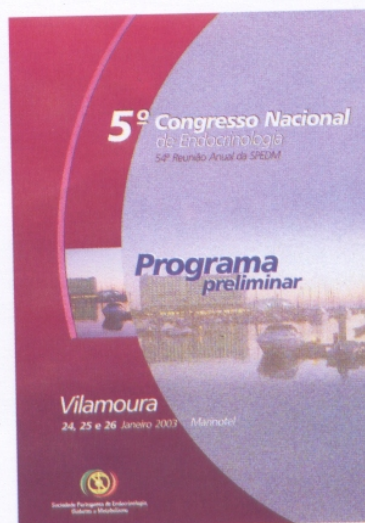


## ACTIVIDADE DO EIXO HIPÓFISE-SUPRARRENAL NA DIABETES MELLITUS TIPO 2

João Martin Martins, Sónia do Vale

Serviço de Endocrinologia, Hospital de Curry Cabral,  
Instituto de Bioquímica, Faculdade de Medicina de Lisboa



### INTRODUÇÃO

- Nas doenças crónicas verifica-se habitualmente a activação adaptativa do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HPA).
- Na Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) essa intervenção poderá condicionar a insulino-resistência, complicar o controlo metabólico e ter consequências negativas nos níveis tensionais e no desenvolvimento da doença macrovascular.
- Apesar disso a intervenção do eixo HPA não é considerada habitualmente na avaliação dos doentes com DM2.

### OBJECTIVOS

- O objectivo deste trabalho foi de avaliar de forma sistemática a actividade basal do eixo HPA doentes com DM2.
- Relacionar essa actividade com:
  - 1) Duração da doença
  - 2) Controlo metabólico
  - 3) Dislipidemia
  - 4) Níveis tensionais

- 5) Presença de complicações microvasculares
- 6) Presença de complicações macrovasculares.

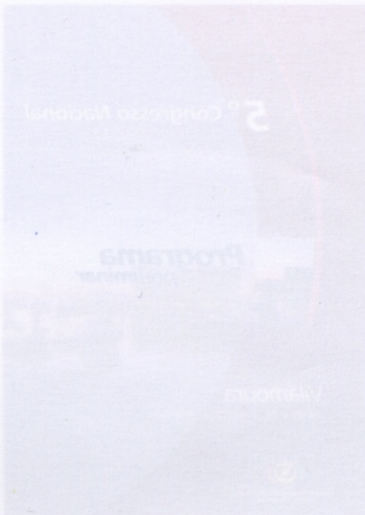
### DOENTES E MÉTODOS

- Foram estudados os últimos 100 doentes sucessivos com DM2 por nós assistidos na Consulta Externa de Endocrinologia.
- Em termos comparativos foram considerados os dados actuais de 300 doentes com Obesidade assistidos na Consulta Externa de Endocrinologia.

Foi utilizado o PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO clínica e laboratorial especificamente desenvolvido para esta patologia e em uso desde há 2 anos.

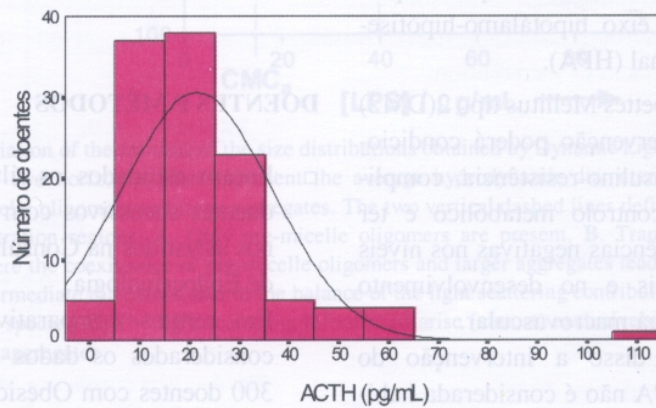
Foram considerados para este trabalho especificamente os seguintes PARÂMETROS CLÍNICOS:

- Sexo
- Idade
- Duração da doença
- IMC
- Relação AC

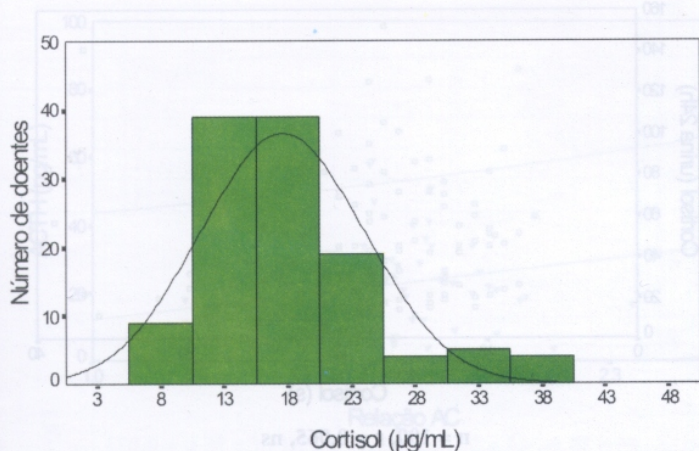


- Retinopatia
  - Nefropatia
  - Níveis tensionais
  - Cardiopatia Isquémica
  - HDLc
  - Ácido Úrico
  - ACTH e cortisol
  - Cortisol urina 24h
  - Renina e aldosterona
  - T3, T4 e TSH
  - Leptina
- Foram seleccionados os seguintes **PARÂMETROS ANALÍTICOS**
- Glicemia
  - Insulinemia
  - Peptido C sérico
  - Peptido C urina 24h
  - Colesterol
  - Triglicéridos
- Programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)
- Análise de correlação e regressão múltipla
  - Análise de variância factorial

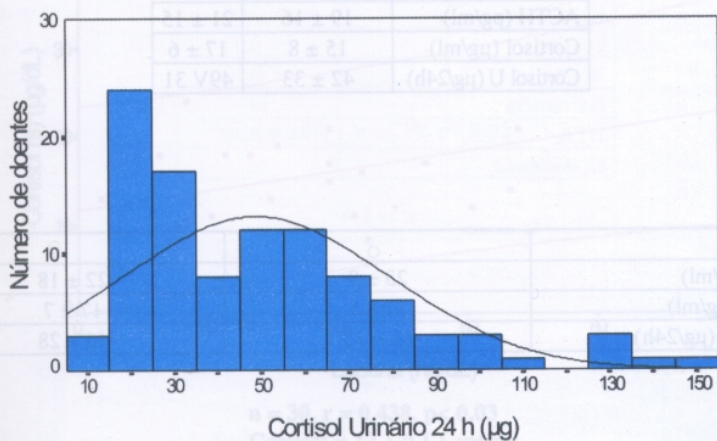
**RESULTADOS**



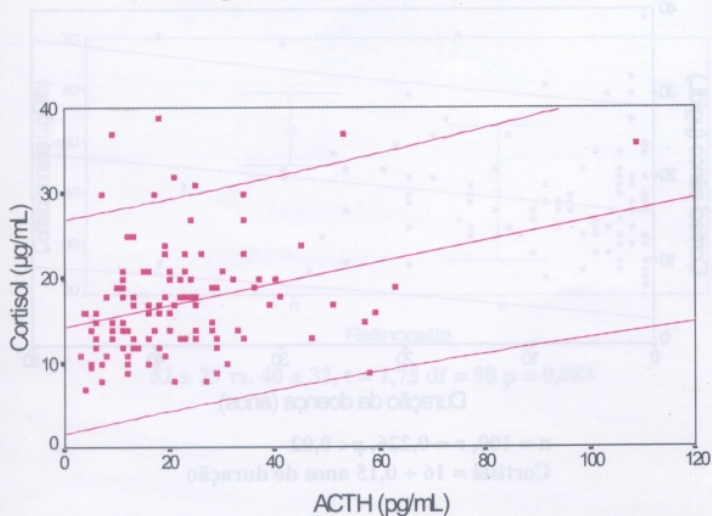
Kolmogorov – Smirnov Z = 1,552, p<0,02



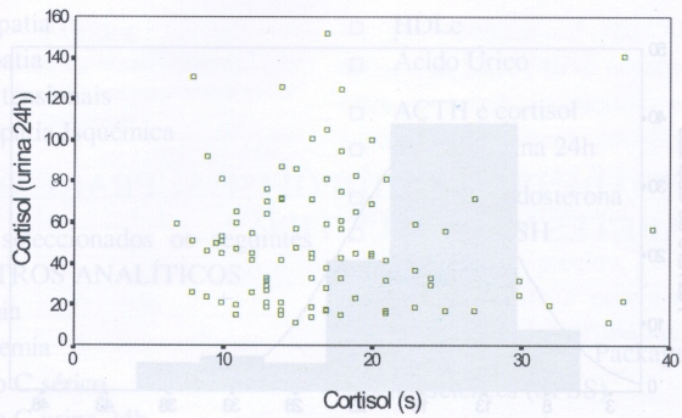
Kolmogorov - Smirnov  $Z = 1,361$ ,  $p < 0,05$



Kolmogorov - Smirnov  $Z = 1,270$ ,  $p < 0,08$



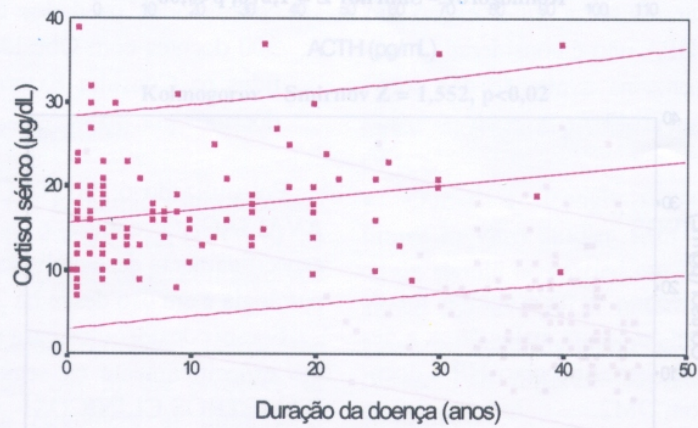
$n = 100$ ,  $r = 0,294$ ,  $p < 0,005$   
 $\text{Cortisol} = 14 + 0,1 \text{ ACTH}$



n = 100, r = 0,065, ns

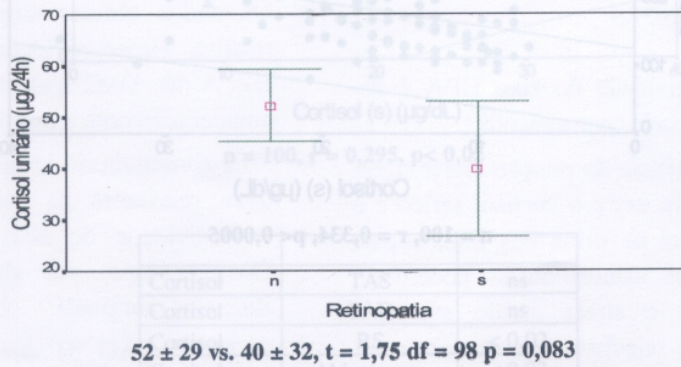
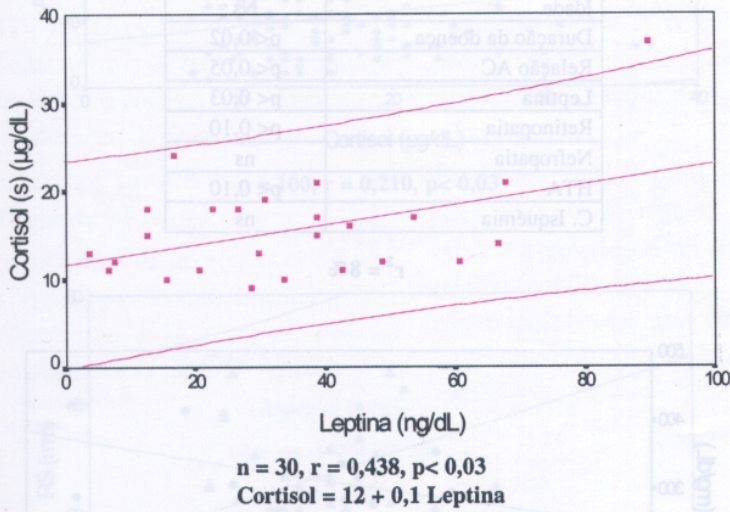
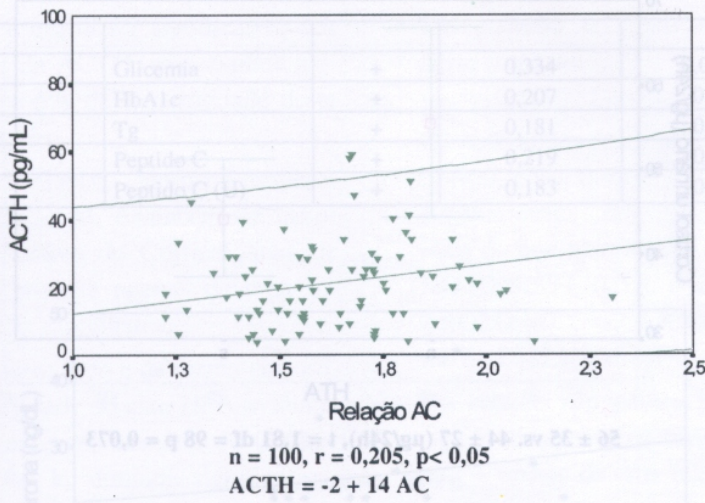
	OBESIDADE	DM2
ACTH (pg/ml)	19 ± 16	21 ± 15
Cortisol (µg/ml)	15 ± 8	17 ± 6
Cortisol U (µg/24h)	42 ± 33	49V 31

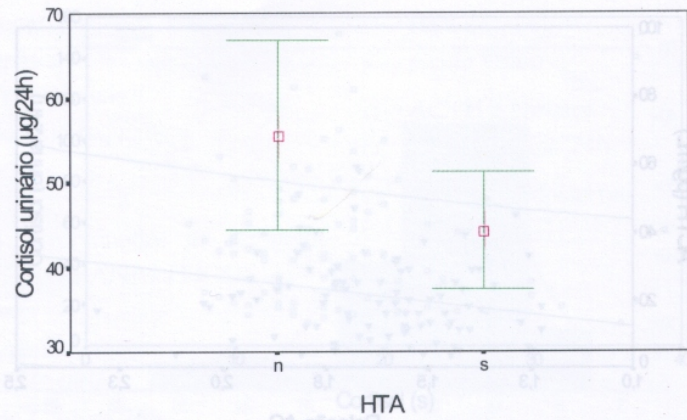
	♂	♀
ACTH (pg/ml)	23 ± 9	22 ± 18
Cortisol (µg/ml)	17 ± 5	17 ± 7
Cortisol U (µg/24h)	58 ± 35	46 ± 28



n = 100, r = 0,226, p < 0,02

Cortisol = 16 + 0,15 anos de duração

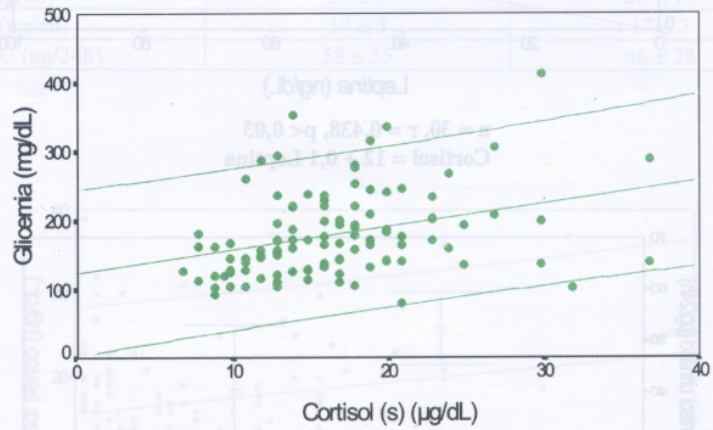




56 ± 35 vs. 44 ± 27 (µg/24h), t = 1,81 df = 98 p = 0,073

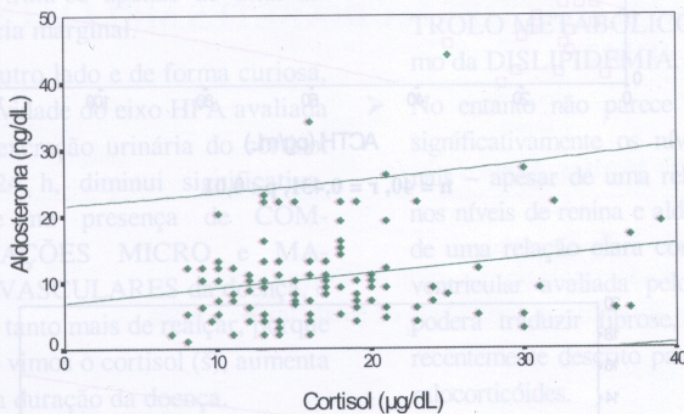
Sexo	Ns
Idade	Ns
Duração da doença	p < 0,02
Relação AC	p < 0,05
Leptina	p < 0,03
Retinopatia	p < 0,10
Nefropatia	ns
HTA	p < 0,10
C. Isquémia	ns

r<sup>2</sup> = 8%

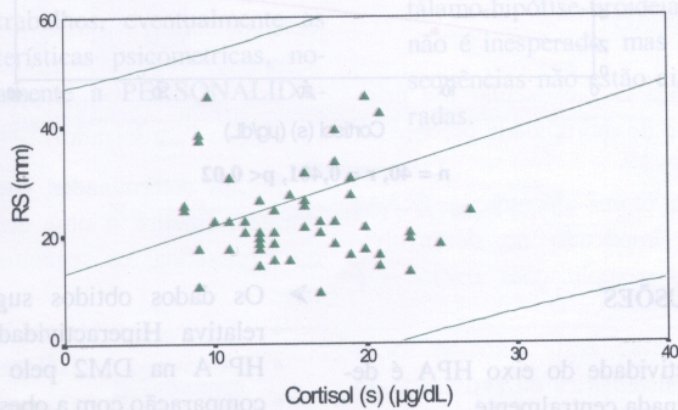


n = 100, r = 0,334, p < 0,0005

Cortisol	Glicemia	+	0,334	0,0005
Cortisol	HbA1c	+	0,207	0,05
Cortisol	Tg	+	0,181	0,05
Cortisol	Peptido C	+	0,219	0,05
Cortisol	Peptido C (U)	+	0,183	0,05

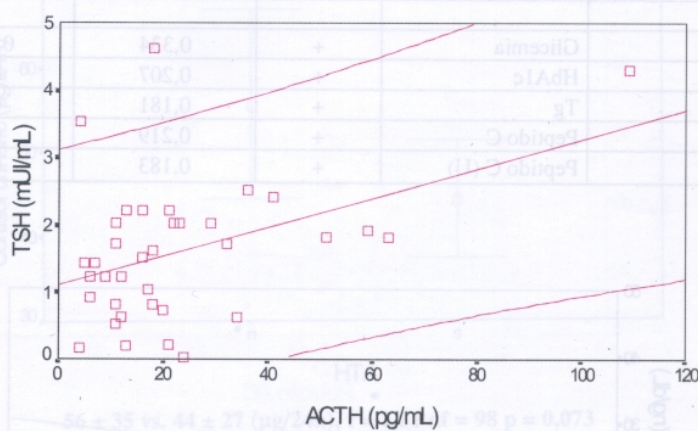


n = 100, r = 0,210, p < 0,03

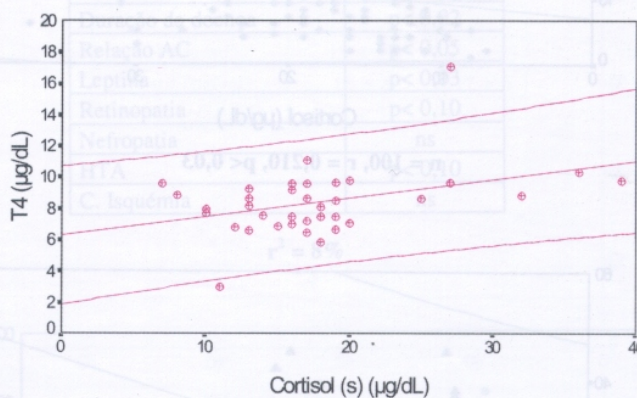


n = 100, r = 0,295, p < 0,02

Cortisol	TAS	ns
Cortisol	TAD	ns
Cortisol	RS	< 0,02
Cortisol	Aldosterona	< 0,03



n = 40, r = 0,431, p < 0,01



n = 40, r = 0,401, p < 0,02

**CONCLUSÕES**

- A actividade do eixo HPA é determinada centralmente.
- A ausência de relação linear significativa entre o cortisol sérico e o cortisol na urina das 24h, sugere que os valores basais podem reflectir o stress agudo eventualmente relacionado com a expectativa da punção.
- A actividade do eixo HPA apresenta uma distribuição não normal na DM2 o que sugere a intervenção de um limitado de factores relevantes.
- Os dados obtidos sugerem uma relativa Hiperactividade do eixo HP A na DM2 pelo menos em comparação com a obesidade.
- Não conseguimos identificar factores relevantes da variabilidade da actividade do eixo HPA na DM2, excepto por algumas influências marginais.
- A DURAÇÃO da doença, independentemente da idade é um factor significativo dos níveis do cortisol (s) mas explica apenas 5% da variabilidade deste parâmetro.
- Também a RELAÇÃO AC, independentemente do grau de obesi-

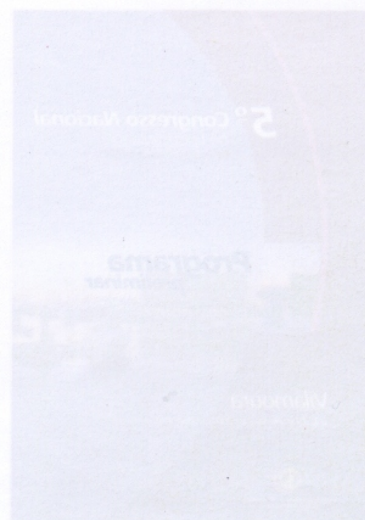


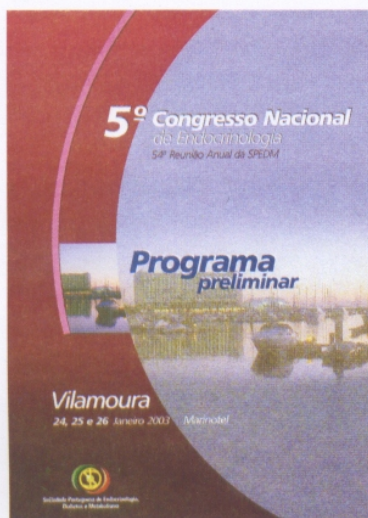
dade é um factor significativo dos níveis da ACTH, mas explica menos de 5% da variabilidade deste parâmetro.

- A LEPTINA, independentemente da relação AC é também um factor significativo do Cortisol, mas de novo trata-se apenas de uma influência marginal.
- Por outro lado e de forma curiosa, a actividade do eixo HPA avaliada pela excreção urinária do cortisol nas 24 h, diminui significativamente na presença de COMPLICAÇÕES MICRO e MACROVASCULARES da doença, o que é tanto mais de realçar, porque como vimos o cortisol (s), aumenta com a duração da doença.
- Nenhum dos factores anteriores é particularmente relevante.
- Pensamos que de acordo com outros trabalhos, eventualmente as características psicometricas, nomeadamente a PERSONALIDA-

DE poderão ser mais relevantes neste contexto.

- Na DM2, a actividade do eixo HPA, avaliada pelos níveis do cortisol(s), é um factor significativo e eventualmente relevante, isto é mais do que marginal da INSULINO-RESISTENCIA e do CONTROLO METABÓLICO, bem como da DISLIPIDEMIA.
- No entanto não parece influenciar significativamente os níveis tensionais – apesar de uma relação clara nos níveis de renina e aldosterona, e de uma relação clara com a massa ventricular avaliada pelo RS, que poderá traduzir fibrose, um efeito recentemente descrito para os mineralocorticóides.
- Finalmente existe um arelação clara entre a actividade do eixo HPA e a actividade do eixo hipotálamo-hipófise-tiroideia, o que não é inesperado, mas cujas consequências não estão ainda exploradas.





## ACTIVIDADE DO EIXO RENINA-ALDOSTERONA (RA) EM RELAÇÃO COM A PRESENÇA DE COMPLICAÇÕES NA DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM2)

João Martin Martins, Sónia do Vale

Serviço de Endocrinologia, Hospital de Curry Cabral  
Instituto de Bioquímica, Faculdade de Medicina de Lisboa

### INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade precoce na DM2.

O eixo renina-aldosterona (RAA) tem sido implicado no desenvolvimento das complicações micro – e macrovasculares.

O objectivo deste trabalho foi a avaliação sistemática da actividade do eixo renina-aldosterona (RA) em doentes com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), de forma a:

- Caracterizar a actividade do eixo RA na DM2
- Explorar a relação com a presença de complicações micro – e macrovasculares.

### DOENTES E MÉTODOS

Foram estudados 100 doentes su-

cessivos com DM2 assistidos na Consulta Externa de Endocrinologia.

Foi utilizado um Protocolo de Avaliação Padronizado.

Foram determinados em todos os doentes, sujeitos a uma dieta normo- ou hipossalina, os seguintes parâmetros:

- Renina basal (sentado)
- Aldosterona basal (sentado)
- Aldosterona na urina de 24

Idade, sexo, duração da doença  
IMC, AC, TAS, TAD

Terapêutica anti-diabética, Terapêutica anti-bipertensiva

Glicemia, insulinemia, peptido C sérico

Hemoglobina glicada (HbA1c)

Microalbuminúria

Retinopatia

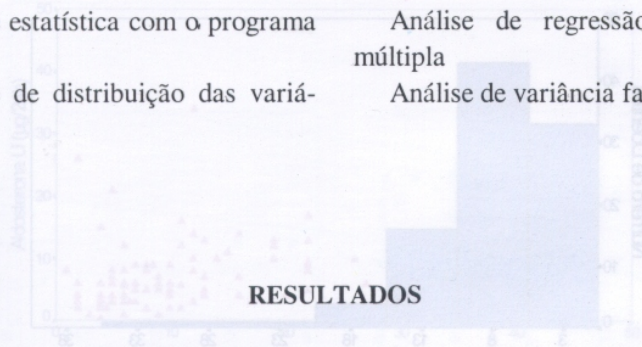
Hipertrofia Ventricular Esquerda

Cardiopatia Isquémica

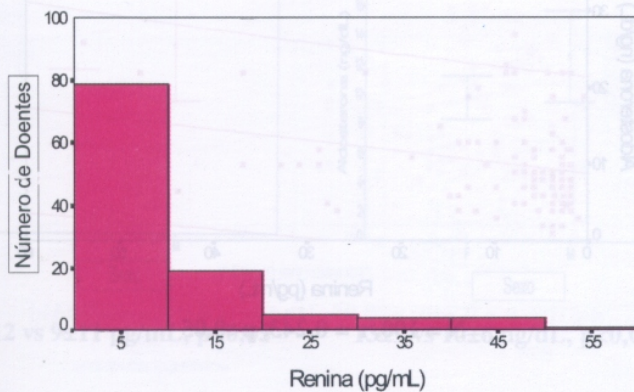
Doença Vascular Periférica.

Análise estatística com o programa SPSS  
 Análise de distribuição das variáveis

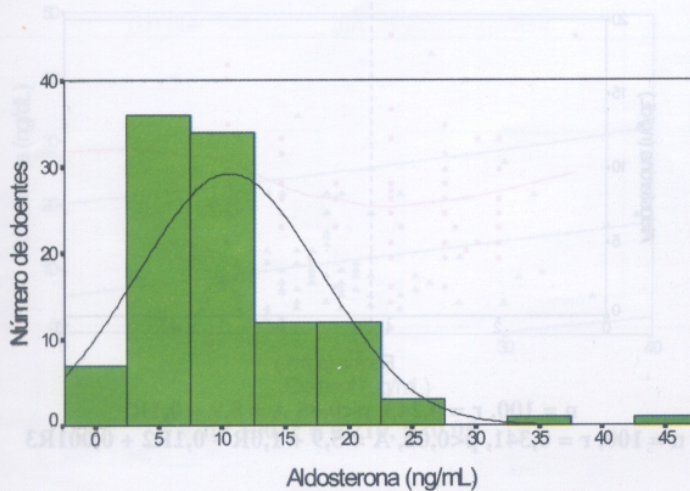
Análise de regressão simples e múltipla  
 Análise de variância factorial.



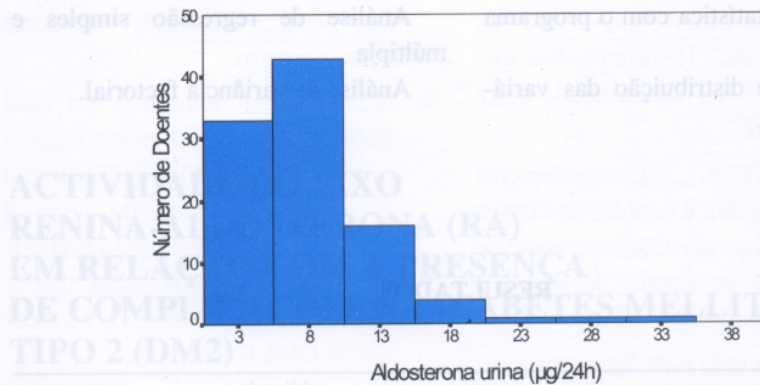
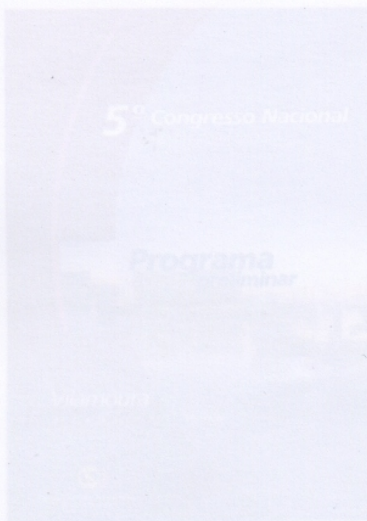
	n	média±dp	range
Renina (<60 pg/ml)	100	10±11	1-54
Aldosterona (<30 ng/dl)	100	11±7	1-44
Aldosterona U (6-44 µg/d)	99	7±5	0-34



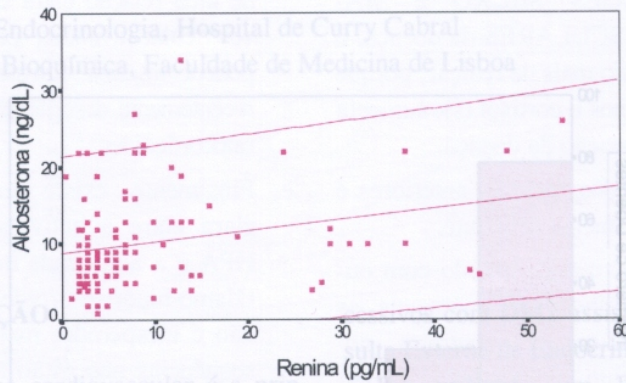
Kolmogorov - Smirnov Z = 2,706, p<0,001



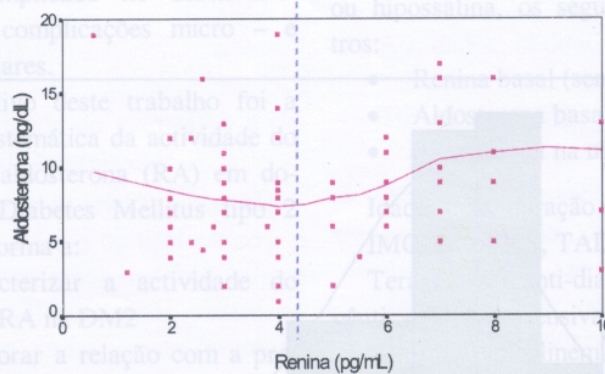
Kolmogorov - Smirnov Z = 1,603, p<0,02



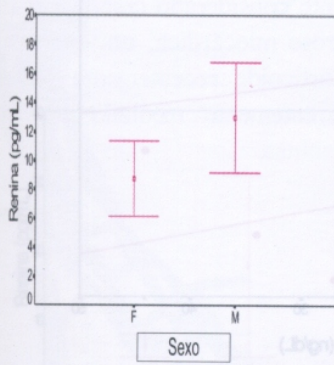
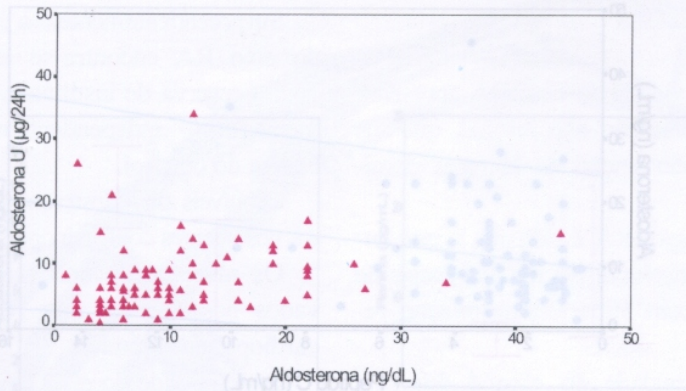
Kolmogorov - Smirnov  $Z = 1,438, p < 0,05$



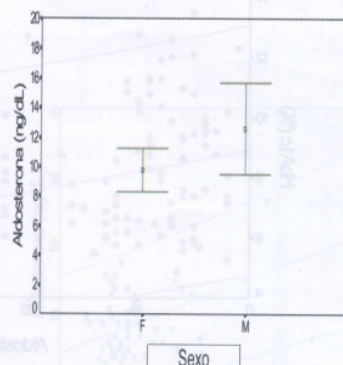
$N = 100, r = 0,243, p < 0,05$



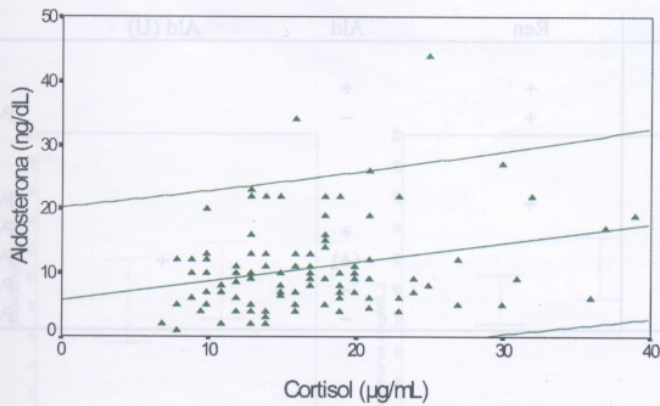
$n = 100, r = 0,243, p < 0,05, A = 8,9 + 0,1R$   
 $n = 100, r = 0,341, p < 0,01, A = 5,9 + 1,0R - 0,1R^2 + 0,001R^3$



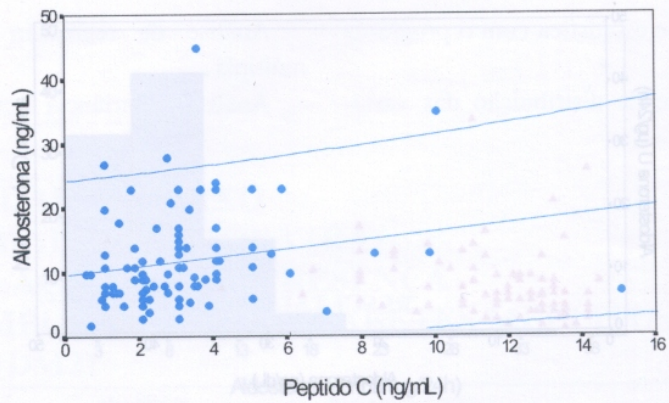
13±12 vs 9±11 pg/mL, p<0,05



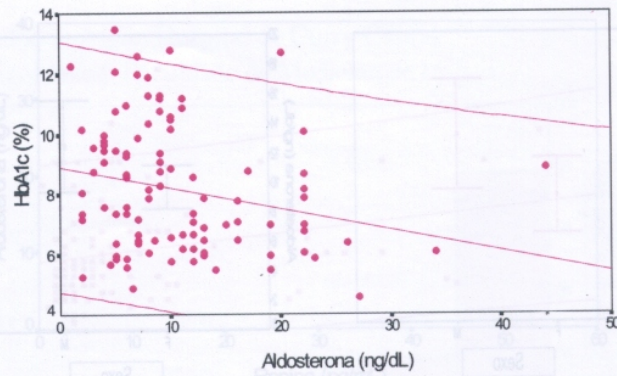
13±9 vs 10±6 ng/dL, p<0,05



n = 100, r = 0,210, p<0,05

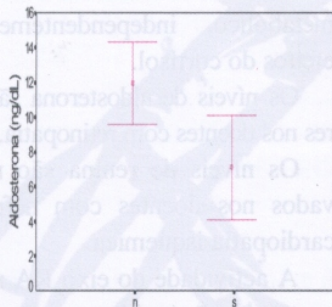


n= 100, r = 0,193, p<0,05



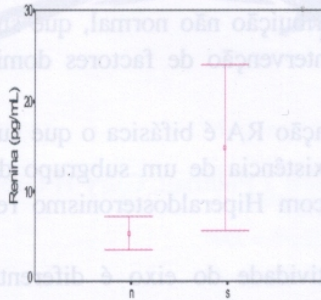
n= 100, r = 0,240, p<0,05, HbA1c = 8,916 - 0,070Ald

	Ren	Ald	Ald (U)	p
Idade				ns
Sexo M	+	+		
Duração	+	-		P<0,05
IMC				ns
AC				ns
ACTH	+			P<0,05
Cortisol		+		P<0,05
Peptido C		(+)	+	P<0,05
Glicose		-		P<0,05
HbA1c		-		P<0,05



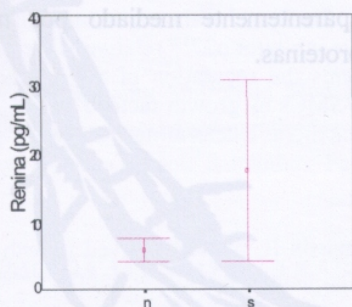
Retinopatia Diabética

12±8 vs 7±4 ng/dL, p<0,05



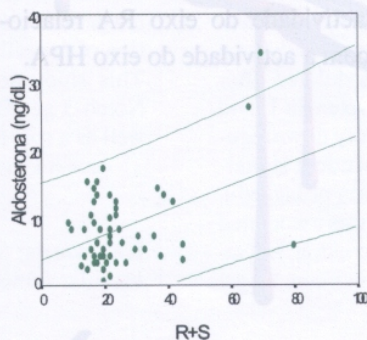
Nefropatia Diabética

5±5 vs 15±16 pg/mL, p<0,005

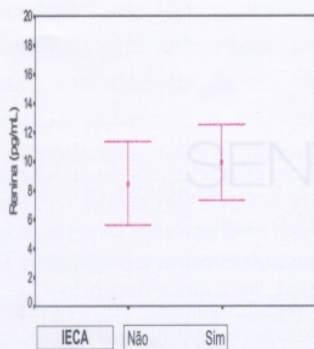


Cardiopatia Isquemica

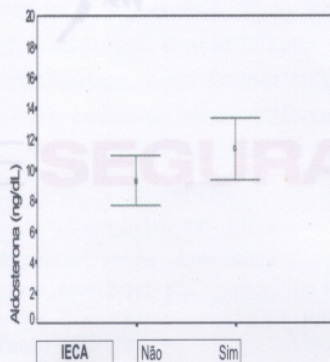
5±5 vs 17±19, p<0,05



n = 60, r = 0,428, p<0,001



ns



ns

**CONCLUSÕES**

A actividade do eixo RA apresenta uma distribuição não normal, que sugere a intervenção de factores dominantes.

A relação RA é bifásica o que sugere a existência de um subgrupo de doentes com Hiperaldosteronismo relativo.

A actividade do eixo é diferente nos dois sexos, com valores mais elevados de Renina e Aldosterona no sexo masculino.

Ao longo da evolução da DM2, parece assistir-se ao aumento progressivo da renina com diminuição progressiva da aldosterona.

A actividade do eixo RA relaciona-se com a actividade do eixo HPA.

Surpreendentemente, a actividade do eixo RA encontra-se em relação com a reserva de insulina e o controlo metabólico, independentemente dos efeitos do cortisol.

Os níveis de aldosterona são inferiores nos doentes com retinopatia.

Os níveis de renina são mais elevados nos doentes com nefropatia e cardiopatia isquémica.

A actividade do eixo RA não apresenta relação evidente com os níveis tensionais.

No entanto a aldosterona relaciona-se com o parâmetro RS, actualmente considerado como indicativo de fibrose miocárdica, um efeito mineralocorticoide recentemente descrito, e aparentemente mediado por metaloproteínas.

