (q25 – q75)	0.89 (0.87-0.91)	0.91 (0.89-0.97)	0.008
HAS	1 (6.7%)	13 (59.1%)	0.001
DM	0 (0.00%)	11 (50%)	0.001
Esteatose hepática	6 (40%)	18 (88.9%)	0.009
DLP	5 (33.3%)	14 (63.6%)	0.07

Valores de $p < 0.05$ foram considerados significativos (teste exato de Fisher para esteatose hepática e hipertensão arterial)

IMC: Índice de Massa Corporal; CC: Circunferência da cintura; ICQ: Índice Cintura Quadril; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DM: Diabetes Mellitus; DLP: Dislipidemia; SM: Síndrome Metabólica

Tabela 6: Características laboratoriais dos indivíduos do grupo de controle de acordo com a presença ou ausência da SM.

Variáveis	Indivíduos controle sem SM (n=15) Mediana (q25 – q75)	Indivíduos controle com SM (n=22) Mediana (q25 – q75)	p
Glicemia (mg/dl)	85.00 (83.00-90.00)	97.00 (86.50-183.50)	0.005
HBGlic (%)	5.50 (5.20-5.50)	5.90 (5.60-7.82)	<0.01
Colesterol Total (mg/dl)	190.00 (184.00-212.00)	204.00 (175.50-235.00)	0.531
HDL-c (mg/dl)	45.50 (42.00-62.00)	43.50 (37.00-57.00)	0.383
LDL-c (mg/dl)	113.00 (104.00-148.00)	115.50 (97.25-147.75)	0.963
Triglicérides (mg/dl)	124.00 (91.00-144.00)	151.00 (102.75-211.25)	0.127
PCR (mg/dl)	0.15 (0.10-0.44)	0.17 (0.11-0.58)	0.725
Insulina (uU/ml)	7.52 (4.54-9.89)	11.30 (6.61-16.72)	0.065
Homa-IR	1.54 (0.85-2.10)	3.01 (1.90-4.43)	0.005

Valores de $p < 0.05$ foram considerados significativos (teste de Mann-Whitney)

HBGlic: Hemoglobina Glicada; PCR: Proteína C Reativa

Tabela 7: Características clínicas dos pacientes com PH e os indivíduos do grupo controle de acordo com a presença da SM.

Variáveis	Pacientes com PH e SM (n=27)	Indivíduos controle com SM (n=22)	p
Sexo Feminino	16 (59.3%)	12 (54.5%)	0.740
	11 (40.7%)	10 (45.5%)	
Idade (anos) Mediana (q25 - q75)	50.00 (42.00-59.00)	53.00 (42-60.50)	0.665
IMC (Kg/m ²) Mediana (q25 - q75)	29.16 (24.91-32.81)	30.71 (24.88-33.26)	0.833
CC (cm) Mediana (q25 - q75)	100.00 (92.00-110.00)	104.00 (93.00-116.00)	0.382
ICQ Mediana (q25 - q75)	0.86 (0.82-0.90)	0.91 (0.89-0.97)	0.001
HAS	10 (37%)	13 (59.1%)	0.124
DM	8 (29.6%)	11 (50%)	0.145
Esteatose hepática	24 (88.9%)	18 (88.9%)	0.141
DLP	25 (92.6%)	14 (63.6%)	0.012

Valores de $p < 0.05$ foram considerados significativos (teste exato de Fisher para esteatose hepática e hipertensão arterial)

IMC: Índice de Massa Corporal; CC: Circunferência da cintura; ICQ: Índice Cintura Quadril; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DM: Diabetes Mellitus; DLP: Dislipidemia; PH: Pan-Hipopituitarismo; SM: Síndrome Metabólica

Tabela 8: Características laboratoriais dos pacientes e indivíduos do grupo de controle com SM.

Variáveis	Pacientes com PH e SM (n=27) Mediana (q25 - q75)	Indivíduos controle com SM (n=22) Mediana (q25 – q75)	p
Glicemia (mg/dl)	87.00 (78.00-103.00)	97.00 (86.50-183.50)	0.043
HbGlic (%)	5.60 (5.30-6.00)	5.90 (5.60-7.82)	0.030
Colesterol Total (mg/dl)	205.00 (158.00-234.00)	204.00 (175.50-235.00)	0.912
HDL-c (mg/dl)	49.00 (37.00-60.00)	43.50 (37.00-57.00)	0.513
LDL-c (mg/dl)	107.00 (85.00-148.00)	115.50 (97.25-147.75)	0.622
Triglicérides (mg/dl)	195.00 (109.00-264.00)	151.00 (102.75-211.25)	0.220
PCR (mg/dl)	0.46 (0.26-0.75)	0.17(0.11-0.58)	0.028
Insulina (uU/ml)	4.08 (2.00-6.83)	11.30 (6.61-16.72)	<0.001
Homa-IR	0.93 (0.47-1.58)	3.01 (1.90-4.43)	<0.001

Valores de $p < 0.05$ foram considerados significativos (teste de Mann-Whitney)

HbGlic: Hemoglobina Glicada; PCR: Proteína C Reativa; SM: Síndrome Metabólica

Tabela 9: Valores de risco relativo e seus respectivos intervalos de confiança de 95% bem como valores de significância estatística para as variáveis estudadas na análise de regressão logística univariada e multivariada para identificação de presença de SM no grupo de pacientes com PH.

Univariada			
Variáveis	OR	IC 95%	p
Sexo Feminino	0.382	0.100 – 1.453	0.158
Idade	1.052	1.001 – 1.105	0.047
CC	1.135	1.034 - 1.246	0.008
ICQ	1.143	1.027 - 1.272	0.015
HAS	7.647	0.865 – 67.566	0.067
DLP	16.667	2.790 – 99.565	0.002
Insulina	0.976	0.823 – 1.158	0.780
Gli	1.056	0.993 – 1.124	0.085
HBGli	1.284	1.045 – 1.578	0.017
HOMA-IR	1.265	0.641 – 2.498	0.024
PCR	4.246	0.516 – 34.929	0.179
Multivariada			
Variáveis	OR	IC 95%	p
Sexo Feminino	14.056	1.293 - 152.796	0.030
Idade	1.113	1.016 - 1.219	0.021
IMC	2.021	1.161 - 3.520	0.013

Valores de $p < 0.05$ foram considerados como significativos

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DLP: Dislipidemia; IMC: Índice de Massa Corporal; CC: Circunferência da Cintura; ICQ: Índice Cintura Quadril; Gli: Glicemia; HBGli: Hemoglobina Glicada; PCR: Proteína C Reativa; PH: Pan-Hipopituitarismo; SM: Síndrome Metabólica

Tabela 10: Valores de risco relativo e seus respectivos intervalos de confiança de 95% bem como valores de significância estatística para as variáveis estudadas na análise de regressão logística univariada e multivariada para identificação de presença de SM nos indivíduos do grupo controle.

Univariada			
Variáveis	OR	IC 95%	P
Sexo Feminino	2.292	0.554 – 9.472	0.252
Idade	1.033	0.984 – 1.085	0.193
CC	1.102	1.025 – 1.186	0.009
ICQ	1.229	1.027 – 1.472	0.024
HAS	20.222	2.242 – 182.430	0.007
DLP	3.500	0.880 – 13.925	0.075
Insulina	1.119	0.989 – 1.267	0.074
Gli	1.105	0.997 – 1.225	0.058
HBGlic	1.521	1.054 – 2.194	0.025
HOMA-IR	1.974	1.095 – 3.556	0.024
PCR	2.030	0.258 – 16.001	0.501
Multivariada			
Variáveis	OR	IC 95%	P
Insulina	1.229	0.995 – 1.518	0.056
HBGlic	1.825	1.120 – 2.974	0.016

Valores de $p < 0.05$ foram considerados como significativos

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DLP: Dislipidemia; IMC: Índice de Massa Corporal; CA: Circunferência da Cintura; ICQ: Índice Cintura Quadril; Gli: Glicemia; HBGlic: Hemoglobina Glicada; PCR: Proteína C Reativa; SM: Síndrome Metabólica

E-Discussão

Após a publicação em 1989 dos estudos de Jorgensen et al (233) e Salomon et al (138), tem sido muitos os aportes na literatura médica em relação às alterações biológicas secundárias ao hipopituitarismo e em especial na falência da secreção de GH no adulto. As alterações mais importantes são: na composição corporal, o aumento da massa gorda, diminuição da massa magra e presença de obesidade central; no perfil lipídico desfavorável, o aumento do colesterol total, LDL-c e triglicérides, assim como a presença de diminuição da capacidade física, depressão, fadiga mental e aumento da morbimortalidade cardiovascular. (106,234).

Nosso estudo demonstrou que a frequência da SM em um grupo de pacientes portadores de Pan-hipopituitarismo sob cuidado ambulatorial foi de 65%, de EH 78%, de HAS 26%, e DM 19,5%. Estes valores foram semelhantes aos dos indivíduos do grupo de controle, sendo que verificamos frequências de SM e de EH superiores a maioria das encontradas em estudos feitos em pacientes com falência isolada de GH (219-224). Por outro lado, a frequência de SM observada em nosso estudo foi inferior à encontrada por Nyenwe et.al, que apresentou prevalência de SM de 90% (222). Neste caso justifica-se porque no estudo de Nyenwe et.al foram avaliados pacientes com hipopituitarismo que apresentavam algum grau de obesidade e eram veteranos de guerra, com uma média de idade superior a 60 anos, fato que torna a prevalência de SM maior, inclusive em relação a praticamente todos os estudos em pacientes com hipopituitarismo.

Quanto à frequência da EH, foi similar à encontrada nos estudos que detectaram maiores cifras, como os de Hong JW ET.al (221) e Hitoshi Nishigawa ET.al (223), em que a prevalência foi superior a 70%. Similarmente ao nosso estudo, Hong JW et.al avaliaram homens com mais de 40 anos de idade, elevando assim a prevalência de EH, pois encontra-se bem estabelecido na literatura que a prevalência da obesidade e o aumento do IMC aumentam com a idade, apresentando relação positiva com EH. No caso das frequências de HAS e DM foram menores às encontradas em outros estudos disponíveis (222).

Outros dados relevantes se basearam na constatação de que valores de ICQ, glicemia e insulina foram significativamente maiores nos indivíduos do grupo de controle em relação aos pacientes com pan-hipopituitarismo, informações que não encontramos similares na literatura. Em nossa opinião, estes resultados sugerem que nos indivíduos do grupo de controle o indicador de obesidade (ICQ) e sua associação com alterações do metabolismo da glicose indicariam a existência de diferenças metabólicas importantes quando comparadas aos pacientes portadores de PH pareados por idade, sexo e IMC. Por outro lado, a frequência do diagnóstico de dislipidemia (75%) e os valores de PCR foram maiores quando comparados aos indivíduos do grupo de controle. Estes resultados são semelhantes aos dos estudos de Hong JW et.al (221) e Hithoshi Nishikawa et.al (223), em que demonstraram a associação de maiores valores de PCR nos pacientes com falência de GH, sempre associado a alta prevalência de EH. Assim, não encontramos na literatura estudos

em pacientes com HP demonstrando especificamente a frequência do diagnóstico de DLP, entretanto, em nossa casuística observamos semelhantes taxas de frequências dos componentes da DLP, como TG e HDL-c, avaliados em estudos anteriormente referidos (222,223). É importante assinalar que esta elevada frequência do diagnóstico de DLP nos pacientes com PH, não se associou a valores elevados de triglicérides e baixos de HDL, provavelmente porque estes pacientes estavam sob tratamento com hipolipemiantes. A maior frequência do diagnóstico de DLP na ausência destas alterações laboratoriais estão justificadas, pela utilização em nosso trabalho dos critérios da IDF-AHA/NHLBI para o diagnóstico da SM (2009). Nestes critérios além das alterações laboratoriais, é indicado como DLP ou alteração do perfil lipídico, o de tratamento com hipolipemiantes.

Os transtornos metabólicos que ocorrem nos pacientes com pan-hipopituitarismo poderiam envolver outros hormônios além do GH, como descrito em trabalhos anteriores, apesar de estarem sob reposição hormonal (exceto com o GH) (235-238). Talvez exista relação com o modo de reposição hormonal que não é completamente fisiológica, devido a diferenças nas vias de administração, ao tempo decorrido antes do diagnóstico, a relação e complementação entre os hormônios hipofisários e existência de outros mecanismos fisiopatológicos ainda não bem compreendidos. (235-238)

Quando comparamos no grupo de pacientes com PH, os que apresentavam SM (PH-SM) com os que não tinham SM demonstraram maiores frequências de HAS, DM, DLP, e esteatose hepática no grupo de pacientes com PH e SM, assim como maior idade. Este resultado era esperado, pois HAS, DM, e DLP são os componentes principais para o diagnóstico da SM. Tal resultado era igualmente esperado para esteatose hepática, alteração fortemente associada a SM e sua fisiopatologia (178). Os maiores valores na idade sabidamente estão associados tanto a prevalência da SM quanto aos fatores que compõem a síndrome. Adicionalmente, os pacientes com PH-SM apresentaram valores significativamente maiores de CC, IMC e ICQ em relação com os pacientes com PH sem SM, provavelmente pelo fato de que a CC é marcador de obesidade central e utilizado para o diagnóstico da SM. Além disso, o IMC e ICQ são marcadores ou métodos de avaliação da obesidade que comumente guardam associação direta com a CC e a obesidade central, sendo esta última um elemento fundamental na fisiopatologia da SM (178).

Encontramos ainda, maiores valores de glicemia, HbG1i e triglicérides nos pacientes com PH-SM, dados em concordância com os encontrados na literatura, e que refletem as alterações do metabolismo da glicose e o aumento dos triglicérides encontrados na SM. Os maiores valores de triglicérides eram esperados, já que este é um dos componentes para o diagnóstico da SM, ressaltando-se que estes valores persistiram elevados a pesar dos pacientes estarem sob uso de hipolipemiantes. Tal fato poderia ter relação com menor influência dos hipolipemiantes sobre as taxas dos triglicérides e talvez com a falência dos hormônios hipofisários. Por outro lado observamos que apesar dos maiores valores de glicemia e HbG1i no grupo de PH-SM em relação ao grupo de PH sem SM, os mesmos

estavam dentro dos parâmetros normais de referência, e que não existiram diferenças nos valores de insulina e HOMA-IR entre os dois grupos. Essa discussão nos sugere que a frequência maior de DM no grupo de PH e SM seria responsável pela diferença dos valores de glicemia e HbGlic e não porque exista alguma provável alteração no metabolismo da glicose secundária ao PH. O fato de que os valores de glicemia e a HbGlic estavam dentro dos valores de referência no momento do estudo, pode guardar relação com um bom controle dos pacientes com DM dentro do grupo de pacientes com PH, adicionado à falência de hormônios contrarreguladores da insulina como o GH e cortisol, além de outros hormônios. Isto poderia interferir positivamente na manutenção da glicemia e HbGlic, assim como a falta de associação com hiperinsulinemia e RI.

Em relação à comparação dos indivíduos do grupo de controle que tinham SM com os que não apresentavam SM, verificamos algumas diferenças interessantes em relação às apresentadas quando comparamos os grupos de pacientes com PH de acordo com a presença da SM. No grupo de controle, os indivíduos com SM apresentaram frequências maiores de HAS, DM, DLP e esteatose hepática quando comparados aos indivíduos sem SM. O mesmo aconteceu com os índices que avaliaram a obesidade, quando apresentaram valores de CA, ICQ e IMC significativamente maiores nos indivíduos com SM. Estes resultados eram esperados já que a HAS, DM, DLP e obesidade central avaliada pela CA são componentes essenciais para o diagnóstico e a fisiopatologia da SM. No caso do ICQ, IMC e esteatose hepática, é conhecido que geralmente apresentam uma relação direta com a obesidade central e a SM. Apresentaram-se também maiores valores de Glic e HbGlic, mas associados a maiores valores de HOMA-IR no grupo de indivíduos com SM em relação aos indivíduos sem SM. Este achado provavelmente baseia-se na estreita relação existente entre as alterações da glicose e RI na fisiopatologia e o diagnóstico da SM. No entanto, neste caso houve uma diferença importante ao compararmos os pacientes com PH, pois no grupo de pacientes com PH-SM os maiores valores de Glic e HbGlic não apresentaram associação com RI. Tal fato poderia indicar a contribuição de diferentes mecanismos para as alterações metabólicas envolvidas na fisiopatogênese da SM, em que a falência dos hormônios hipofisários poderia ter um papel relevante.

Ressaltamos que não foram encontrados na literatura estudos avaliando as características clínicas e laboratoriais entre pacientes com PH-SM e indivíduos de um grupo controle com SM. Sendo assim, demonstramos maior frequência do diagnóstico dislipidemia (DLP) nos pacientes com PH e síndrome metabólica (93.6% vs 63.6%). Muitos autores demonstraram que uma das alterações mais importantes nos pacientes com hipopituitarismo situa-se no metabolismo lipídico (237, 239-242).

Assim, em nosso estudo verificamos frequência do diagnóstico de DLP muito maior do que a encontrada em estudos anteriores em pacientes com hipopituitarismo por falência isolada de GH apenas, o qual sugere que a falência dos outros hormônios hipofisários teria importância nestas alterações do metabolismo lipídico (236,238,243,244). Tal distúrbio,

poderia fundamentar-se em que a falência dos hormônios sexuais, e TSH levaria a um aumento da produção de VLDL, de sua conversão a LDLc, com diminuição de sua depuração, além de alterações na regulação e na expressão do receptor de LDL no fígado. Este último processo sofreria influência dos hormônios sexuais, mas apenas na presença de GH, o que poderia explicar, ao menos parcialmente, o porque pese a estar sob reposição hormonal (exceto GH) ainda existe alta frequência das alterações no metabolismo lipídico nos pacientes com PH (235, 238, 243, 244).

As frequências de DM e HAS foram semelhantes entre os grupos, com e sem PH, resultado que difere de outros estudos (220,222), que demonstraram frequência mais alta de HAS e associação com DM em pacientes com falência isolada de GH quando comparados com indivíduos controles. Estas diferenças poderiam ser explicadas, porque Verhelst et.al compararam os resultados com as prevalências da população geral. Adicionalmente, no estudo de Nyenwe, a população incluída era de veteranos, com média de idade superior aos 60 anos e algum grau de obesidade, o que esclareceria as altas taxas de HAS e a forte associação com a DM. Em nossa opinião, os nossos achados reforçam a idéia de que o transtorno do perfil lipídico seria uma particularidade da síndrome metabólica nos pacientes com pan-hipopituitarismo.

Demonstramos ainda, que valores de glicemia, hemoglobina glicada, insulina, ICQ e HOMA-IR foram superiores nos indivíduos do grupo de controle com SM em relação aos pacientes com PH-SM, resultado discordante do encontrado por alguns autores (239,241). Em nossa opinião, este resultado seria consequência da falência dos hormônios contrarreguladores da insulina como GH e cortisol, presente nos pacientes com pan-hipopituitarismo. Desse modo, haveria diminuição da ativação da produção hepática de glicose, com consequente hiperglicemia e elevação compensatória dos níveis de insulina, ambos elementos fundamentais no desenvolvimento da RI na SM. Outro possível fator de influência seria a ação inibitória exercida pela somatostatina sobre a secreção pancreática de insulina e glucagon, assim como também de algumas incretinas que estimulam a secreção de insulina. Tais alterações contribuiriam para manter menores níveis de insulina, diminuindo o efeito contrarregulador do glucagon, e consequentemente, minimizando a hiperglicemia e insulinemia, como verificado em nossos pacientes com PH e SM.

Adicionalmente, os níveis de PCR foram superiores nos pacientes com pan-hipopituitarismo e SM em relação aos controles com SM, ainda que neste último grupo os valores de PCR estivessem acima dos valores referência. Demonstrou-se assim que existe uma atividade inflamatória maior nos pacientes com PH-SM, e que não se relacionou à RI, como verificado através dos menores valores de HOMA-IR presentes nestes pacientes, sugerindo que a DLP participaria como elemento importante no aumento da atividade inflamatória nestes pacientes (331,347). Além disso, existem fortes evidências de que o GH e os estrogênios, hormônios que se encontram em concentrações diminuídas nos pacientes com PH, regulem indiretamente PCR e citocinas pro-inflamatórias como a IL-6, TNF- α .

(139,140,245-247). Todos esses fatores nos fariam pensar que a falência dos hormônios hipofisários e a dislipidemia decorrente do HP, teriam um papel central na atividade inflamatória dos pacientes com Pan-hipopituitarismo e SM, havendo diferença em relação aos indivíduos do grupo de controle apenas com SM em que a RI seria o eixo principal da atividade inflamatória.

A constatação de maior atividade inflamatória, associada a alterações no metabolismo lipídico e menor RI nos pacientes com PH-SM, estão em concordância com os resultados encontrados de Helena Filipsson et.al 2012 (231). Este estudo comparou pacientes com falência isolada de GH e tratamento de reposição com GH e um grupo placebo com falência isolada de GH em que houve suspensão da reposição hormonal. No grupo de placebo foi encontrado aumento da gordura abdominal, dos níveis de PCR e deterioração do perfil lipídico, mas com melhora da HBGLi e RI, o que reforça a idéia de que nos pacientes com HP, e no presente estudo com PH, existem mecanismos fisiopatológicos diferentes no desenvolvimento da SM, nos quais a falência dos hormônios hipofisários e sua interligação com outros hormônios podem ter um papel fundamental.

Demonstramos que dentre os parâmetros estudados em nossos pacientes com pan-hipopituitarismo, CA, ICQ, DLP, HBGLi, idade foram bons preditores para o desenvolvimento da SM, quando analisados separadamente. Contudo, ao estudarmos todos os fatores de risco simultaneamente apenas o IMC, idade e sexo feminino foram identificados como fatores de risco independentes para o desenvolvimento de SM. Estes últimos resultados se relacionam com o estudo NANES III (184), em que demonstraram maior risco de desenvolvimento de SM em mulheres que em homens com mesmo IMC na população geral. Também demonstraram que este risco aumenta na medida em que o IMC e a idade são maiores. Na literatura revisada não encontramos estudos avaliando o risco de desenvolvimento de SM em pacientes com PH. Nossos achados corroboram os de Tomlinson JW et.al, 2001 (5) em que a mortalidade cardiovascular e cerebrovascular foi maior no sexo feminino e aumentou com a idade nos pacientes com HP, associando-se estas variáveis a maior prevalência da SM. Embora estes resultados possam justificar-se, consideramos que o tamanho da amostra de pacientes pode haver influenciado no sentido em que outros marcadores de obesidade como ICQ e CA não acompanharam o IMC como fatores de risco para o desenvolvimento da SM nos pacientes com PH.

No grupo controle a CA, ICQ, HAS, HBGLi e HOMA-IR foram bons preditores para o desenvolvimento da SM quando analisados separadamente, sendo que a porcentagem de HBGLi mesmo dentro dos valores de referência, foi o único fator de risco independente verificado nos indivíduos do grupo controle. Este resultado era previsto e está em concordância com o estudo NHANES III (184), indicando estreita relação entre as alterações do metabolismo da glicose e a presença da SM na população geral. Esta associação destaca a diferença fundamental entre a SM presente nos indivíduos do grupo controle, e o padrão de SM que apresentam os pacientes com PH. No entanto talvez o

tamanho da amostra tenha influenciado no fato de insulina e HOMA-IR não se evidenciarem como fatores de risco para o desenvolvimento da SM.

Um ponto forte do nosso estudo foi a existência de um grupo de controle e que os dois grupos foram pareados pela idade, sexo e IMC. Ressaltamos que estas variáveis exercem grande influência nos distúrbios hormonais e metabólicos estudados (2,3,5,248) e esse pareamento torna os 2 grupos semelhantes. Além disso, nosso estudo apresentou uma amostra homogênea, como descrito nos critérios de seleção dos pacientes com PH, em que foram incluídos apenas pacientes com falência total de todos os hormônios hipofisários, permitindo conclusões mais confiáveis e de maior rigor científico. Outra questão importante baseia-se em que não foram encontradas publicações que comparassem as características da SM entre pacientes com pan-hipopituitarismo e indivíduos com SM sem hipopituitarismo. Além disso, consideramos como limitação do nosso estudo, a amostra relativamente pequena, resultado da seleção criteriosa apenas de pacientes com pan-hipopituitarismo. Mesmo assim, existem poucos estudos relacionando a síndrome metabólica e Pan-hipopituitarismo, sendo que a maioria foi realizada em pacientes com falência isolada de GH e poucos utilizaram grupo controle pareado com o grupo de pacientes.

Em resumo, demonstramos que os pacientes com pan-hipopituitarismo apresentaram altas prevalências de SM e de esteatose hepática, entretanto, semelhantes às prevalências dos indivíduos sem PH. O diagnóstico de DLP foi o componente da SM mais prevalente nos pacientes com PH-SM, superior a 92%. Além disso, evidenciamos maior atividade inflamatória sistêmica e menor resistência à insulina nos pacientes com PH-SM, sugerindo que a SM nos pacientes com Pan-hipopituitarismo apresenta características clínicas e laboratoriais diferentes das que apresentam os indivíduos com SM sem PH. Estas diferenças poderiam estar relacionadas com a existência de outros mecanismos fisiopatológicos no desenvolvimento da SM nos pacientes com PH, em que a falência dos hormônios hipofisários exerceriam um papel significativo.

F-Conclusões

Este estudo evidenciou que as frequências de síndrome metabólica e esteatose hepática foram semelhantes em pacientes com PH e indivíduos do grupo de controle.

Demonstramos maior frequência do diagnóstico de DLP no grupo de pacientes com PH do que nos indivíduos do grupo de controle.

Demonstramos que os indivíduos do grupo de controle com SM apresentaram maiores valores de HOMA-IR, indicativos de RI quando comparados aos pacientes com PH-SM.

Verificamos que os valores de PCR e a frequência do diagnóstico de DLP foram maiores no grupo de pacientes com PH-SM do que nos indivíduos do grupo de controle com SM.

Este trabalho demonstrou que dentre todos os fatores de risco envolvidos, apenas o IMC, idade e sexo feminino foram evidenciados como fatores de risco independentes para o desenvolvimento da SM nos pacientes com Pan-hipopituitarismo.

G-Referências bibliográficas

1. Toogood AA, Stewart PM. Hypopituitarism: Clinical features, diagnosis, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008; 37:235-261.
2. Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, Clayton RN. The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81:1169-1172.
3. Rosen T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet.* 1990; 336:285-288.
4. Regal M, Paramo C, Sierra SM, Garcia-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult caucasian population in northwestern spain. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001; 55:735-740.
5. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, Sheppard MC, Stewart PM. Association between premature mortality and hypopituitarism. West midlands prospective hypopituitary study group. *Lancet.* 2001; 357:425-431.
6. Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review. *JAMA.* 2007; 298:1429-1438.
7. Prager O, Braunstein GD. X-chromosome-linked kallmann's syndrome: Pathology at the molecular level. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76:824-826.
8. Rugarli EI, Ballabio A. Kallmann syndrome. From genetics to neurobiology. *JAMA.* 1993; 270:2713-2716.
9. Kadva A, Di WL, Djahanbakhch O, Monson J, Silman R. Evidence for the bauman variant in kallmann's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996; 44:103-110.
10. Bauman A. Markedly delayed puberty or kallmann's syndrome variant. *J Androl.* 1986; 7:224-227.
11. Bray GA, Dahms WT, Swerdloff RS, Fiser RH, Atkinson RL, Carrel RE. The prader-willi syndrome: A study of 40 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1983; 62:59-80.
12. Ledbetter DH, Mascarello JT, Riccardi VM, Harper VD, Airhart SD, Strobel RJ. Chromosome 15 abnormalities and the prader-willi syndrome: A follow-up report of 40 cases. *Am J Hum Genet.* 1982; 34:278-285.

13. Green JS, Parfrey PS, Harnett JD, Farid NR, Cramer BC, Johnson G, Heath O, McManamon PJ, O'Leary E, Pryse-Phillips W. The cardinal manifestations of bardet-biedl syndrome, a form of laurence-moon-biedl syndrome. *N Engl J Med.* 1989; 321:1002-1009.
14. Sheng HZ, Zhadanov AB, Mosinger B, Jr., Fujii T, Bertuzzi S, Grinberg A, Lee EJ, Huang SP, Mahon KA, Westphal H. Specification of pituitary cell lineages by the lim homeobox gene *lhx3*. *Science.* 1996; 272:1004-1007.
15. Ellsworth BS, Butts DL, Camper SA. Mechanisms underlying pituitary hypoplasia and failed cell specification in *lhx3*-deficient mice. *Dev Biol.* 2008; 313:118-129.
16. Cogan JD, Wu W, Phillips JA, 3rd, Arnhold IJ, Agapito A, Fofanova OV, Osorio MG, Bircan I, Moreno A, Mendonca BB. The *prop1* 2-base pair deletion is a common cause of combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:3346-3349.
17. Wu W, Cogan JD, Pfaffle RW, Dasen JS, Frisch H, O'Connell SM, Flynn SE, Brown MR, Mullis PE, Parks JS, Phillips JA, 3rd, Rosenfeld MG. Mutations in *prop1* cause familial combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet.* 1998; 18:147-149.
18. Vallette-Kasic S, Barlier A, Teinturier C, Diaz A, Manavela M, Berthezene F, Bouchard P, Chaussain JL, Brauner R, Pellegrini-Bouiller I, Jaquet P, Enjalbert A, Brue T. *Prop1* gene screening in patients with multiple pituitary hormone deficiency reveals two sites of hypermutability and a high incidence of corticotroph deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:4529-4535.
19. Mehta A, Dattani MT. Developmental disorders of the hypothalamus and pituitary gland associated with congenital hypopituitarism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008; 22:191-206.
20. Mendonca BB, Osorio MG, Latronico AC, Estefan V, Lo LS, Arnhold IJ. Longitudinal hormonal and pituitary imaging changes in two females with combined pituitary hormone deficiency due to deletion of a301, g302 in the *prop1* gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:942-945.
21. Bottner A, Keller E, Kratzsch J, Stobbe H, Weigel JF, Keller A, Hirsch W, Kiess W, Blum WF, Pfaffle RW. *Prop1* mutations cause progressive deterioration of anterior pituitary function including adrenal insufficiency: A longitudinal analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:5256-5265.
22. Vieira TC, da Silva MR, Abucham J. The natural history of the r120c *prop1* mutation reveals a wide phenotypic variability in two untreated adult brothers with combined pituitary hormone deficiency. *Endocrine.* 2006; 30:365-369.

23. Dattani MT, Martinez-Barbera JP, Thomas PQ, Brickman JM, Gupta R, Martensson IL, Toresson H, Fox M, Wales JK, Hindmarsh PC, Krauss S, Beddington RS, Robinson IC. Mutations in the homeobox gene *hesx1/hesx1* associated with septo-optic dysplasia in human and mouse. *Nat Genet.* 1998; 19:125-133.
24. Tajima T, Hattorri T, Nakajima T, Okuhara K, Sato K, Abe S, Nakae J, Fujieda K. Sporadic heterozygous frameshift mutation of *hesx1* causing pituitary and optic nerve hypoplasia and combined pituitary hormone deficiency in a Japanese patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:45-50.
25. Thomas PQ, Dattani MT, Brickman JM, McNay D, Warne G, Zacharin M, Cameron F, Hurst J, Woods K, Dunger D, Stanhope R, Forrest S, Robinson IC, Beddington RS. Heterozygous *hesx1* mutations associated with isolated congenital pituitary hypoplasia and septo-optic dysplasia. *Hum Mol Genet.* 2001; 10:39-45.
26. Sobrier ML, Maghnie M, Vie-Luton MP, Secco A, di Iorgi N, Lorini R, Amselem S. Novel *hesx1* mutations associated with a life-threatening neonatal phenotype, pituitary aplasia, but normally located posterior pituitary and no optic nerve abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:4528-4536.
27. Pfaeffle RW, Savage JJ, Hunter CS, Palme C, Ahlmann M, Kumar P, Bellone J, Schoenau E, Korsch E, Bramswig JH, Stobbe HM, Blum WF, Rhodes SJ. Four novel mutations of the *lhx3* gene cause combined pituitary hormone deficiencies with or without limited neck rotation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:1909-1919.
28. Netchine I, Sobrier ML, Krude H, Schnabel D, Maghnie M, Marcos E, Duriez B, Cacheux V, Moers A, Goossens M, Gruters A, Amselem S. Mutations in *lhx3* result in a new syndrome revealed by combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet.* 2000; 25:182-186.
29. Castinetti F, Saveanu A, Reynaud R, Quentien MH, Buffin A, Brauner R, Kaffel N, Albarel F, Guedj AM, El Kholi M, Amin M, Enjalbert A, Barlier A, Brue T. A novel dysfunctional *lhx4* mutation with high phenotypical variability in patients with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:2790-2799.
30. Tajima T, Hattori T, Nakajima T, Okuhara K, Tsubaki J, Fujieda K. A novel missense mutation (p366t) of the *lhx4* gene causes severe combined pituitary hormone deficiency with pituitary hypoplasia, ectopic posterior lobe and a poorly developed sella turcica. *Endocr J.* 2007; 54:637-641.
31. Machinis K, Pantel J, Netchine I, Leger J, Camand OJ, Sobrier ML, Dastot-Le Moal F, Duquesnoy P, Abitbol M, Czernichow P, Amselem S. Syndromic short stature in patients with a germline mutation in the *lim* homeobox *lhx4*. *Am J Hum Genet.* 2001; 69:961-968.

32. Kurokawa D, Kiyonari H, Nakayama R, Kimura-Yoshida C, Matsuo I, Aizawa S. Regulation of *otx2* expression and its functions in mouse forebrain and midbrain. *Development*. 2004; 131:3319-3331.
33. Diaczok D, Romero C, Zunich J, Marshall I, Radovick S. A novel dominant negative mutation of *otx2* associated with combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:4351-4359.
34. Tajima T, Ohtake A, Hoshino M, Amemiya S, Sasaki N, Ishizu K, Fujieda K. *Otx2* loss of function mutation causes anophthalmia and combined pituitary hormone deficiency with a small anterior and ectopic posterior pituitary. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:314-319.
35. Amendt BA, Semina EV, Alward WL. Rieger syndrome: A clinical, molecular, and biochemical analysis. *Cell Mol Life Sci*. 2000; 57:1652-1666.
36. Tremblay JJ, Lanctot C, Drouin J. The pan-pituitary activator of transcription, *ptx1* (pituitary homeobox 1), acts in synergy with *sf-1* and *pit1* and is an upstream regulator of the lim-homeodomain gene *lim3/lhx3*. *Mol Endocrinol*. 1998; 12:428-441.
37. Lamolet B, Pulichino AM, Lamonerie T, Gauthier Y, Brue T, Enjalbert A, Drouin J. A pituitary cell-restricted t box factor, *tpit*, activates *pomc* transcription in cooperation with *pitx* homeoproteins. *Cell*. 2001; 104:849-859.
38. Pulichino AM, Vallette-Kasic S, Tsai JP, Couture C, Gauthier Y, Drouin J. *Tpit* determines alternate fates during pituitary cell differentiation. *Genes Dev*. 2003; 17:738-747.
39. Tauber M, Chevrel J, Diene G, Moulin P, Jouret B, Oliver I, Pienkowski C, Sevely A. Long-term evolution of endocrine disorders and effect of gh therapy in 35 patients with pituitary stalk interruption syndrome. *Horm Res*. 2005; 64:266-273.
40. Cacciari E, Zucchini S, Carla G, Pirazzoli P, Cicognani A, Mandini M, Busacca M, Trevisan C. Endocrine function and morphological findings in patients with disorders of the hypothalamo-pituitary area: A study with magnetic resonance. *Arch Dis Child*. 1990; 65:1199-1202.
41. Genovese E, Maghnie M, Beluffi G, Villa A, Sammarchi L, Severi F, Campani R. Hypothalamic-pituitary vascularization in pituitary stalk transection syndrome: Is the pituitary stalk really transected? The role of gadolinium-dtpa with spin-echo t1 imaging and turbo-flash technique. *Pediatr Radiol*. 1997; 27:48-53.
42. Chen S, Leger J, Garel C, Hassan M, Czernichow P. Growth hormone deficiency with ectopic neurohypophysis: Anatomical variations and relationship between the visibility of

the pituitary stalk asserted by magnetic resonance imaging and anterior pituitary function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:2408-2413.

43. Arrigo T, De Luca F, Maghnie M, Blandino A, Lombardo F, Messina MF, Wasniewska M, Ghizzoni L, Bozzola M. Relationships between neuroradiological and clinical features in apparently idiopathic hypopituitarism. *Eur J Endocrinol.* 1998; 139:84-88.

44. Navarro P, Halperin I, Rodriguez C, Gonzalez JM, Vidal J, Vilardell E. Congenital panhypopituitarism of late onset. *J Endocrinol Invest.* 1994; 17:347-350.

45. Leger J, Danner S, Simon D, Garel C, Czernichow P. Do all patients with childhood-onset growth hormone deficiency (ghd) and ectopic neurohypophysis have persistent ghd in adulthood? *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:650-656.

46. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: A community-based, cross-sectional study in banbury (oxfordshire, uk). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010; 72:377-382.

47. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: A cross-sectional study in the province of liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:4769-4775.

48. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirila T. Incidence of pituitary adenomas in northern finland in 1992-2007. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:4268-4275.

49. Davis JR, Farrell WE, Clayton RN. Pituitary tumours. *Reproduction.* 2001; 121:363-371.

50. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, McCutcheon IE. The prevalence of pituitary adenomas: A systematic review. *Cancer.* 2004; 101:613-619.

51. Sautner D, Saeger W. Invasiveness of pituitary adenomas. *Pathol Res Pract.* 1991; 187:632-636.

52. Arafah BM. Reversible hypopituitarism in patients with large nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986; 62:1173-1179.

53. Arafah BM, Prunty D, Ybarra J, Hlavin ML, Selman WR. The dominant role of increased intrasellar pressure in the pathogenesis of hypopituitarism, hyperprolactinemia, and headaches in patients with pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:1789-1793.

54. Vance ML. Hypopituitarism. *N Engl J Med.* 1994; 330:1651-1662.

55. Demura R, Ono M, Demura H, Shizume K, Ouchi H. Prolactin directly inhibits basal as well as gonadotropin-stimulated secretion of progesterone and 17 beta-estradiol in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982; 54:1246-1250.
56. Giustina A, Bresciani E, Bossoni S, Chiesa L, Misitano V, Wehrenberg WB, Veldhuis JD. Reciprocal relationship between the level of circulating cortisol and growth hormone secretion in response to growth hormone-releasing hormone in man: Studies in patients with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79:1266-1272.
57. Leal-Cerro A, Soto A, Martinez MA, Alvarez P, Isidro L, Casanueva FF, Dieguez C, Cordido F. Effect of withdrawal of somatostatin plus growth hormone (gh)-releasing hormone as a stimulus of gh secretion in cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002; 57:745-749.
58. Freda PU, Wardlaw SL, Post KD. Unusual causes of sellar/parasellar masses in a large transsphenoidal surgical series. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81:3455-3459.
59. Shin JL, Asa SL, Woodhouse LJ, Smyth HS, Ezzat S. Cystic lesions of the pituitary: Clinicopathological features distinguishing craniopharyngioma, rathke's cleft cyst, and arachnoid cyst. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:3972-3982.
60. Karavitaki N, Brufani C, Warner JT, Adams CB, Richards P, Ansorge O, Shine B, Turner HE, Wass JA. Craniopharyngiomas in children and adults: Systematic analysis of 121 cases with longterm follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; 62:397-409.
61. Weiner HL, Wisoff JH, Rosenberg ME, Kupersmith MJ, Cohen H, Zagzag D, Shiminski-Maher T, Flamm ES, Epstein FJ, Miller DC. Craniopharyngiomas: A clinicopathological analysis of factors predictive of recurrence and functional outcome. *Neurosurgery.* 1994; 35:1001-1010; discussion 1010-1001.
62. Webb SM, Rigla M, Wagner A, Oliver B, Bartumeus F. Recovery of hypopituitarism after neurosurgical treatment of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:3696-3700.
63. Barker FG, 2nd, Klibanski A, Swearingen B. Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the united states, 1996-2000: Mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:4709-4719.
64. Fatemi N, Dusick JR, Mattozo C, McArthur DL, Cohan P, Boscardin J, Wang C, Swerdloff RS, Kelly DF. Pituitary hormonal loss and recovery after transsphenoidal adenoma removal. *Neurosurgery.* 2008; 63:709-718; discussion 718-709.

65. Cury ML, Fernandes JC, Machado HR, Elias LL, Moreira AC, Castro M. Non-functioning pituitary adenomas: Clinical feature, laboratorial and imaging assessment, therapeutic management and outcome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009; 53:31-39.
66. Drange MR, Fram NR, Herman-Bonert V, Melmed S. Pituitary tumor registry: A novel clinical resource. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:168-174.
67. Constine LS, Woolf PD, Cann D, Mick G, McCormick K, Raubertas RF, Rubin P. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med.* 1993; 328:87-94.
68. Darzy KH, Pezzoli SS, Thorner MO, Shalet SM. Cranial irradiation and growth hormone neurosecretory dysfunction: A critical appraisal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:1666-1672.
69. Romer TE, Rymkiewicz-Kluczynska B, Olivier M, Sagnard L, Szarras-Czapnik M. Growth hormone-releasing hormone reverses secondary somatotroph unresponsiveness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 72:503-506.
70. Brada M, Rajan B, Traish D, Ashley S, Holmes-Sellors PJ, Nussey S, Uttley D. The long-term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993; 38:571-578.
71. Biermasz NR, van Dulken H, Roelfsema F. Long-term follow-up results of postoperative radiotherapy in 36 patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:2476-2482.
72. McCord MW, Buatti JM, Fennell EM, Mendenhall WM, Marcus RB, Jr., Rhoton AL, Grant MB, Friedman WA. Radiotherapy for pituitary adenoma: Long-term outcome and sequelae. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 39:437-444.
73. Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, Ponvert D, Bertagna X, Luton JP, Bertherat J. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: Long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:3779-3785.
74. Leal-Cerro A, Flores JM, Rincon M, Murillo F, Pujol M, Garcia-Pesquera F, Dieguez C, Casanueva FF. Prevalence of hypopituitarism and growth hormone deficiency in adults long-term after severe traumatic brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; 62:525-532.
75. Popovic V, Pekic S, Pavlovic D, Maric N, Jasovic-Gasic M, Djurovic B, Medic Stojanoska M, Zivkovic V, Stojanovic M, Doknic M, Milic N, Djurovic M, Dieguez C, Casanueva FF. Hypopituitarism as a consequence of traumatic brain injury (tbi) and its possible relation with cognitive disabilities and mental distress. *J Endocrinol Invest.* 2004; 27:1048-1054.

76. Lieberman SA, Oberoi AL, Gilkison CR, Masel BE, Urban RJ. Prevalence of neuroendocrine dysfunction in patients recovering from traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:2752-2756.
77. Kelly DF, Gonzalo IT, Cohan P, Berman N, Swerdloff R, Wang C. Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurismal subarachnoid hemorrhage: A preliminary report. *J Neurosurg.* 2000; 93:743-752.
78. Kokshoorn NE, Wassenaar MJ, Biermasz NR, Roelfsema F, Smit JW, Romijn JA, Pereira AM. Hypopituitarism following traumatic brain injury: Prevalence is affected by the use of different dynamic tests and different normal values. *Eur J Endocrinol.* 2010; 162:11-18.
79. Gasco V, Prodam F, Pagano L, Grottoli S, Belcastro S, Marzullo P, Beccuti G, Ghigo E, Aimaretti G. Hypopituitarism following brain injury: When does it occur and how best to test? *Pituitary.* 2010.
80. Daniel PM, Prichard MM, Treip CS. Traumatic infarction of the anterior lobe of the pituitary gland. *Lancet.* 1959; 2:927-931.
81. Salehi F, Kovacs K, Scheithauer BW, Pfeifer EA, Cusimano M. Histologic study of the human pituitary gland in acute traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2007; 21:651-656.
82. Yuan XQ, Wade CE. Neuroendocrine abnormalities in patients with traumatic brain injury. *Front Neuroendocrinol.* 1991; 12:209-230.
83. Tanriverdi F, De Bellis A, Bizzarro A, Sinisi AA, Bellastella G, Pane E, Bellastella A, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. Antipituitary antibodies after traumatic brain injury: Is head trauma-induced pituitary dysfunction associated with autoimmunity? *Eur J Endocrinol.* 2008; 159:7-13.
84. Tanriverdi F, De Bellis A, Battaglia M, Bellastella G, Bizzarro A, Sinisi AA, Bellastella A, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. Investigation of antihypothalamus and antipituitary antibodies in amateur boxers: Is chronic repetitive head traumainduced pituitary dysfunction associated with autoimmunity? *Eur J Endocrinol.* 2010; 162:861-867.
85. Kim JH, Ko JH, Kim HW, Ha HG, Jung CK. Analysis of empty sella secondary to the brain tumors. *J Korean Neurosurg Soc.* 2009; 46:355-359.
86. Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, Pomper MG, Burger PC, Rose NR. Autoimmune hypophysitis. *Endocr Rev.* 2005; 26:599-614.

87. Shimizu C, Kubo M, Kijima H, Ishizu A, Katoh T, Koike T. Giant cell granulomatous hypophysitis with remarkable uptake on gallium-67 scintigraphy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998; 49:131-134.
88. Gutenberg A, Buslei R, Fahlbusch R, Buchfelder M, Bruck W. Immunopathology of primary hypophysitis: Implications for pathogenesis. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29:329-338.
89. Lee YJ, Lin JC, Shen EY, Liang DC, Wong TT, Huang FY. Loss of visibility of the neurohypophysis as a sign of central diabetes insipidus. *Eur J Radiol*. 1996; 21:233-235.
90. Furtado SV, Venkatesh PK, Ghosal N, Hegde AS. Isolated sellar tuberculoma presenting with panhypopituitarism: Clinical, diagnostic considerations and literature review. *Neurol Sci*. 2011; 32:301-304.
91. Berger SA, Edberg SC, David G. Infectious disease in the sella turcica. *Rev Infect Dis*. 1986;8:747-755.
92. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med*. 1997;336:1224-1234
93. Braunstein GD, Kohler PO. Pituitary function in hand-schullerchristian disease. Evidence for deficient growth-hormone release in patients with short stature. *N Engl J Med*. 1972; 286:1225-1229.
94. Komninos J, Vlassopoulou V, Protopapa D, Korfias S, Kontogeorgos G, Sakas DE, Thalassinos NC. Tumors metastatic to the pituitary gland: Case report and literature review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:574-580.
95. Wakai S, Fukushima T, Teramoto A, Sano K. Pituitary apoplexy: Its incidence and clinical significance. *J Neurosurg*. 1981; 55:187-193.
96. Lubina A, Olchovsky D, Berezin M, Ram Z, Hadani M, Shimon I. Management of pituitary apoplexy: Clinical experience with 40 patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2005; 147:151-157; discussion 157.
97. Bills DC, Meyer FB, Laws ER, Jr., Davis DH, Ebersold MJ, Scheithauer BW, Ilstrup DM, Abboud CF. A retrospective analysis of pituitary apoplexy. *Neurosurgery*. 1993; 33:602-608; discussion 608-609.
98. Fernandez Real JM, Villabona CM, Montana E, Acebes JJ, Ricart W, Sahun M, Gomez JM, Soler J. [pituitary apoplexy: Analysis of endocrine function in 17 cases]. *Med Clin (Barc)*. 1991; 96:521-524.
99. De Boer H, Blok GJ, Voerman HJ, De Vries PM, van der Veen EA. Body composition in adult growth hormone-deficient men, assessed by anthropometry and bioimpedance analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 75:833-837.

100. Rosen T, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K, Lappas G, Bengtsson BA. Increased fracture frequency in adult patients with hypopituitarism and gh deficiency. *Eur J Endocrinol*. 1997; 137:240-245.
101. Beshyah SA, Gelding SV, Andres C, Johnston DG, Gray IP. Betacell function in hypopituitary adults before and during growth hormone treatment. *Clin Sci (Lond)*. 1995; 89:321-328.
102. de Boer H, Blok GJ, Voerman HJ, Phillips M, Schouten JA. Serum lipid levels in growth hormone-deficient men. *Metabolism*. 1994; 43:199-203.
103. Markussis V, Beshyah SA, Fisher C, Sharp P, Nicolaidis AN, Johnston DG. Detection of premature atherosclerosis by highresolution ultrasonography in symptom-free hypopituitary adults. *Lancet*. 1992; 340:1188-1192.
104. Merola B, Cittadini A, Colao A, Longobardi S, Fazio S, Sabatini D, Sacca L, Lombardi G. Cardiac structural and functional abnormalities in adult patients with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 77:1658-1661.
105. Cuneo RC, Salomon F, McGauley GA, Sonksen PH. The growth hormone deficiency syndrome in adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;37:387-397.
106. Rosen T, Wiren L, Wilhelmsen L, Wiklund I, Bengtsson BA. Decreased psychological well-being in adult patients with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994; 40:111-116.
107. Burman P, Broman JE, Hetta J, Wiklund I, Erfurth EM, Hagg E, Karlsson FA. Quality of life in adults with growth hormone (gh) deficiency: Response to treatment with recombinant human gh in a placebo-controlled 21-month trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80:3585-3590.
108. McGauley GA. Quality of life assessment before and after growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1989; 356:70-72; discussion 73-74.
109. Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, Stalla GK, Ghigo E. Hypopituitarism. *Lancet*. 2007;369:1461-1470.
110. Bulow B, Hagmar L, Mikoczy Z, Nordstrom CH, Erfurth EM. Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997; 46:75-81.
111. Bates AS, Bullivant B, Sheppard MC, Stewart PM. Life expectancy following surgery for pituitary tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999; 50:315-319.

112. Nilsson B, Gustavasson-Kadaka E, Bengtsson BA, Jonsson B. Pituitary adenomas in Sweden between 1958 and 1991: Incidence, survival, and mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:1420-1425.
113. Svensson J, Bengtsson BA, Rosen T, Oden A, Johannsson G. Malignant disease and cardiovascular morbidity in hypopituitary adults with or without growth hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:3306-3312.
114. Lindholm J, Nielsen EH, Bjerre P, Christiansen JS, Hagen C, Juul S, Jorgensen J, Kruse A, Laurberg P, Stochholm K. Hypopituitarism and mortality in pituitary adenoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006; 65:51-58.
115. Stochholm K, Gravholt CH, Laursen T, Laurberg P, Andersen M, Kristensen LO, Feldt-Rasmussen U, Christiansen JS, Frydenberg M, Green A. Mortality and gh deficiency: A nationwide study. *Eur J Endocrinol.* 2007; 157:9-18.
116. Nielsen EH, Lindholm J, Laurberg P, Bjerre P, Christiansen JS, Hagen C, Juul S, Jorgensen J, Kruse A, Stochholm K. Nonfunctioning pituitary adenoma: Incidence, causes of death and quality of life in relation to pituitary function. *Pituitary.* 2007; 10:67-73.
117. Rosen T, Eden S, Larson G, Wilhelmsen L, Bengtsson BA. Cardiovascular risk factors in adult patients with growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1993; 129:195-200.
118. Shahi M, Beshyah SA, Hackett D, Sharp PS, Johnston DG, Foale RA. Myocardial dysfunction in treated adult hypopituitarism: A possible explanation for increased cardiovascular mortality. *Br Heart J.* 1992; 67:92-96.
119. Murros KE, Toole JF. The effect of radiation on carotid arteries. A review article. *Arch Neurol.* 1989; 46:449-455.
120. Painter MJ, Chutorian AM, Hilal SK. Cerebrovasculopathy following irradiation in childhood. *Neurology.* 1975; 25:189-194.
121. Osgood CP, Karunaratne ER, Sandler R, Vandevander DJ. Carotid occlusion in a 27-year-old man: A case report. *Neurosurgery.* 1986; 18:459-460.
122. Rajakulasingam K, Cerullo LJ, Raimondi AJ. Childhood moyo-moya syndrome. Postradiation pathogenesis. *Childs Brain.* 1979; 5:467-475.
123. Brada M, Burchell L, Ashley S, Traish D. The incidence of cerebrovascular accidents in patients with pituitary adenoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 45:693-698.

124. Erfurth EM, Bulow B, Nordstrom CH, Mikoczy Z, Hagmar L, Stromberg U. Doubled mortality rate in irradiated patients reoperated for regrowth of a macroadenoma of the pituitary gland. *Eur J Endocrinol*. 2004; 150:497-502.
125. Popovic V, Damjanovic S, Micic D, Nesovic M, Djurovic M, Petakov M, Obradovic S, Zoric S, Simic M, Penezic Z, Marinkovic J. Increased incidence of neoplasia in patients with pituitary adenomas. The pituitary study group. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998; 49:441-445.
126. Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, Preece MA. Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the uk, 1959-85: A cohort study. *Lancet*. 2002; 360:273-277.
127. Kaji H, Chihara K. Direct causes of death in japanese patients with hypopituitarism as analyzed from a nation-wide autopsy database. *Eur J Endocrinol*. 2004; 150:149-152.
128. Nielsen EH, Lindholm J, Laurberg P. Excess mortality in women with pituitary disease: A meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; 67:693-697.
129. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, Bates AS, Stewart PM. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev*. 2010; 31:301-342.
130. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: A retrospective cohort study. United kingdom acromegaly study group. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83:2730-2734.
131. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:667-674.
132. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: A metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:61-67.
133. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Roelfsema F, van Aken MO, Voormolen JH, Romijn JA. Mortality in patients treated for cushing's disease is increased, compared with patients treated for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92:976-981.
134. Bulow B, Attewell R, Hagmar L, Malmstrom P, Nordstrom CH, Erfurth EM. Postoperative prognosis in craniopharyngioma with respect to cardiovascular mortality, survival, and tumor recurrence. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83:3897-3904.
135. Abdu TA, Neary R, Elhadd TA, Akber M, Clayton RN. Coronary risk in growth hormone deficient hypopituitary adults: Increased predicted risk is due largely to lipid profile abnormalities. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001; 55:209-216.

136. Sanmarti A, Lucas A, Hawkins F, Webb SM, Ulied A. Observational study in adult hypopituitary patients with untreated growth hormone deficiency (oda study). Socio-economic impact and health status. Collaborative oda (observational gh deficiency in adults) group. *Eur J Endocrinol.* 1999; 141:481-489.
137. Salomon F, Cuneo RC, Hesp R, Sonksen PH. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *N Engl J Med.* 1989; 321:1797-1803.
138. Sesmilo G, Biller BM, Llevadot J, Hayden D, Hanson G, Rifai N, Klibanski A. Effects of growth hormone administration on inflammatory and other cardiovascular risk markers in men with growth hormone deficiency. A randomized, controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 2000; 133:111-122.
139. Serri O, St-Jacques P, Sartippour M, Renier G. Alterations of monocyte function in patients with growth hormone (gh) deficiency: Effect of substitutive gh therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:58-63.
140. Abrams P, Boquete H, Fideleff H, Feldt-Rasmussen U, Jonsson PJ, Koltowska-Haggstrom M, Wilton P, Abs R. GH replacement in hypopituitarism improves lipid profile and quality of life independently of changes in obesity variables. *Eur J Endocrinol.* 2008; 159:825-832.
141. Maison P, Griffin S, Nicoue-Beglah M, Haddad N, Balkau B, Chanson P. Impact of growth hormone (gh) treatment on cardiovascular risk factors in gh-deficient adults: A metaanalysis of blinded, randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:2192-2199.
142. Abs R, Feldt-Rasmussen U, Mattsson AF, Monson JP, Bengtsson BA, Goth MI, Wilton P, Koltowska-Haggstrom M. Determinants of cardiovascular risk in 2589 hypopituitary gh-deficient adults a kims database analysis. *Eur J Endocrinol.* 2006; 155:79-90.
143. Lanes R, Gunczler P, Lopez E, Esaa S, Villaroel O, Revel-Chion R. Cardiac mass and function, carotid artery intima-media thickness, and lipoprotein levels in growth hormone-deficient adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:1061-1065.
144. Borson-Chazot F, Serusclat A, Kalfallah Y, Ducottet X, Sassolas G, Bernard S, Labrousse F, Pastene J, Sassolas A, Roux Y, Berthezene F. Decrease in carotid intima-media thickness after one year growth hormone (gh) treatment in adults with gh deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:1329-1333.

145. Wieringa G, Shalet SM. Changes in lipoprotein (a) levels measured by six kit methods during growth hormone treatment of growth hormone deficient adults. *Growth Horm IGF Res.* 2000; 10:231.
146. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2004; 141:764-770.
147. Filipsson H, Monson JP, Koltowska-Haggstrom M, Mattsson A, Johannsson G. The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:3954-3961.
148. Sherlock M, Reulen RC, Alonso AA, Ayuk J, Clayton RN, Sheppard MC, Hawkins MM, Bates AS, Stewart PM. Acth deficiency, higher doses of hydrocortisone replacement, and radiotherapy are independent predictors of mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:4216-4223.
149. Khaw KT, Dowsett M, Folkerd E, Bingham S, Wareham N, Luben R, Welch A, Day N. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in norfolk (epic-norfolk) prospective population study. *Circulation.* 2007; 116:2694-2701.
150. Lopes, H. F. Síndrome Metabólica: uma abordagem multidisciplinar. São Paulo: Atheneu, 2007.
151. Enzi G, Busetto L, Inelmen EM, Coin A, Sergi G. Historical perspective: visceral obesity and related comorbidity in Joannes Baptista Morgagni's 'De sedibus et causis morborum per anatomen indagata'. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003; 27(4):534-5.
152. Brandão, A. P., et al. I Diretriz Brasileira de Diagnostico e Tratamento da Síndrome Metabólica, *Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão*, vol.7, n.4, p. 123-159, 2005.
153. Hitzengerber K. Über den Blutdruck bei Diabetes Mellitus. *Wiener Arch Innere Med.* 1921;2:461-66.
154. Kylin E. Hypertonie and Zuckerkrankheit. *Zentralblatt für Innere Medizin.* 1921;42:873-77.
155. Maranon G. Über Hypertonie and Zuckerkrankheit. *Zentralblatt für Innere Medizin.* 1922; 43:169-76.
156. Kylin E. Studien über das Hypertoni-Hyperglycemi-Hyperurikemi syndrom. *Zentralblatt für Innere Medizin* 1923; 44:105-12.
157. Himsworth HP. Diabetes mellitus. A differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet.* 1936; 1:127-130.

158. Vague J. La differentiation sexuelle. Facteur determinant des formes de l'obe' site. Presse Med. 1947; 55:339-41.
159. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities. A factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. Am J Clin Nutr 1956; 4(1):20-34.
160. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Neswholme EA. The glucose-fatty acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. Lancet. 1963; 1(7285):785-89.
161. Albrink MJ, Meigs JW. Interrelationship between skinfold thickness, sérum lipids and blood sugar in normal men. Am J Clin Nutr. 1964;15(5):255-261.
162. Camus JP. Goutte, diabète, hyperlipémie: un trisyndrome métabolique. Rev Rhum. 1966; 33:10-15.
163. Avogaro P, Crepaldi G. Plurimetabolic syndrome. Acta Diabetol Lat. 1967; 4:572-580.
164. Mehnert H, Kuhlmann H. Hypertonie und Diabetes Mellitus. Dtsch Med J. 1968;19:567-71.
165. Hanefeld M. Untersuchungen über Wechselbeziehungen zwischen Lipidstoffwechsel und Leberkrankheiten. Dresden: Habilitation, Medizinische Akademie; 1973.
166. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol 1979; 237(3):E214-E223.
167. Hanefeld M, Leonhardt W. Das Metabolische Syndrom. Dt Gesundh Wesen. 1981;36:545-51.
168. Kissebach AH, Vydelingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. J Clin Endocrinol Metab. 1982; 54(2):254-60.
169. Ohlson LO, Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Eriksson H, Wilhelmsen L et al. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. Diabetes. 1985; 34(10):1055-58.
170. Reaven GM, Hoffman BB. A role for insulin in the etiology and course of hypertension? Lancet. 1987; 2(8556):435-7.

171. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37(12):1595-607.
172. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med*. 1989; 149(7):1514-20.
173. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14(3):173-94.
174. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992; 41(6):715-22.
175. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998; 15(7):539-53.
176. NCEP/ATPIII. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.
177. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet*. 2005; 366(9491):1059-62.
178. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WPT, Loria CM, Smith SC Jr. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120(16):1640-45.
179. Ford, E.S.; Giles, W.H.; Mokdad, A.H. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S Adults. *Diabetes Care*, n. 27, p. 2444-2449, 2004.
180. Aguilar-Salinas, C.A. et al. High prevalence of metabolic syndrome in Mexico. *Archives of Medical Research, México*, v. 35, n. 1, p. 76-81, jan/feb., 2004.
181. Irace, C. et al. Components of the metabolic syndrome and carotid atherosclerosis: role of elevated blood pressure. *Hypertension*, n. 45, p. 597-601, 2005.
182. Cavagioni, L.C. et al. Síndrome metabólica em motoristas profissionais de transporte de cargas da rodovia BR-116 no trecho Paulista-Régis Bittencourt. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica*, São Paulo, v. 52, n. 6, p. 1015-1023, maio, 2008.

183. Salaroli, L.B. et al. Prevalência de síndrome metabólica em estudo de base populacional, Vitória, ES – Brasil. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica*, v. 51, n. 7, p. 1143-1152, 2007.
184. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*. 2003; 163(4):427-3.
185. Palaniappan L, Carnethon MR, Wang Y, Hanley AJ, Fortmann SP, Haffner SM, et al. Predictors of the incident metabolic syndrome in adults: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*. 2004; 27(3):788-93.
186. Abbasi F, Brown BW, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40(5):937-43.
187. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(8):2906-12.
188. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Ervin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49(4):403-14.
189. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome. A summary of the evidence. *Diabetes Care*. 2005; 28(7):1769-78.
190. Festa A, D'Agostino Jr R, Howard G, Mukkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. The insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). *Circulation*. 2000; 102(1):42-7.
191. Festa A, D'Agostino Jr R, Mykkanen L et al. Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different states of glucose tolerance. The insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19:562.
192. Wilson PW, D'Agostino Jr R, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005; 112(20): 3066-72.
193. Franke, A. L., Suplicy, H. Síndrome Metabólica. *Revista Brasileira de Medicina*, vol. 64, Edição Especial, p. 161-169, 2007.

194. Mahan, L. K; Escott-Stump, S., Alimentos, nutrição & dietoterapia, Cap. 24, 11ª Edição, São Paulo, Editora Roca, 2005.
195. Xavier, H. T.; Monte, O. Prevenção das complicações da aterosclerose na síndrome metabólica: da fisiopatologia à farmacoeconomia da terapia hipolipemiante com estatinas. RBM- Rev. Bras. Med., vol. 62, nº 5, maio de 2005.
196. Kovac, C. et al. Síndrome Metabólica In: Nutrição Ambulatorial em Cardiologia, 1ª Edição, cap. 11, p. 193-208, São Paulo, 2007.
197. Santos, C. R. B., et al. Fatores dietéticos na prevenção e tratamento de comorbidades associadas à síndrome metabólica, Rev. Nutr., Campinas, vol.19, p.389-401, maio/jun., 2006.
198. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985; 28(7):412-9.
199. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. Diabetes Care. 1998; 21(12):2191-2.
200. The Oxford Centre for Diabetes. Endocrinology & Metabolism. Diabetes Trial Unit. HOMA Calculator. Available from: <http://www.dtu.ox.ac.uk/> Accessed March 2011.
201. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. Diabetes Care. 2004; 27(6):1487-95.
202. Carvalho, K. M. B. Obesidade. In: CUPPARI, L. Nutrição Clínica no Adulto, 2ª Edição, cap. 8, p. 161-162, São Paulo. Editora Manole, 2005.
203. Grundy, S. M., et al. Definition of Metabolic Syndrome, Circulation Journal of the American Heart Association; 109; 433-438; January, 2004.
204. Puig, J.G.; Martinez, M.A. Hyperuricemia, Gout and the Metabolic Syndrome. Current opinion in Rheumatology, vol. 20, n.2, p. 187-191, March, 2008.
205. Zanella, M. T., Microalbuminúria: Fator de Risco Cardiovascular e Renal Subestimado na Prática Clínica, Arq Bras Endocrinol Metab vol 50 nº 2, p.313-321, Abril 2006.
206. ARAÚJO, L. M. B., et al. Acanthosis nigricans em mulheres obesas de uma população miscigenada: um marcador de distúrbios metabólicos, An bras dermatol, Rio de Janeiro, 77(5): 537-543, set./out., 2002.

207. Pacholczyk M, Ferenc T, Kowalski J. [The metabolic syndrome. Part II: its mechanisms of development and its complications]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2008; 62:543-58.
208. Bruce KD, Byrne CD. The metabolic syndrome: common origins of a multifactorial disorder. *Postgraduate Medical Journal*. 2009; 85(1009):614-21.
209. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, et al. The metabolic syndrome. *Endocrine Reviews*. 2008; 29(7):777-822.
210. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009; 2(5-6):231-7.
211. Jensen MD. Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(11 Suppl 1):S57-63.
212. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004; 89(6):2548-56.
213. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005; 365(9468):1415-28.
214. Semenkovich CF. Insulin resistance and atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2006; 116(7):1813-22.
215. Hew FL, Koschmann M, Christopher M, et al. Insulin resistance in growth hormone-deficient adults: defects in glucose utilization and glycogen synthase activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81:555–564.
216. Johansson J, Fowelin J, Landin K, et al. Growth hormone-deficient adults are insulin resistant. *Metabolism*. 1995; 44:1126–1129.
217. Srinivasan S, Ogle GD, Garnett SP, et al. Features of the metabolic syndrome after childhood craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:81–86.
218. Johannsson G, Bengtsson BA. Growth hormone and the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*. 1999; 22(5 Suppl):41–46.
219. Colao A, Di Somma C, Spiezia S, et al. GH treatment on atherosclerosis of 5-year prospective, controlled study in male patients with severe growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Sep; 93(9):3416-24.
220. Verhelst J, Mattsson AF, Luger A, Thunander M, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic Syndrome in 2479 Hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency before GH replacement: a kims analysis. *Eur J Endocrinol*. 2011 Dec; 165(6):881-9.

221. Honq JW, Kim JY, Kim YE, Lee EJ, et al. Metabolic parameters and nonalcoholic fatty liver disease in HP. *Horm Metab Res.* 2011 Jan;43(1):48-54.
222. Nyenwe EA, Williamson-Baddorffs, Waters B, et al. Nonalcoholic Fatty liver disease and metabolic Syndrome in Hypopituitarism patients. *AM J Med Sci.* 2009 Sep; 338(3):190-5.
223. Hitoshi Nishigawa, Genzo Iguchi, Ayumi Murawaki. Nonalcoholic Fatty disease in adult Hypopituitary patients with GH deficiency and the impact of GH replacement therapy. *European Journal of endocrinology.* (2012); 167:67-74.
224. Ichikawa T, K Hamasaki, H ishikawa, E Ejima, K Eguchi. Nonalcoholic steatohepatitis and hepatic steatosis in patients with adult onset growth hormone deficiency. *Gut* 2003; 52:912-916.
225. Carroll PV, Christ ER., the Growth Hormone Research Society Scientific Committee Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: A review. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:382–395.
226. Ozby N, Algun E, Turgut AS, et al. Serum lipid and leptin concentration in hypopituitary patients with growth hormone deficiency. *Int J Obes Relat Disord.* 2000; 24:619–626.
227. Salman S, Uzum AK, Telci A, Alagol F, Ozbey NC. Serum adipokines and low density lipoprotein subfraction profile in hypopituitary patients with growth hormone deficiency. *Pituitary.* 2011 Jul 21.
228. al-Soumer KA, Anyaoku V, Richmond V, Johnston DG. Elevated leptin concentrations in growth hormone deficient hypopituitary adults. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1997; 47:153–159.
229. Ahmad AM, Guzder R, Wallace AM, Thomas J, Fraser WD, Vora JP. Circadian and ultradian rhythm and leptin pulsatility in adult GH deficiency: effects of GH replacement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Aug; 86(8):3499-506431.
230. McCallum RW, Sainsbury CA, Spiers A, Dominiczak AF, Petrie JR, Sattar N, Connell JM. Growth hormone replacement reduces C-reactive protein and large-artery stiffness but does not alter endothelial function in patients with adult growth hormone deficiency *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Apr; 62(4):473-9.
231. Filipsson Nyström H, Barbosa EJ, Nilsson AG, Norrman LL, Ragnarsson O, Johannsson G. Discontinuing long-term GH replacement therapy--a randomized, placebo-controlled crossover trial in adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Sep; 97(9):3185-95. doi: 10.1210/jc.2012-2006. Epub 2012 Jul 12.

232. Leon Wiklund O, Wikstrand J, Bengtsson BA, Oscarsson J, Leonsson M, Hulthe J, Johannsson G. Increased Interleukin-6 levels in pituitary-deficient patients are independently related to their carotid intima-media thickness. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 Aug; 59(2):242-50.
233. Jorgensen JOL, Thuesen L, Ingemannhansen T, Pedersen SA, Jorgensen J, Skakkebaek NE, et al. Beneficial effects of growth hormone treatment in GHD-deficient adults. *Lancet* 1989; 1:1221-5.
234. Wallymahmed ME, Foy P, MacFarlane IA. The quality of life of adults with growth hormone deficiency: comparison with diabetic patients and control subjects. *Clin Endocrinol* 1999; 51:333-8.
235. Vodnala D, Rubenfire M, Brook RD. Secondary causes of dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2012; 110:823.
236. Ascoli P, Cavagnini F. Hypopituitarism. *Pituitary*. 2006; 9(4):335-42.
237. Kearney T, Navas de Gallegos C, Chrissoulidou A. Hypopituitarism is associated with triglyceride enrichment of very low density lipoprotein. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Aug; 86(8):3900-6.
238. Rudling M, Olivecrona H, Eggertsen G, Angelin B. Regulation of rat hepatic low density lipoprotein receptors. In vivo stimulation by growth hormone is not mediated by insulin-like growth factor-I. *J Clin Invest*. 1996; 97:292-9.
239. Yutaka Takanashi. Essential Roles of growth hormone and insulin like growth factor-1 (IGF-1) in the liver. *Endocrine journal*. 2012; 59(11):955-962.
240. Kim JY, Hong JW, Rhee SY. Carotid Atheromatic plaque is commonly associated with Hypopituitary men. *Pituitary*. 2011 Jun; 14(2):105-11.
241. Takanashi Y, Lida K, Takahashi Yoshioka, et al. Growth hormone reverses non-alcoholic steatohepatitis in a patient with adult growth hormone deficiency. *Gastroenterology*. 2007 Mar; 132(3) 938-43.
242. Kaji H, Sakurai T, Iguchi G, Murata M, et al. Adult growth hormone deficiency in Japan results of investigation by questionnaire. *Endocri J*. 2002 Dec; 49(6):597-604.
243. Rudling M, Norstedt G, Olivecrona H, Reihner E, Gustafsson JA, Angelin B. Importance of growth hormone for the induction of hepatic low density lipoprotein receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992; 89:6983-7.

244. Elam MB, Wilcox HG, Solomon SS, Heimberg M. In vivo growth hormone treatment stimulates secretion of very low density lipoprotein by the isolated perfused rat liver. *Endocrinology*. 1992; 131(6):2717-22.
245. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000; 342(12):836-43.
246. Pfeilschifter J, Koditz R, Pfohl M, Schatz H. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev*. 2002; 23(1):90-119.
247. Sesmilo G, Fairfield WP, Katznelson L, Pulaski K, Freda PU, Bonert V, et al. Cardiovascular risk factors in acromegaly before and after normalization of serum IGF-I levels with the GH antagonist pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(4):1692-9.
248. Meighs JB. Epidemiology of the metabolic syndrome 2002. *Am J Mang Care*. 2002 Sep; 8(11 suppl):S283-92.

ANEXO I-Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da FCM-UNICAMP

FACULDADE DE CIENCIAS
MEDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Hipopituitarismo e síndrome metabólica: estudo de fatores de risco cardio-vascular.

Pesquisador: Denise Engelbrecht Zantut Wittmann

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 13440413.8.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas - UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 531.167

Data da Relatoria: 14/02/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de recurso referente a emenda ao projeto original, a qual solicita apenas a inclusão de mais um pesquisador ao projeto, justificando que este participará da seleção e inclusão dos pacientes, em conjunto com os demais integrantes da equipe de pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:

Mantidos em relação ao projeto original.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Mantidos em relação ao projeto original.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Emenda devidamente encaminhada e justificada.

Recomendações:

--

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda aprovada.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

FACULDADE DE CIENCIAS
MEDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



Continuação do Parecer: 531.167

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

CAMPINAS, 17 de Fevereiro de 2014

Assinador por:
Fátima Aparecida Bottcher Luiz
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

**ANEXO II-Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para pacientes com
Pan-Hipopituitarismo**

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PESQUISAS EM SERES HUMANOS

Projeto:

**Síndrome metabólica em pacientes com Pan-hipopituitarismo:
caracterização clínico-laboratorial.**

Responsáveis pela pesquisa :

Aluno: Dr Alejandro Rosell Castillo

Prof. Dr. Heraldo Mendes Garmes

Profa. Dra. Denise Engelbrecht Zantut Wittmann

Eu,....., HC n°,
..... anos, portador do RG n°, residente à
....., n°, Bairro, cidade de
....., Estado de, telefone....., ou através
de....., anos, RG n°
....., residente à, n°,
Bairro, cidade de, Estado
....., telefone, grau de parentesco
....., responsável por mim, concordo em participar da realização deste
protocolo, observados os itens abaixo.

OBJETIVOS E JUSTIFICATIVA: Avaliar a frequência da síndrome metabólica, através de alterações dos níveis de gordura e açúcar no sangue e presença de gordura no fígado em pacientes portadores de hipopituitarismo sob cuidado ambulatorial. A presença dessa síndrome pode ajudar na identificação de causas que alterem os perfis glicêmico, lipídico e de substâncias que indicam pró-inflamatório mais pronunciado e conseqüentemente sob maior risco de apresentar complicações e/ou maior mortalidade futura.

PROCEDIMENTOS A SEREM REALIZADOS Não haverá alteração na rotina de seguimento ambulatorial nem do tratamento do paciente que participar do estudo. Além dos exames de rotina do nosso ambulatório, será colhida 1 amostra de cerca de 15 ml de sangue da veia periférica para as dosagens de glicemia de jejum e insulina basal (para cálculo do HOMA-IR), hemoglobina glicada, perfil lipídico e PCR. Será realizado exame ultrassonográfico de abdômen para a avaliação da presença de esteatose hepática não alcoólica. Serão mantidos o tratamento e atendimento médicos de rotina. Não haverá estoque de material biológico (do sangue colhido) para outro tipo de uso neste estudo ou em outros futuros.

ESCLARECIMENTOS A equipe responsável pela pesquisa estará sempre pronta e preparada para esclarecer quaisquer dúvidas dos pacientes nos assuntos relacionados à pesquisa e ao tratamento, e compromete-se a proporcionar informação atualizada sobre o assunto em estudo, ainda que esta possa afetar a vontade do indivíduo em continuar participando da pesquisa.

O **NÃO CONSENTIMENTO** em participar do estudo ou a desistência de participar da pesquisa a qualquer tempo, não irá alterar o atendimento da paciente no ambulatório. Todos os dados referentes ao indivíduo no estudo serão mantidos em sigilo e a identificação do paciente em estudo não será exposta em conclusões ou publicações posteriores.

Telefone da secretaria da Disciplina de Endocrinologia: (019)3521-7703

Telefone da secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa: (019)3521-8936

Campinas, de de

.....

.....

RESPONSÁVEL PELO ESTUDO

PACIENTE OU RESPONSÁVEL

ANEXO III-Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os indivíduos do grupo de controle

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PESQUISAS EM SERES HUMANOS

Projeto:

Síndrome metabólica em pacientes com Pan-hipopituitarismo: caracterização clínico-laboratorial.

Responsáveis pela pesquisa :

Aluno: Dr Alejandro Rosell Castillo

Prof. Dr. Heraldo Mendes Garmes

Profa. Dra. Denise Engelbrecht Zantut Wittmann

Eu,....., HC nº,
..... anos, portador do RG nº, residente à
....., nº, Bairro, cidade de
....., Estado de, telefone....., ou através
de....., anos, RG nº
....., residente à, nº,
Bairro, cidade de, Estado
....., telefone, grau de parentesco
....., responsável por mim, concordo em participar da realização deste
protocolo, observados os itens abaixo.

OBJETIVOS E JUSTIFICATIVA: Avaliar a frequência da síndrome metabólica, através de alterações dos níveis de gordura e açúcar no sangue e presença de gordura no fígado em pacientes portadores de hipopituitarismo sob cuidado ambulatorial. A presença dessa síndrome pode ajudar na identificação de causas que alterem os perfis glicêmico, lipídico e

de substâncias que indicam pró-inflamatório mais pronunciado e conseqüentemente sob maior risco de apresentar complicações e/ou maior mortalidade futura.

PROCEDIMENTOS A SEREM REALIZADOS Não haverá alteração na rotina de seguimento ambulatorial nem do tratamento do paciente que participar do estudo. Além dos exames de rotina do nosso ambulatório para descartar a presença do hipopituitarismo, será colhida 1 amostra de cerca de 15 ml de sangue da veia periférica para as dosagens de glicemia de jejum e insulina basal (para cálculo do HOMA-IR), hemoglobina glicada, perfil lipídico e PCR. Será realizado exame ultrassonográfico de abdômen para a avaliação da presença de esteatose hepática não alcoólica. Não haverá estoque de material biológico (do sangue colhido) para outro tipo de uso neste estudo ou em outros futuros.

ESCLARECIMENTOS A equipe responsável pela pesquisa estará sempre pronta e preparada para esclarecer quaisquer dúvidas dos pacientes nos assuntos relacionados à pesquisa e ao tratamento, e compromete-se a proporcionar informação atualizada sobre o assunto em estudo, ainda que esta possa afetar a vontade do indivíduo em continuar participando da pesquisa.

O **NÃO CONSENTIMENTO** em participar do estudo ou a desistência de participar da pesquisa a qualquer tempo, não irá alterar o atendimento futuro no HC-UNICAMP. Todos os dados referentes ao indivíduo no estudo serão mantidos em sigilo e a identificação do paciente em estudo não será exposta em conclusões ou publicações posteriores.

Telefone da secretaria da Disciplina de Endocrinologia: (019)3521-7703

Telefone da secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa: (019)3521-8936

Campinas,..... de de

.....

.....

RESPONSÁVEL PELO ESTUDO

PACIENTE OU RESPONSÁVEL

ANEXO IV-Protocolo de coleta de dados de pacientes com Pan-Hipopituitarismo

Nome..... HC.....

Sexo..... Idade..... Etnia..... Peso..... Altura.....
IMC..... Cintura.....Quadril.....

Comorbidades.....

Etiologia: tumor SNC () tumor da hipófise () Síndrome de Sheehan ()

Dosagens prévias ao tratamento: data...../...../.....

TSH..... LH..... FSH..... ACTH..... GH..... PRL.....

T4L cortisol..... IGF-1..... testo T testo L

Tratamento.....

Dosagens Sob o tratamento data...../...../.....

Glicemia..... HbGli..... insulina..... HOMA-IR

PCR..... .c-TOTAL.....HDL-c.....

LDL-c.....TG.....

Complicações associadas (S ou N):

.....

Observações relevantes

.....

.....

.....

ANEXO V-Protocolo de coleta de dados de indivíduos do grupo de controle

Nome..... HC.....

Sexo..... Idade..... Peso..... Altura.....

IMC..... Cintura.....Quadril.....

Comorbidades.....

Dosagens: data...../...../.....

TSH..... T4L cortisol..... IGF-1..... testo T

testo L

Glicemia..... HbGli..... insulina..... HOMA-IR

PCR.....c-TOTAL.....HDL-c.....

LDL-c..... TG.....

Observações relevantes

.....
.....
.....
.....

ANEXO VI-Protocolo de coleta de dados de pacientes com Pan-Hipopituitarismo

Nome..... HC.....

Sexo..... Idade..... Peso..... Altura..... IMC.....

Cintura.....Quadril.....

Comorbidades.....

US abdômen

ANEXO VII-Protocolo de coleta de dados de indivíduos do grupo de controle

Nome..... HC.....

Sexo..... Idade..... Etnia..... Peso..... Altura.....
IMC..... Cintura.....Quadril.....

Comorbidades.....

US abdômen