



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

GRAYCE ELLEN DA CRUZ PAIVA LIMA

CARACTERÍSTICAS ULTRASSONOGRÁFICAS, FUNCIONAIS E DE
AUTOIMUNIDADE TIREOIDEANA EM PACIENTES COM LIPODISTROFIA
GENERALIZADA CONGÊNITA

FORTALEZA

2018

GRAYCE ELLEN DA CRUZ PAIVA LIMA

**CARACTERÍSTICAS ULTRASSONOGRÁFICAS, FUNCIONAIS E DE
AUTOIMUNIDADE TIREOIDEANA EM PACIENTES COM LIPODISTROFIA
GENERALIZADA CONGÊNITA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde pública da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde Pública. Área de concentração: Saúde Pública.

Orientador: Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior.

FORTALEZA

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- L1c LIMA, GRAYCE ELLEN DA CRUZ PAIVA.
CARACTERÍSTICAS ULTRASSONOGRÁFICAS, FUNCIONAIS E DE
AUTOIMUNIDADE TIREOIDEANA EM PACIENTES COM LIPODISTROFIA
GENERALIZADA CONGÊNITA / GRAYCE ELLEN DA CRUZ PAIVA LIMA. –
2018.
109 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina,
Programa de Pós- graduação em Saúde Coletiva, Fortaleza, 2018.
Orientação: Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior..
1. Lipodistrofia Generalizada Congênita. 2. Resistência à insulina . 3. Tireoide.. I. Título.
-

GRAYCE ELLEN DA CRUZ PAIVA LIMA

**ALTA PREVALÊNCIA DE ANORMALIDADES TIREOIDEANAS EM
PACIENTES COM LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGÊNITA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde pública da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde Pública. Área de concentração: Saúde Pública.

Orientador: Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior.

Aprovada em: 22/09/2018.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Manoel Ricardo Alves Martins
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Ana Karina de Melo Bezerra Sodré
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

A Deus.

À minha família, em especial meu marido
e meus filhos.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior, pela excelente orientação
Obrigada pelo incentivo e compreensão.

Aos professores participantes da banca examinadora Ana Karina de Melo Bezerra Sodré e Manoel Ricardo Alves Martins pelo tempo, pelas valiosas colaborações e sugestões.

À Dra. Virginia Fernandes, querida amiga, obrigada pelo carinho e orientações que me foram dispensados.

À Dra. Clarisse, querida amiga, que sempre esteve disponível para dúvidas e orientações.

Às Dras. Ana Paula Montenegro, Catarina Brasil, Annelise Carvalho sempre presentes e com orientações pertinentes.

Ao Dr. Lindenberg Aguiar, pela disponibilidade e valiosa contribuição com este trabalho.

Ao Laboratório de análises clínicas e toxicológicas doutor Eurico Litton P. de Freitas, em especial ao farmacêutico Jânio.

À querida doutoranda Lívia Batista que sempre esteve ao meu lado e me apoiou durante várias noites de estudo.

Aos colegas de mestrado, Natasha Albuquerque, Natália, Carla Pequeno, Cristiane Liberato, Lia Lousada, Milena Souza, pelas reflexões, críticas e sugestões recebidas.

Aos queridos amigos que sempre estiveram ao meu lado, Maria Helane Gurgel, Ana Paula Abreu, Ana Paula Montenegro, Gretna Maia, Adriana Rolim, Harlany Queiroga, Lara Martins, Alliny Moraes, Carla Gomes, Karenine Nogueira, Laura Girão, Lauro Perdigão,

À Dra. Lívia Batista, exemplo de residente e profissional, pelo seu envolvimento singular e disponibilidade.

Ao Acadêmico Frederico Furtado, por sua disponibilidade e auxílio nos quesitos de tecnologia.

À Unidade de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), pelo apoio a pesquisa clínica e acadêmica, Antônio Brazil, Marcus Aurélio Costa, Andrezza, Samilla Ferreira e Tanilla Aguiar

Aos queridos Hemison Magalhães e Dominik secretários da Pós-Graduação em Saúde Pública, pelo exemplo de profissionalismo, disponibilidade em ajudar e constante apoio.

À minha querida família, meu marido Romulo, meus filhos: Carlos Eduardo, Leonardo e Giovana, meu pai Eugênio e Valérya, meus irmãos Lívia e Carlos Neto, meu cunhado Victor, meu sobrinho João Victor, meus avós e minha tia-madrinha Josenice.

Aos pacientes, pelo tempo concedido nas entrevistas e permissão para avaliação.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Um dos grandes problemas de saúde pública é o alarmante índice de prevalência de resistência à insulina (RI) observado atualmente. Esse distúrbio, em geral, vem associado a um conjunto de anormalidades secundárias e a tireoide parece ser um dos órgãos que pode ser acometido por essa desordem. A RI precoce e severa é uma das principais características da Lipodistrofia Generalizada Congênita (LGC), caracterizada por ausência de tecido adiposo subcutâneo. Não existem estudos sobre a glândula tireoide nos portadores desta síndrome e a avaliação destes pode permitir uma correlação entre estes dois distúrbios, na ausência de obesidade. **OBJETIVOS:** Avaliar a prevalência de anormalidades na função e na ultrassonografia da glândula tireoide de pacientes com LGC. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo transversal realizado nos ambulatórios de Endocrinologia e Metabologia e de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Universitário Walter Cantídio. Foram incluídos os pacientes com diagnóstico clínico de LGC. Os critérios de exclusão foram história exposição de material de contraste iodado nos seis meses anteriores, irradiação ou cirurgia de pescoço, gravidez e lactância. Os pacientes foram submetidos a entrevista médica, exame físico, ultrassonografia de tireoide e coleta de amostras sanguíneas em jejum para dosagem de glicose, leptina, insulina basal, colesterol total, colesterol HDL, triglicerídeos, hormônio tireoestimulante (TSH), tiroxina livre (T4l), triiodotironina total (T3), anticorpos antitireoperoxidase (ATPO) e anti-titreoglobulina (ATG). O HOMA-IR e o colesterol LDL foram calculados. Foram utilizados o teste exato de Fisher, Mann-Whitney, correlação de Spearman, Programa: stata 13. Significante $p < 0,05$. As variáveis quantitativas contínuas foram descritas em mediana (mínimo e máximo); e as qualitativas, através de proporções. **RESULTADOS:** Foram incluídos 23 pacientes com diagnóstico de LGC, mediana de idade foi de 13,3 anos (3,6 a 38,7), sendo 15 (65%) menores de 19 anos. Em relação ao sexo, 14/23 (60,8%) eram mulheres. Quatorze (60,8%) pacientes tinham diagnóstico de diabetes mellitus. O desvio padrão (DP) do índice de massa corporal (IMC) nas crianças e adolescentes foi 1 (0,11 - 1,59) e o IMC dos adultos foi 22,2 Kg/m² (19,3 - 25). Todos os pacientes apresentaram leptina e HDL-colesterol baixos, 78,2% (18/23) hipertrigliceridemia. A prevalência de disfunção hormonal foi de 17,4% (4/23), sendo: hipotireoidismo subclínico (1/23) e clínico (1/23), hipertireoidismo subclínico (1/23) e clínico (1/23). O TSH foi 1,27 uIU/mL (0,48 - 6,71), o T4l, 1,06 ng/dL (0,82 - 1,92) e o T3, 1,27 ng/dL (0,69 - 1,76). O ATPO estava positivo em 4% (1/23) e o ATG em 17,3% (4/23). Houve correlação negativa entre HOMA-IR e T4l (rô de Spearman 0,036). O volume tireoideana foi 4,3 cm³ (1,04 - 60,4) e esteve elevado em 19% dos pacientes. Nódulos estavam presentes em 33% e 33% apresentavam heterogenicidade do parênquima tireoideano. Houve correlação positiva entre HOMA-IR e volume (rô de Spearman 0,035). Foi diagnosticado um caso de carcinoma de tireoide em uma menina de 8 anos. **CONCLUSÃO:** A prevalência de anormalidades na função e na ultrassonografia da glândula tireoide foi mais elevada do que as encontradas nos dados populacionais, especialmente em uma população tão jovem. A RI se correlacionou positivamente com o volume da tireoide e negativamente com os níveis de T4l. Neste estudo não foi possível observar relação entre RI e autoimunidade. Estes dados reforçam a hipótese de que a função e a estrutura tireoideana possam sofrer influência direta dos altos níveis de insulina presentes na LGC.

Palavras-chave: Lipodistrofia Generalizada Congênita. Resistência à insulina. Tireoide.

ABSTRACT

INTRODUCTION: High prevalence of insulin resistance (IR) is a public health problem. It is usually related to secondary abnormalities and thyroid appears to be affected by IR. Early and severe IR is a characteristic of Congenital Generalized Lipodystrophy (CGL), characterized by the near to total absence of subcutaneous adipose tissue. There are no studies about thyroid in CGL. The evaluation of these patients may allow a correlation between these two disorders, without obesity. **OBJECTIVES:** To describe thyroid structure and function in patients with CGL. **METHODS:** The study was performed in the outpatient clinics of Endocrinology and Metabology and Pediatric Endocrinology of Hospital Universitário Walter Cantídio. All patients with clinical diagnosis of LGG were included. The exclusion criteria were history exposure of iodinated contrast material in the previous six months, irradiation or neck surgery, pregnancy and nursing. The patients were submitted to a medical interview, physical examination, thyroid ultrasonography and collection of fasting blood samples for assay of glucose, leptin, basal insulin, total cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (fT4), triiodothyronine (T3), antithyroperoxidase (ATPO) and anti-titreoglobulin (ATG) antibodies. HOMA-IR and LDL cholesterol were calculated. Fisher's exact test was used, Mann-Whitney, Spearman correlation, Program: stata 13. Significant $p < 0.05$. Continuous quantitative variables were described in median (minimum and maximum); and qualitative, by proportions. **RESULTS:** Twenty-three patients with a diagnosis of LGG were included, median age was 13.3 years (3.6 to 38.7), 15 (65%) were younger than 19 years. In relation to sex, 14/23 (60.8%) were women. Fourteen (60.8%) patients had a diagnosis of diabetes mellitus. All presented phenotypic characteristics of CGL. The standard deviation (SD) of body mass index (BMI) in children and adolescents was 1 (0.11 - 1.59) and adult BMI was 22.2 kg / m² (19.3 - 25). All patients had low leptin and HDL cholesterol, 78,2% (18/23) hypertriglyceridemia (316.55-1052mg / dL). The prevalence of hormonal dysfunction was 17.4% (4/23), and subclinical (1/23) and clinical hypothyroidism (1/23), subclinical (1/23) and clinical hyperthyroidism (1 / 23). TSH was 1.27 uUI / mL (0.48 - 6.71), fT4, 1.06 ng / dL (0.82 - 1.92) and T3, 1.27 ng / dL (0, 69 - 1.76). The ATPO was positive in 4% (1/23) and the ATG in 17.3% (4/23). There was a negative correlation between HOMA-IR and fT4 (Spearman's r 0.036). The thyroid volume was 4.3 cm³ (1.04 - 60.4), it was altered in 19% of the patients, 33% had nodules and another 33%, parenchyma heterogenicity. There was a positive correlation between HOMA-IR and volume (Spearman's r 0.035). A case of thyroid carcinoma was diagnosed in an 8 years-old girl. **CONCLUSION:** The prevalence of abnormalities in thyroid structure and function was higher than in population data, especially in a young population. IR correlated positively with thyroid volume and negatively with T4I levels. This study did not show correlation between IR and autoimmunity. These data support that thyroid may be directly influenced by the high levels of insulin present in CGL.

Keywords: Congenital Generalized Lipodystrophy. Insulin resistance. Thyroid.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Características clínicas de uma paciente com diagnóstico de lipodistrofia congênita generalizada.	19
Figura 2 –	Formação de gotículas lipídicas em adipócitos	21
Figura 3 –	Representação esquemática do tecido adiposo como um órgão endócrino	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Descrição dos subtipos de Lipodistrofia Generalizada Congênita	21
Tabela 2 –	Dados sócio demográficos e caracterização clínica dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita (n=23)	47
Tabela 3 -	Resumo das características clínicas e moleculares dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita, Fortaleza – CE, 2017 (n=23).	47
Tabela 4 -	Descrição dos parâmetros laboratoriais dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita, Fortaleza – CE, 2017 (n=23).	49
Tabela 5 -	Descrição da função e dos marcadores de autoimunidade tireoideanos nos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita, Fortaleza – CE, 2017 (n=21)	50
Tabela 6-	Descrição das características ultrassonográficas da tireoide em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita, Fortaleza – CE, 2017 (n=21)	51
Tabela 7 -	Descrição dos parâmetros laboratoriais dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita conforme a idade, Fortaleza – CE, 2017 (n=23)	52
Tabela 8 -	Descrição da função e dos marcadores de autoimunidade tireoideana nos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita, conforme idade, Fortaleza – CE, 2017 (n=21)	53
Tabela 9 -	Descrição das características ultrassonográficas da tireoide em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita conforme idade, Fortaleza – CE, 2017 (n=23)	53
Tabela 10 -	Descrição dos parâmetros laboratoriais dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita conforme o sexo, Fortaleza – CE, 2017 (n=23)	54
Tabela 11 -	Descrição da função e dos marcadores de autoimunidade tireoideana nos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita, conforme sexo, Fortaleza – CE, 2017	55
Tabela 12-	Descrição das características ultrassonográficas da tireoide em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita conforme o sexo, Fortaleza – CE, 2017 (n=23)	56
Tabela 13-	Descrição dos parâmetros laboratoriais dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita conforme a presença de Diabetes mellitus, Fortaleza – CE, 2017	56

Tabela 14 -	Descrição da função e dos marcadores de autoimunidade tireoideana nos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita conforme a presença de Diabetes Mellitus Fortaleza – CE, 2017 (n=21)	57
Tabela 15-	Descrição das características ultrassonográficas da tireoide em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita conforme a presença de Diabetes, Fortaleza – CE, 2017 (n=23)	58
Tabela 16-	Descrição dos parâmetros laboratoriais dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita conforme o genótipo, Fortaleza – CE, 2017 (n=10)	59
Tabela 17-	Descrição da função e dos marcadores de autoimunidade tireoideana nos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita conforme o tipo de mutação presente, Fortaleza – CE, 2017 (n=8)	59
Tabela 18-	Descrição das características ultrassonográficas da tireoide em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita conforme o tipo de mutação presente, Fortaleza – CE, 2017 (n=10)	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGL	Ácidos Graxos Livres
AGPAT2	1-Acylglycerol-3-Phosphate O-Acyltransferase 2
ARC	Núcleo arqueado
CDT	Carcinoma Diferenciado Da Tireóide
CPT	Carcinoma Papilifero De Tireoide
CT	Colesterol Total
D2	desiodinase tipo 2
DM	Diabetes Mellitus
DP	Desvio Padrão
GLUT-4	Transportador de glicose tipo-4
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HOMA-IR	Modelo de avaliação da homeostasia – Resistência à Insulina
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídeo
IGF-1	Fator de Crescimento Tipo Insulina tipo 1
IL-6	Interleucina 6
IL-12	Interleucina 12
IMC	Índice de Massa Corporal
IRS-1	Substratos do receptor da insulina tipo-1
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LGC	Lipodistrofia Generalizada Congênita
Lep-R	Receptores de leptina
PA	Pressão Arterial
PAAF	Punção Aspirativa Com Agulha Fina
POMC	Pró-opiomelanocortin
PVN	Núcleo paraventricular do hipotálamo
RI	Resistência à Insulina
SOP	Síndrome dos Ovários Policísticos
TNF- α	Fator de necrose tumoral-alfa
TRH	Thyrotropin-Releasing Hormone
VR	Valor de referência

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
1.1. Lipodistrofia Generalizada Congênita	18
1.1.1 <i>Manifestações clínicas gerais e laboratoriais</i>	19
1.1.1.1 <i>Características moleculares e manifestações clínicas peculiares a cada subtipo</i>	21
1.1.1.2 <i>Lipodistrofia generalizada congênita e resistência à insulina</i>	24
1.2 Inter-relações tireoide, tecido adiposo e resistência insulínica.....	26
1.2.1 <i>A leptina</i>	26
1.2.2 <i>Adiponectina</i>	29
1.2.3 <i>Inter-relações entre função tireoideana e tecido adiposo</i>	30
1.2.4 <i>Leptina e sistema imune</i>	32
1.2.5 <i>Resistência à insulina e alterações tireoideanas</i>	34
2. JUSTIFICATIVA	37
3. OBJETIVOS	38
3.1 Objetivo Geral.....	38
3.2 Objetivos Específicos.....	38
4. MÉTODOS	39
4.1 Tipo de Estudo	39
4.2 Local do Estudo	39
4.3 Período de estudo.....	39
4.4 Sujeitos da Pesquisa	39
4.4.1 <i>Crêterios de elegibilidade</i>	39
4.5 Coleta de Dados	40
4.5.1 <i>Avaliação clínic</i> a	40
4.5.2 <i>Ectoscopia</i>	41
4.5.3 <i>Avaliação antropométrica</i>	41
4.5.4 <i>Avaliação da pressão arterial</i>	42
4.5.5 <i>Diagnóstico de Diabetes Mellitus</i>	42
4.6 Medidas laboratoriais	43
4.6.1 <i>Processamento e armazenamento inicial das amostras</i>	43
4.6.2 <i>Métodos laboratoriais</i>	43
4.6.3 <i>Modelo de Avaliação da Homeostase (HOMA)</i>	44
4.6.4 <i>Estudo molecular</i>	45
4.6.5 <i>Ultrassonografia de tireoide</i>	45
4.7 Análise estatística	46
4.8 Aspectos éticos da pesquisa	46
4.9 Conflitos de Interesse.....	46
5 . RESULTADOS	47
5.1 Descrição da casuística	47
5.2 Descrição dos parâmetros bioquímico-hormonais e ultrassonografia da tireoide nos pacientes com LGC.....	50

5.3 Avaliação bioquímico, hormonal e estrutural dos pacientes com LGC, conforme a idade	53
5.4 Avaliação bioquímico, hormonal e estrutural dos pacientes com LGC, conforme o sexo	55
5.5 Avaliação bioquímico, hormonal e estrutural dos pacientes com LGC, conforme a presença de Diabetes Mellitus.....	57
5.6 Avaliação bioquímico, hormonal e estrutural dos pacientes com LGC, conforme a mutação	59
6. DISCUSSÃO.....	61
6.1 Descrição da casuística de indivíduos com Lipodistrofia Generalizada Congênita	61
6.2 Descrição da casuística de indivíduos com Lipodistrofia Generalizada Congênita, conforme idade.....	66
6.3 Descrição da casuística de indivíduos com Lipodistrofia Generalizada Congênita, conforme sexo.....	67
6.4 Descrição da casuística de indivíduos Lipodistrofia Generalizada Congênita, conforme a presença de diabetes	69
6.5 Descrição da casuística de indivíduos com Lipodistrofia Generalizada Congênita, conforme mutação.....	70
6.6 Limitações.....	71
7. CONCLUSÃO.....	73
8. REFERÊNCIAS.....	74
APÊNDICE A.....	86
APÊNDICE B	93
APÊNDICE C.....	95
APÊNDICE D.....	99
APÊNDICE E.....	103
APÊNDICE F	105
APÊNDICE G.....	107
APÊNDICE H.....	108

1. INTRODUÇÃO

Um dos grandes problemas de saúde pública é o alarmante índice de resistência à insulina (RI) observado atualmente. Esse distúrbio, em geral, está presente em sujeitos que possuem sobrepeso/obesidade, além de estar associado a um conjunto de anormalidades secundárias, que podem se apresentar como disfunções metabólicas e/ou estruturais.

A hiperinsulinemia, ocasionada pela RI, aumenta a ação do Fator de Crescimento Tipo Insulina tipo 1 (IGF-1)(VELLA et al., 2001a). Este, por sua vez, possui características anabólicas que ocasionam incremento na mitose celular. A tireoide pode sofrer influência desse efeito, o que poderia ocasionar alterações estruturais e/ou funcionais nessa glândula (REZZONICO; REZZONICO; PUSIOL, 2008).

Já é estabelecido que disfunções tireoideanas podem ocasionar alterações no metabolismo glicêmico (SANTINI et al., 2014a). No entanto, os estudos apresentados, até o momento, não conseguem estabelecer uma relação de causalidade inversa, ou seja, a presença de RI prévia desencadeando desordens tireoideanas

O melhor delineamento para comprovar esta hipótese seria um estudo prospectivo em pacientes portadores de RI, comparando-os a pacientes com metabolismo glicêmico normal, ambos apresentando glândulas tireoides sãs. A natureza prospectiva permitiria avaliar a incidência de anormalidades tireoideanas entre os dois grupos.

A maioria dos estudos cuja finalidade foi a verificar os potenciais efeitos da RI sob a tireoide, foram constituídos por população sobrepeso/obesa. Esse tipo de amostra pode representar um viés de confusão, pois a presença de índice de massa corporal (IMC) elevado pode atuar sob a tireoide através de outros mecanismos, como o desequilíbrio na relação de adiponectina/leptina, o estado inflamatório crônico da obesidade e a elevação dos níveis de estrógenos (PAPPA; ALEVIZAKI, 2014); MARCELLO et al., 2013).

A RI precoce e severa é uma das principais características da Lipodistrofia Generalizada Congênita (LGC). Trata-se de uma doença crônica, autossômica recessiva caracterizada por ausência de tecido adiposo subcutâneo, com consequente acúmulo ectópico de gordura corporal que ocasiona diversas alterações metabólicas, como dislipidemia, RI e diabetes mellitus (SIMHA; GARG, 2009; PATNI; GARG, 2015;

GARG, 2004). A avaliação destes pacientes pode permitir uma correlação entre estas duas enfermidades na ausência de obesidade.

1.1. Lipodistrofia Generalizada Congênita

As lipodistrofias são enfermidades que possuem como peculiaridade a perda seletiva de tecido adiposo e predisposição para o desenvolvimento de RI e complicações associadas, como diabetes mellitus tipo 2 (DM), hipertrigliceridemia, esteatose hepática, síndrome dos ovários policísticos (SOP), *acanthosis nigricans* e hipertensão arterial sistêmica (GARG, 2004).

As lipodistrofias apresentam-se de forma parcial ou generalizada, e, podem ser desordens herdadas ou adquiridas. A forma parcial caracteriza-se pela ausência do tecido adiposo localizado, principalmente nas extremidades; em contrapartida na forma generalizada existe total ou quase total ausência deste órgão (PATNI; GARG, 2015). A gravidade das anormalidades metabólicas se correlacionam positivamente com a extensão da perda do tecido adiposo (GARG, 2004).

A Síndrome de Berardinelli-Seip ou Lipodistrofia Generalizada Congênita (LGC) foi inicialmente descrita em dois pacientes em 1954, por um médico brasileiro Waldemar Berardinelli (BERARDINELLI, 1954). Em 1959, o médico norueguês Seip relatou três casos que apresentavam esta síndrome, sendo dois deles irmãos. É uma condição rara, de herança autossômica recessiva, cujos sintomas se apresentam, geralmente, desde o nascimento (SIMHA; GARG, 2003).

Trata-se de uma doença caracterizada pela ausência total ou quase total do tecido adiposo corporal, incluindo tecido adiposo periférico (subcutâneo), cavidades intra-abdominal, intratorácica, medula óssea e glândulas paratireoides. A ausência do tecido adiposo em diversos compartimentos corporais acaba comprometendo a sua função de armazenamento e sua atividade metabólica, predispondo ao surgimento das diversas manifestações clínicas típicas da doença (GARG, 2015a).

Tem baixa prevalência, acometendo 1 para 10 milhões de nascidos vivos. Entretanto, estudos sugerem que apenas um a cada quatro casos seja relatado. Patni e Garg (2015), afirmam que existem em torno de 300 a 500 casos descritos na literatura médica ⁵. No mundo, existe maior concentração da síndrome em países como Líbano,

Portugal, Omã e Brasil, bem como em famílias com ancestrais africanos (RAJAB et al., 2005; NOLIS, 2014).

Lima et al (2016) estimaram que no Brasil existe aproximadamente 100 pacientes em acompanhamento em serviços especializados do país, porém, nem todos os casos estão publicados (FIGUEIREDO FILHO et al., 2004; LIMA et al., 2016). Tal afirmação sugere que exista uma subnotificação de casos no país. A maioria dos pacientes descritos são procedentes de estados do Nordeste (FARIA, 2009), o que pode ser justificado por uma elevada taxa de casamentos consanguíneos nessa região (LIPODYSTROPHY; MALDERGEM, 2016).

1.1.1 Manifestações clínicas gerais e laboratoriais

As diversas manifestações clínicas típicas da LGC são decorrentes da ausência do tecido gorduroso nos diversos compartimentos corporais, especialmente no tecido subcutâneo. Ocorre comprometimento na função de armazenamento e na atividade metabólica do tecido adiposo, visto que este órgão é reconhecido por sua dinâmica capacidade de sintetizar e secretar diversos hormônios, citocinas, que repercutem nos fatores de crescimento e em outros peptídeos com ação endócrina e parácrina. Portanto, a homeostase corporal é profundamente alterada (SIMHA; GARG, 2009; GARG, 2015b).

A maioria dos pacientes acometidos são diagnosticados precocemente, ao longo dos primeiros meses de vida, devido à escassez de tecido subcutâneo, que gera uma proeminência na musculatura esquelética e nas veias superficiais, que proporcionam características físicas peculiares desta síndrome (Figura 1).

Outras manifestações clínicas incluem apetite voraz, crescimento linear acelerado, idade óssea avançada e *acanthosis nigricans* evidentes. Características acromegalóides (aumento de extremidades), organomegalias (fígado e baço), linfadenomegalias, hérnia umbilical e lesões ósseas podem estar presentes. A hepatomegalia está associada à esteatose hepática e pode evoluir para esteato-hepatite e cirrose (VAN MALDERGEM et al., 2002; AGARWAL; BARNES; GARG, 2004).

As pacientes do sexo feminino podem apresentar hirsutismo, clitoromegalia, irregularidade menstrual e síndrome dos ovários policísticos. Menarca e pubarca precoce podem ser encontradas (PATNI; GARG, 2015; GARG, 2015a).

Figura 1: Características clínicas de uma paciente com diagnóstico de lipodistrofia congênita generalizada



Fonte: Adaptada de Montenegro (2015).

Em A, ausência de tecido adiposo no rosto. Em B, intensa acantose nigricans. Em C e D, ausência de tecido adiposo na região palmar e plantar, respectivamente. Em E, ausência global de tecido adiposo e pseudo hipertrofia muscular.

É importante ressaltar que há deficiência importante e significativa de leptina e adiponectina secundária à ausência de tecido adiposo metabolicamente ativo. Além disso, ocorre uma redução da biossíntese de triglicérides e fosfolípidos, gerando um acúmulo ectópico destas substâncias em outros órgãos, tais como fígado e musculatura esquelética. Concomitantemente, ocorre hipertrigliceridemia, que pode ser intensa e favorece a ocorrência de pancreatite de repetição (FIGUEIREDO FILHO et al., 2004).

A presença de gordura ectópica ocasiona redução na utilização de glicose pela musculatura esquelética, associada à maior produção hepática de glicose, culminando em elevação no fluxo de ácidos graxos livres, que contribui para a esteatose hepática, dislipidemia e RI (GOODPASTER; KELLEY, 1998; WAJCHENBERG, 2000). O DM geralmente ocorre durante a puberdade, mas pode acometer faixas etárias mais precoces; apresenta controle extremamente difícil, e, suas complicações (neuropatia, retinopatia, nefropatia) ocorrem com mais frequência e com menor tempo de doença (PATNI; GARG, 2015).

1.1.1.1 Características moleculares e manifestações clínicas peculiares a cada subtipo

Em 2011, Garg classificou a LGC em quatro subtipos: 1, 2, 3 e 4, de acordo com o gene acometido: *AGPAT2*, *BSCL2*, *CAV-1* e *PTRF*, respectivamente. (GARG, 2011). As mutações dos subtipos 1 e 2 são responsáveis por 95% dos casos de LGC; enquanto que o subtipo 3 foi descrito em apenas um paciente e o 4, em 30 indivíduos (Tabela 1)(AGARWAL; BARNES; GARG, 2004; PATNI; GARG, 2015).

Tabela 1 – Descrição dos subtipos de Lipodistrofia Generalizada congênita

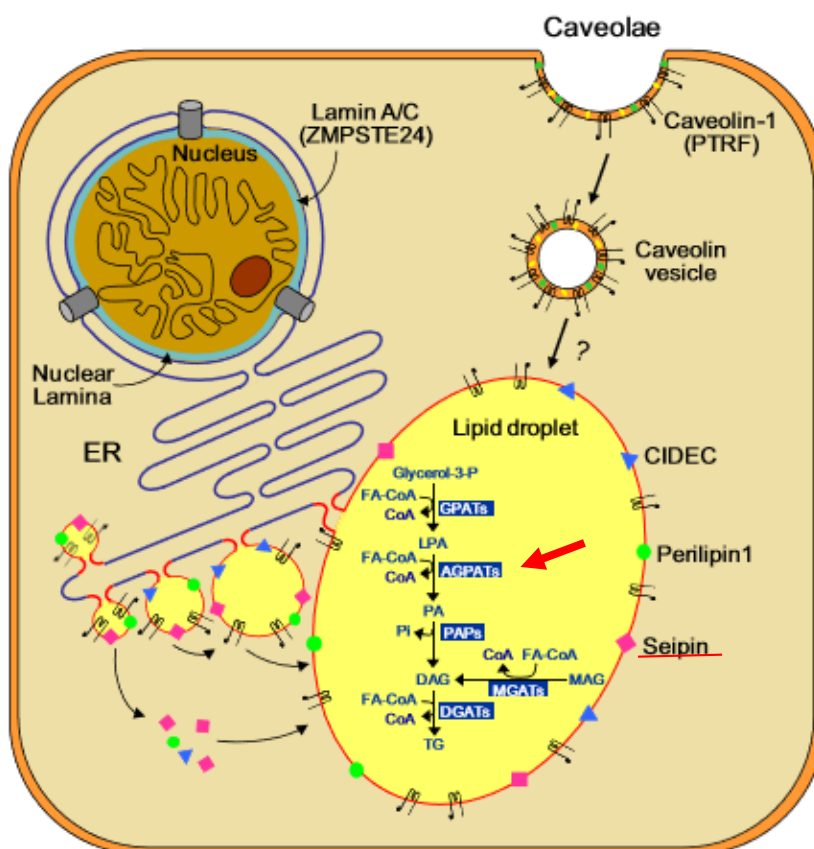
Subtipo Gene afetado	Bases Moleculares	Características peculiares
LGC 1 <i>AGPAT2</i> 9q34.3	AGPATs são enzimas necessárias à biossíntese de fosfolipídeos e triglicerídeos.	Lesões líticas Preserva adipócito com função mecânica
LGC 2 <i>BSCL2</i> 11q13	BSCL2 codifica a seipina, implicada na fusão de gotículas lipídicas e na diferenciação dos adipócitos.	Retardo mental leve Cardiomiopatia
LGC 3 <i>CAVI</i> 7q31.3	Caveolina-1 está presente na membrana do adipócito. Ela liga os ácidos graxos e transloca-os para as gotículas lipídicas.	Preserva gordura mecânica e em medula óssea Baixa estatura, megaesôfago funcional, resistência à vitamina D
LGC 4 <i>PTRF</i> 17q21	PTRF, também conhecido como cavina, está envolvido na biogênese do cavéolo e regula a expressão das caveolinas 1 e 3.	Preserva gordura mecânica e em medula óssea Miopatia congênita, Deformidades esqueléticas, Estenose pilórica Arritmias cardíacas graves

A mutação no gene *AGPAT2*, localizado no cromossomo 9q34 tem como consequência o desenvolvimento de LGC tipo 1. Este gene é responsável pela codificação de uma proteína homônima (1-acilglicerol-3-fosfato aciltransferase- β), que aciona a

síntese de triglicérides no interior no adipócito (GARG, 2011). Especula-se que a mutação também interfira na diferenciação adipocitária (PATNI; GARG, 2015) (Figura 2). Portanto, ocorre prejuízo na síntese de triglicérides e disfunção adipocitária devido à falta de fosfolipídeos (AGARWAL; BARNES; GARG, 2004).

Clinicamente, os pacientes com LGC tipo 1 apresentam perda de tecido adiposo metabolicamente ativo em região subcutânea, intra-abdominal, intratorácica e medula óssea, no entanto, preservam a gordura com função mecânica em palmas das mãos, plantas dos pés, órbitas, regiões peri-articulares, períneo, vulva, região pericalicial renal e sob o couro cabeludo. Outra característica intrínseca deste subtipo é a presença de lesões líticas em ossos longos (PATNI; GARG, 2015).

Figura 2. Formação de gotículas lipídicas em adipócitos.



Fonte: Adaptado de Garg J, 2011

As gotículas lipídicas (GL) são organelas que armazenam triglicérides (TG) intracelularmente. A seipina (quadrados rosa) promove a fusão das GLs. Cavéolas são formadas a partir da superfície da célula e incluem colesterol (símbolos amarelos) e caveolina-1 (símbolos pretos em forma de grampo). A endocitose das cavéolas forma vesículas de caveolina que podem se fundir diretamente com gotículas lipídicas e, assim, translocar os ácidos graxos para as GLs.

A LGC tipo 2 é ocasionada por mutação no gene *BSCL2*, localizado no cromossomo 11q13 e encarregado de codificar a seipina, uma proteína transmembrana presente no retículo endoplasmático. A seipina promove a fusão das gotículas lipídicas no interior do adipócito, regula a adipogênese, a síntese das gotículas lipídicas e exerce papel na modulação da diferenciação adipocitária e na síntese de fosfolípidos e triglicerídeos (FEI et al., 2008) (Figura 2).

Os pacientes com LGC tipo 2 apresentam perda do adiposo mais intensa que os pacientes com subtipo 1, visto que o tecido adiposo com função mecânica também é acometido, além do tecido gorduroso metabolicamente ativo. Como particularidades fenotípicas, esses pacientes podem apresentar frequência aumentada de retardo mental leve e cardiomiopatia (PATNI; GARG, 2015).

A LGC tipo 3 é secundária a uma mutação no gene *CAV1*, localizado no cromossomo 7q31, responsável pela codificação da proteína caveolina-1, que é o principal constituinte das cavéolas, que são microvesículas formadas a partir da invaginação da membrana celular, expressas em elevada quantidade nos adipócitos, células endoteliais e fibroblastos. Nos adipócitos, as cavéolas são responsáveis pelo transporte e armazenamento de ácidos graxos e colesterol a partir da membrana celular. Ademais, a caveolina-1 mantém a integridade e a função das gotículas lipídicas, regulando o tamanho e a composição das membranas fosfolipoprotéicas das vesículas de gordura. A deficiência desta proteína afeta a diferenciação do adipócito, o transporte de lipídeos na cavéola e promove a interrupção da formação da gotícula lipídica (PATNI; GARG, 2015).

Apenas um paciente com diagnóstico de LGC tipo 3 foi descrita até este momento na literatura médica. O caso relatado foi de uma paciente de 20 anos de idade, brasileira, com perda de tecido adiposo metabolicamente ativo, mas preservação de gordura mecânica e em medula óssea; apresentou resistência à insulina, DM desde os 13 anos, hipertrigliceridemia, baixa estatura, megaesôfago funcional e resistência à vitamina D. (KIM, C. A. et al., 2008).

A LGC tipo 4 ocorre por mutações no gene *PTRF*, localizado no cromossomo 17q21.2, responsável pela codificação de uma proteína homônima, polymerase I and transcript release factor (ou cavina-1). Esta proteína está envolvida na biogênese e

estabilização da cavéola e regula a expressão da caveolina 1 (GARG, A.; AGARWAL, 2008). Sugere-se, também, que a cavina-1 desempenhe algum papel na diferenciação do adipócito e na expansibilidade do tecido adiposo (PATNI; GARG, 2015).

Clinicamente, os pacientes com LGC tipo 4 apresentam perda de tecido adiposo metabolicamente ativo com preservação de gordura com função mecânica e em medula óssea. Uma característica peculiar é que a lipodistrofia pode não estar presente ao nascimento, surgindo progressivamente ao longo da primeira infância. Miopatia congênita, com aumento dos níveis de creatinoquinase, deformidades esqueléticas, osteopenia, instabilidade atlanto-axial, estenose pilórica, arritmias cardíacas graves, prolongamento do intervalo QT e morte súbita tem sido relatadas (PATNI; GARG, 2015). Essas características estão resumidas na Tabela 1.

No contexto das mutações descritas no brasileiro, existe um predomínio de casos no Nordeste. No Rio Grande do Norte, há um grande grupo de pelo menos quinze famílias, que, em sua maioria, apresentaram a mutação em homozigose 669insA no gene BSCL2, que também foi verificada em Minas Gerais. Duas famílias, em Minas Gerais, que apresentaram uma deleção de 1036 pb (incluindo os éxons 3 e 4) do gene AGPAT2 e uma família em São Paulo que apresenta a inserção 645insAA no éxon 4 do gene BSCL2 (FU et al., 2004; GOMES et al., 2004; MIRANDA et al., 2009).

1.1.1.2 Lipodistrofia generalizada congênita e resistência à insulina

A fisiopatologia dos mecanismos relacionados à RI em pacientes com LGC são complexos, uma vez que eles apresentam grave resistência periférica e hepática à ação da insulina (GARG, 2004).

Uma das considerações acerca do desenvolvimento do diabetes mellitus nos pacientes com LGC é que a grave resistência à insulina existente desde o nascimento pode ser inicialmente compensada pela hiperinsulinemia, possibilitando a manutenção de um estado euglicêmico por um período de tempo variável. No entanto, a progressiva deposição de amiloide nas ilhotas pancreáticas associado à apoptose das células beta culminam com o desenvolvimento de DM e hiperglicemia franca (GARG;

CHANDALIA; VUITCH, 1996; GARG, 2004). Ademais, na LGC, ocorre uma menor captação da glicose devido aos baixos níveis de leptina.(GARG, 2004).

A presença de gordura ectópica, decorrente do acúmulo de triglicerídeos no fígado e na musculatura esquelética contribui para a resistência à insulina (GARG, 2004; SHIMOMURA et al., 1999; CHANDALIA et al., 1995). Considera-se, também, que a deposição de ácidos graxos em locais não usuais, como nas ilhotas de Langerhans, alteraria a sensibilidade destas células à ação da insulina, diminuindo sua captação de glicose (SHIMOMURA et al., 1999).

O diabetes diagnosticado no cenário da LGC configura DM lipotrófico ou DM tipo 3B cuja principal característica é a resistência à insulina (FORTE et al., 2012; ASSOCIATION, 2014). Os pacientes manifestam hiperglicemia de difícil controle, na vigência de altos níveis séricos de insulina, que podem atingir 5 a 10 vezes os valores de referência normais. Este tipo de DM requer a utilização de medicações sensibilizadoras da ação da insulina, associadas a altas doses de insulina.

A resistência à insulina também é agravada pela alteração no metabolismo dos ácidos graxos. Infere-se que o aumento de AGL ocasione redução da captação de glicose através do aumento da nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH) e acetilcoenzima A (acetilCoA) intra-mitocondriais. Conseqüentemente, ocorre inibição da fosfofrutoquinase e hexoquinase II, culminando com o aumento da concentração intracelular de glicose. No entanto, outros autores sugerem um mecanismo de ação diferente para justificar essa alteração da sensibilidade à insulina decorrente da elevação dos AGL; ponderando que inicialmente ocorre uma inibição do transporte da glicose seguida de uma diminuição da síntese de glicogênio e oxidação de glicose induzida por ácidos graxos livres (CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006).

É importante salientar que o aumento dos metabólitos intracelulares de ácidos graxos ocasiona uma ativação da cascata da quinase da serina/treonina, possivelmente via proteína quinase C delta, com conseqüente fosforilação da serina/treonina do substrato para o receptor de insulina 1 (IRS-1). Este receptor quando fosforilado em serina não ativa a fosfodiesterase 3 quinase (PI-3K), diminuindo, dessa forma, o transporte de glicose. Também pode ocorrer uma alteração na expressão, transcrição ou no recrutamento para a superfície celular do transportador de glicose tipo 4(GLUT-4), ocasionada diretamente pela presença dos AGL. Além disso, existe uma redução do *clearance* hepático de insulina e um aumento na produção hepática de glicose,

potencializando os efeitos da resistência à insulina (CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006).

A leptina suprime potentemente a produção de glicose hepática, em parte, pela melhora da hiperglucagonemia, e, aumenta a captação periférica de glicose, por meio de múltiplos mecanismos, incluindo o estímulo de neurônios que expressam POMC e inibição dos secretores de AgRP no ARC (HUO et al., 2009; GERMAN et al., 2010). A leptina aumenta a fosforilação da AMPK e melhora a sensibilidade à insulina no músculo esquelético através da ativação da PI3K no hipotálamo. Todas estas vias estão prejudicadas nos pacientes com LGC devido aos baixíssimos níveis séricos da leptina (ROMAN et al., 2010). Estas alterações possibilitam a compreensão dos mecanismos possivelmente associados ao surgimento das alterações tireoidenas secundárias à RI, na ausência de outros fatores de risco já descritos na literatura.

1.2 Inter-relações tireoide, tecido adiposo e resistência insulínica

1.2.1 A leptina

O tecido adiposo, por muitos anos, foi considerado metabolicamente inerte, puro estocador de energia, porém, nos últimos anos, o mesmo passou a ser reconhecido como nobre órgão secretor de muitos hormônios e citocinas, apresentando um papel central na gênese da RI. Este órgão sofre influência de várias substâncias, como a insulina, o cortisol e as catecolaminas, que o estimulam a secretar adipocitocinas que participam na regulação de diversos processos como a função endotelial, a aterogênese, a sensibilidade à insulina e a regulação do balanço energético (figura 3). Entre estas adipocitocinas podemos destacar a leptina, a adiponectina e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) que têm papel fundamental na sensibilidade tecidual à insulina (AHIMA, 2006).

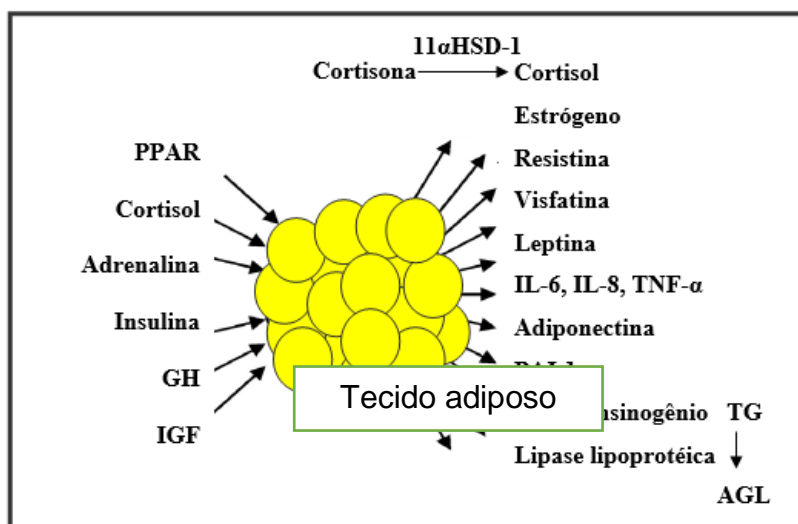
Acredita-se ainda que a localização do adipócito é fundamental na determinação de suas características metabólicas, sendo o tecido adiposo intra-abdominal o que tem maior impacto na deterioração da sensibilidade à insulina (RIBEIRO FILHO

et al., 2006), o que pode justificar o porquê de pessoas com a mesma quantidade de massa gorda apresentarem perfil metabólico diferente.

A leptina é uma proteína de 167 aminoácidos, descoberto por Zhang e colaboradores em 1994, sintetizada principalmente pelo tecido adiposo branco (TAB) (ZHANG et al., 1994). Pode ser encontrada em uma variedade de tecidos, incluindo placenta, glândula mamária, ovário, músculo esquelético, estômago, glândula pituitária e tecido linfóide (MARGETIC et al., 2002). Os níveis de leptina circulantes traduzem o estado das reservas de energia a longo prazo, visto que são diretamente proporcionais à quantidade de gordura corporal.

Existe um ritmo circadiano nos níveis da leptina, que oscilam de acordo com as mudanças na ingestão calórica, apresentando uma elevação nos períodos pós prandiais e uma redução acentuada durante o jejum prolongado (CONSIDINE et al., 1996). Além disso, sua secreção se apresenta de forma pulsátil, exibindo níveis mais baixos no meio da tarde e mais altos, à meia-noite. Essa pulsatilidade na secreção da leptina é semelhante em indivíduos obesos e magros, mas a amplitude de pulso é maior em indivíduos obesos (LICINIO et al., 1997).

Figura 3 - Representação esquemática do tecido adiposo como um órgão endócrino



Adaptado de Ribeiro Filho et al. 2006

Abreviaturas: PPAR: receptor de proliferação ativada do peroxissomo; GH: hormônio de crescimento; IGF: fator de crescimento insulina-símile; AGL: ácidos graxos livres; PAI-1: inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1; IL: interleucina; TNF- α : fator de necrose tumoral-alfa; 11 α HSD-1: 11alfa-hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1, TG: triglicerídeos.

Sabe-se que a gordura subcutânea produz mais leptina do que a gordura visceral, o que contribui, em parte, para justificar os níveis mais elevados de leptina em mulheres quanto comparados com os homens (MONTAGUE et al., 1997). Indivíduos obesos apresentam níveis elevados de leptina, muito embora pareça haver uma resistência hipotalâmica à ação da mesma (FREDERICH et al., 1995; CARO et al., 1996).

Acredita-se que a leptina funcione como um “adipostato”, expressando um sinal sobre os níveis da reserva energética existente no indivíduo para o sistema nervoso central (SNC), ou seja, através de sua ligação à isoforma longa dos receptores específicos de leptina (LepRb) presente no núcleo arqueado do hipotálamo, o organismo consegue identificar a adequação ou inadequação dos depósitos de gordura corporal (KELESIDIS et al., 2010).

Essa sinalização induz uma resposta apropriada do sistema nervoso central na ingesta alimentar e no gasto energético (BRAY; YORK, 1997). Dessa forma, uma baixa reserva de tecido adiposo gera baixos níveis de leptina, com consequente aumento da ingesta alimentar, através da produção dos peptídeos orexígenos (neuropeptídeo Y, peptídeo ligado ao Agouti), e redução da expressão de vias anorexígenas (pr-opiomelanocortina, CART - transcritos relacionados à cocaína e à anfetamina), a fim de favorecer a manutenção do estado energético (SHIMOMURA et al., 1999; AHIMA et al., 1996; BERG, 2000).

Ademais, sugere-se que os níveis de leptina altos em obesos possa ser uma sinalização do excesso de energia estocada, objetivando um retorno ao peso corporal adequado (ROSENBAUM; LEIBEL, 2014).

A lipogênese também sofre influência positiva pela leptina, o que possibilita a manutenção da homeostase normal dos ácidos graxos fora dos adipócitos (RABE et al., 2008). A leptina reduz, via fosfatidil inositol-3-quinase, o acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos e células musculares esqueléticas, o que possibilita melhora importante na sensibilidade à insulina, e modulação na atividade de células beta-pancreáticas (PARDINI et al., 1998).

Pesquisas em modelos animais lipodistróficos preconizam que a RI está estreitamente associada à hipoleptinemia, secundária à falha da diferenciação dos adipócitos, visto que observaram o reestabelecimento da sensibilidade à insulina após a administração subcutânea de leptina (BERG, 2000)⁴³. Outra importante adipocitocina que apresenta importante influência sob a sensibilidade à insulina é a adiponectina.

1.2.2 Adiponectina

A adiponectina é um peptídeo de 247 aminoácidos e 30kDa, produzido exclusivamente pelo tecido adiposo, em maiores quantidades pela gordura subcutânea em comparação à visceral. Este polipeptídeo é codificado pelo gene ADIPOQ, localizado no cromossomo 3q27 (KERSHAW; FLIER, 2004; PRIOR et al., 2009).

Estudos sugerem uma notável capacidade antidiabetogênica e antiinflamatória desta adipocitocina, o que é justificado através da correlação direta entre adiponectina e sensibilidade à insulina, e inversa com estados inflamatórios (DAMIANI; DAMIANI, 2006; PRIOR et al., 2009).

Os mecanismos através dos quais a adiponectina melhora o perfil metabólico são mediados pelo aumento da fosforilação dos receptores de insulina, ativação da proteinoquinase dependente de AMP e modulação da via do fator nuclear kB. A nível hepático ocorre um aumento da sensibilidade à insulina, com conseqüente redução no influxo de ácidos graxos não esterificados, aumento na oxidação de ácidos graxos, que culmina com uma redução na liberação de glicose. No músculo, a adiponectina estimula a utilização de glicose e a oxidação de ácidos graxos (CHANDRAN et al., 2003).

Na parede vascular inibe a adesão de monócitos, reduzindo a expressão de moléculas de adesão, inibe a transformação de macrófagos em células espumosas (fase inicial da aterogênese) e reduz a proliferação de células de músculo liso em resposta a fatores de crescimento. Além disso, aumenta a produção de óxido nítrico pela célula endotelial e estimula a angiogênese (CHANDRAN et al., 2003; DIEZ; IGLESIAS, 2003).

Existem poucos estudos correlacionando a adiponectina à tireoide, mas foi demonstrado que seus níveis são inversamente relacionados ao risco de câncer de tireoide (MITSIADES et al., 2015). Mitsiades et al., em um trabalho caso-controle, sugere que esse efeito seja secundário à melhora metabólica, com conseqüente diminuição da proliferação celular, visto que esta adipocitocina melhora a sensibilidade à insulina e reduz os estados inflamatórios; e nos estudos in vitro não demonstrarem nenhuma ação direta (MITSIADES et al., 2011).

No entanto, nas lipodistrofias, devido à redução do tecido adiposo metabolicamente ativo, há níveis séricos reduzidos de adiponectina, levando às conseqüências metabólicas citadas anteriormente (FIGUEIREDO FILHO et al., 2004);

dentre as quais destaca-se a RI com elevação dos níveis de insulina e do seu potencial anabólico, que possibilita alterações secundárias em outros órgãos, a exemplo da tireoide que parece ser mais uma vítima do potencial deletério da disfunção glicêmica (REZZONICO; REZZONICO; PUSIOL, 2008).

1.2.3 Inter-relações entre função tireoideana e tecido adiposo

A tireoide tem sido extensivamente estudada em indivíduos obesos, pois existe o conhecimento de que as disfunções hormonais tireoideanas estão associadas a mudanças no IMC, evidenciando as influências do hormônio tireoideano (HT) tanto na massa magra quanto na massa gorda. Esta influência fica mais evidente nos casos de hipertireoidismo, quando a perda de peso é um sintoma muito comum, enquanto o ganho ponderal é característico dos estados de hipofunção da glândula. Ambas as situações tendem a ser revertidas após instituição de terapêutica adequada (MANJI et al., 2006; SANTINI et al., 2014a) .

Existem evidências convincentes de que pré-adipócitos e adipócitos possuem receptores de HT. O sinal gerado a partir do HT nos adipócitos é mediado pela ativação de uma proteína quinase dependente do AMP cíclico. Estudos demonstram que a ação do HT no tecido adiposo; induz à diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos, estimulando assim a adipogênese (BASTEMIR et al., 2007; SORISKY; BELL; GAGNON, 2000; VALYASEVI et al., 2002).

O HT é um fator determinante no gasto energético e na regulação do apetite, exercendo ação direta no tecido adiposo, estimulando a síntese e a liberação de adipocitocinas, algumas das quais controlam o apetite a exemplo da leptina que tem reconhecido efeito inibitório do apetite ao atuar no hipotálamo . Estas interrelações sugerem a existência do eixo hipotálamo-hipófise-tecido adiposo (SANTINI et al., 2014b; RAJALA; SCHERER, 2003; ANTUNES et al., 2006; MENENDEZ et al., 2003).

Durante o jejum ocorre uma redução nos níveis séricos da leptina, redução da massa gorda e uma série de adaptações neuro-endócrinas destinadas a conservar a energia. Considera-se que a *downregulation* no eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, mediados por baixos níveis de leptina, possa ter um papel no processo de adaptação para manutenção do peso corporal (ROSENBAUM et al., 2000; SANTINI et al., 2014a).

Foram encontrados receptores de leptina (Lep-R) na pituitária e nos neurônios secretores do thyrotropin-releasing hormone (TRH) localizados no núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN) (NILLNI, 2010). Em modelos murinos, a administração de leptina aumenta a expressão hipotalâmica de TRH e a expressão de desidrodina tipo 2 (D2), durante o jejum (LÉGRÁDI et al., 1997; COPPOLA; MELI; DIANO, 2005). O efeito sobre a expressão hipofisária de TSH é menos proeminente. A ação da leptina sobre o TRH no PVN ocorre diretamente através de um efeito nos neurônios TRH que expressam Lep-R e indiretamente através da produção de α -MSH em neurônios POMC dos neurônios TRH direcionados para ARC (KIM et al., 2000).

Em indivíduos saudáveis, os ritmos circadianos de TSH e leptina são superponíveis (MANTZOROS et al., 2001), sugerindo que uma redução nos níveis séricos de leptina atuaria como um sinal periférico capaz de inibir diretamente o eixo hipotálamo-hipófise-tiróide. Esta função, exercida ao nível hipotalâmico através de uma inibição da expressão e secreção de TRH, visando economizar energia em condições de escassez de alimentos (SANTINI et al., 2014b).

É sugerida uma interação bidirecional entre adipócitos e tireoide, pela observação intrigante de que os receptores TSH são expressos em adipócitos (SORISKY; BELL; GAGNON, 2000) e que a administração in vivo de TSH humano recombinante em doses supra-fisiológicas pode induzir a liberação de quantidades pequenas mas significativas de leptina que são proporcionais à massa adiposa. Não se sabe o qual a finalidade da existência deste receptor (SANTINI et al., 2010), embora acredita-se que tenha relação com o fenômeno adaptativo da seleção natural.

Além da associação entre leptina e HT, estudos reforçam a hipótese de que as adipocinas também podem estar diretamente implicadas em alterações estruturais na glândula tireoide (KIM et al., 2013; KITAHARA et al., 2012; AKINCI et al., 2009; CHENG et al., 2010; CHENG et al., 2011; HEDAYATI et al., 2011). Em um estudo caso controle, Hedayati et al. observaram que os níveis de leptina foram maiores em pacientes com carcinoma papilífero de tireoide (CPT) quando comparados com indivíduos saudáveis, pareados para idade e IMC (HEDAYATI et al., 2011). Cheng et al. verificaram que a leptina e seu receptor estavam superexpressos em células de CPT, esse achado foi associado a fenótipo mais agressivo da lesão (tamanho tumoral e índice de metástase linfonodal)(CHENG et al., 2010).

Além disso, estudos têm descrito que adipocinas possam exercer ação sob a glândula tireoideana e que a leptina também tem sido associada a alterações no sistema imune.

1.2.4 Leptina e sistema imune

Infere-se que a obesidade possa aumentar o risco de desenvolver alergias e várias doenças autoimunes. Um dos mecanismos para justificar esta associação é o estado pró-inflamatório crônico resultante da acumulação de tecido adiposo branco (TAB) nos pacientes obesos (PROCACCINI et al., 2011).

A leptina estimula a quimiotaxia dos neutrófilos e promove a fagocitose dos macrófagos, bem como a produção de citocinas pró-inflamatórias como a IL-6, a IL-12, e TNF- α (LORD et al., 1998). Além disso, reduz a proliferação de linfócitos T reguladoras e estimula as linfócitos T helper 1 (CARBONE; LA ROCCA; MATARESE, 2012).

O tecido adiposo visceral (TAV) contém macrófagos residentes, células endoteliais e linfócitos T helper 1. Essa histologia contribui para que a resposta imune neste órgão se apresente com quantidades excessivas de citocinas pró-inflamatórias. O aumento da resposta imune T helper 1, culmina com uma elevação nas reações autoimunes (PROCACCINI et al., 2011; TILG; MOSCHEN, 2006). Em suma, a leptina pode contribuir para a proteção contra infecções, no entanto aumenta o risco de desenvolvimento de patologias auto-imunes (CARBONE; LA ROCCA; MATARESE, 2012; MOON et al., 2013).

Experimentalmente, as ações imunes da leptina têm sido mostradas em várias doenças reumáticas auto-imunes (SCOTECE et al., 2011). Entretanto, ainda não está estabelecida uma associação clínica clara entre a obesidade e as doenças autoimunes da tireóide. Estudos que avaliaram marcadores convencionais de auto-imunidade da tireóide proporcionaram resultados discrepantes.

Dados epidemiológicos sugerem que em escolares de áreas iodo-suficiente, exista uma prevalência de ATPO na faixa de 3,4-4,6% (KABELITZ et al., 2003). Radetti et al. descreveram elevados níveis de ATPO em aproximadamente 24% dos participantes, que eram crianças portadoras de sobrepeso ou obesidade. Embora os níveis de leptina não tenham sido dosados nesta pesquisa, infere-se que estejam elevados, visto que a

população apresentava grande quantidade de tecido adiposo (RADETTI et al., 2008). Essa prevalência se assemelhou à observada em crianças com diabetes mellitus tipo 1 (21,6%), cujos os riscos para desenvolver uma segunda doença auto-imune são reconhecidamente maiores do que na população geral (KORDONOURI et al., 2002), sugerindo que a obesidade se comporta como um fator positivo para o desenvolvimento de automunidade .

Similarmente, Marzullo et al. verificaram-se uma prevalência duas vezes maior de ATPO em pacientes com obesidade moderada ou grave (graus II e III) quando comparados aos controles pareados por idade e sexo (17% x 7,6%, $p < 0,01$) (MARZULLO et al., 2010). Uma das hipóteses para explicar a maior prevalência de ATPO em indivíduos obesos, é uma maior apresentação de antígenos tireoidianos ao sistema imunológico, possivelmente resultante da estimulação do TSH de células tireóideas (MARZULLO et al., 2010).

Em contradição com estes achados, Rotondi et al., em um estudo restrito à população com obesidade mórbida (grau III), verificaram que estes pacientes apresentavam níveis séricos aumentados de TSH, na presença de níveis normais de ATPO. Também não foi verificado a alta relação mulheres/homens, tipicamente encontrada nas doenças auto-imunes da tireoide. Assim, a prevalência de hipotireoidismo de origem auto-imune encontrada neste grupo de pacientes com obesidade mórbida foi baixa (ROTONDI et al., 2009).

A avaliação dos auto-anticorpos tireoideanos e da estrutura ultrassonográfica da tireoide em pacientes com LGC é interessante, pois permitirá a observação da relação entre a leptina e o sistema imune. Esta população apresenta baixíssimos níveis desse hormônio, sendo esperado que exista menor índice de autoimunidade tireoideana caso realmente a leptina se apresente como um fator de risco para o desenvolvimento de doença auto-imune.

Associado à hipoleptinemia, os pacientes lipodistróficos apresentam RI desde a introdução de alimentos sólidos, na maioria dos casos. Ademais, atenção recente tem focalizado uma potencial relação entre anormalidades do metabolismo glicêmico, em especial a RI, e o surgimento de alterações importantes da função e/ou estrutura tireoideana, e muitos estudos têm sido realizados para comprovar esta associação.

1.2.5 Resistência à insulina e alterações tireoideanas

A insulina atua como um fator de crescimento que estimula a proliferação de todas as células, como já é bem documentado na literatura médica (MANTZOROS et al., 1997; COLANGELO et al., 2002; MARCELLO et al., 2013). Existe a hipótese de que a hiperinsulinemia, presente nos casos de RI, possa acarretar um aumento estrutural da glândula tireoideana, associado ou não à alteração hormonal da mesma. Muitos estudos têm sido realizados no intuito de observar essa correlação.

Foi demonstrada associação de forma linear e positiva entre o TSH e o produto T₄l x TSH com as concentrações de insulina em jejum e após sobrecarga de glicose. Este produto mostrou-se negativamente associado com a sensibilidade à insulina, podendo ser justificado por uma possível resistência periférica à ação do HT nos estados de RI, caracterizado pelo aumento do produto T₄l x TSH, um nível de T₄l mais alto para uma determinada concentração de TSH e uma baixa sensibilidade à insulina. (FERNÁNDEZ-REAL et al., 2006).

Relata-se uma possível diminuição da desiodinação periférica do T₄l na vigência de um estado de RI, resultando, conseqüentemente, em uma diminuição da disponibilidade intracelular do HT ativo no músculo, cérebro e hipófise. A redução do T₃ intracelular levaria ao aumento do TSH e à redução na transcrição do GLUT4 nos tecidos sensíveis à insulina, como o músculo esquelético e tecido adiposo, agravando o estado de RI (FERNÁNDEZ-REAL et al., 2006).

No contexto da relação insulina e tireoide, ressalta-se que a RI tem sido associada ao aumento na prevalência de disfunções hormonais e nódulos tireoideanos (ROOS et al., 2006; AYTURK et al., 2009). Estudos sugerem que a RI pode ser um fator de risco importante para o desenvolvimento do carcinoma diferenciado da tireoide (REZZONICO et al., 2009).

Em 2007, através de um estudo transversal, Ross et al avaliaram 1.581 indivíduos eutireoideanos e encontraram uma correlação negativa entre HOMA-IR e T₄l, ou seja, quanto maior o HOMA-IR, menor o T₄l, mesmo após ajustes para idade e sexo (ROOS et al., 2006).

Em estudo prospectivo composto por mulheres eutireoideanas, Rezzonico et al. avaliaram, através de ultra-som da tireóide (US), 111 mulheres que foram divididas em quatro grupos conforme a presença ou ausência de RI e obesidade. A conclusão foi que os níveis circulantes mais elevados de insulina causavam aumento da proliferação celular na tireóide, evidenciado através do maior volume e quantidade de nódulos na tireóide nos grupos com RI, independente da presença de obesidade (REZZONICO; REZZONICO; PUSIOL, 2008).

O mesmo grupo argentino apresentou, posteriormente, dados originais de estudo composto por pacientes com carcinoma diferenciado da tireóide (CTD) que apresentaram maior frequência de RI quando comparados ao grupo controle, cujos indivíduos eram eutireoideanos e foram pareados para idade, sexo e IMC. Esses dados sugerem que a alta prevalência de RI seria um fator de risco para o desenvolvimento de CDT (REZZONICO et al., 2009), como já foi descrito em outros carcinomas não tireoidiano (CALLE; KAAKS, 2004; MORIMOTO et al., 2002; KAAKS; LUKANOVA; KURZER, 2002; CHOW et al., 2000).

Ayturk et al. forneceram a primeira evidência de que RI é um fator de risco independente para a formação de nódulos tireoideanos em um ambiente deficiente em iodo, através da análise de regressão multivariada. Os resultados sugeriram que os pacientes com síndrome metabólica apresentaram aumento significativo no volume da tireóide e na prevalência de nódulos, demonstrando que a RI contribui substancialmente para este risco aumentado (AYTURK et al., 2009).

Estudo retrospectivo que avaliou 4272 pacientes submetidos a punção aspirativa com agulha fina (PAAF) de nódulos tireoidianos, evidenciou que a prevalência de câncer de tireóide era maior nos pacientes com desordem no metabolismo da glicose. De acordo com os estes resultados, foi sugerido que disglícemia deveria ser considerada como um fator de risco para malignidade na avaliação de nódulos tireoidianos (DURAN et al., 2014).

Shin et al. sugeriram uma associação entre os componentes da SM e nódulos de tireoide numa população coreana saudável. Seus dados mostraram que sexo feminino,

idade avançada, menor TSH e maior número de componentes de SM estavam todos positivamente associados à presença de nódulos tireoidianos (SHIN et al., 2016).

Foi descrito que ambos os IGFs eram produzidos localmente no câncer da tireoide, em valores significativamente mais elevados do que nos tecidos normais: o IGF-I pelas células do estroma e o IGF-II pelos tireócitos malignos. Os IGF-I-Rs foram superexpressos apenas em carcinomas papilíferos diferenciados. Esse achado não foi observado em tumores mal diferenciados ou dediferenciados (VELLA et al., 2001a).

Diferentemente, os receptores de insulina (IRs) foram superexpressos em todos os tumores da tireoide, embora se expressem em valores mais altos nos tumores dediferenciados. Devido à superexpressão de IR e de receptores híbridos, que se conectam com insulina e IGF, em todos os tipos histológicos de câncer de tireóide, considera-se que estes desempenham um papel importante na sobre-ativação do sistema IGF no câncer da tireoide e na sinalização mitogénica IGF-I nestes tumores (VELLA et al., 2001a).

Dessa forma, o estudo de pacientes com LGC, caracterizados pelo desenvolvimeto precoce e severo de RI, permite a investigação da relação entre tireoide e RI, sem influência de obesidade ou de hiperleptinemia. Estes últimos podem atuar como fatores de confusão nesta análise e estão presentes em vários estudos que sugeriram a interrelação de RI e distúrbios tireoideanos.

2. JUSTIFICATIVA

A prevalência da resistência à insulina secundária à obesidade aumentou nos últimos anos, bem como a incidência de disfunção e nódulos tireoidianos. Uma das justificativas para o aumento na prevalência de nódulos da tireóide é a melhoria das modalidades diagnósticas de imagem, no entanto, pode-se questionar se outros fatores de risco, como a RI, exercem papel na elevação desse índice. Existem alguns estudos sobre os efeitos da hiperinsulinemia sobre a glândula tireóide, no entanto, são conflitantes.

Considerando que a síndrome da LGC é um interessante modelo biológico de resistência à insulina independente da presença da obesidade, a avaliação destes pacientes pode otimizar a compreensão dos mecanismos possivelmente associados ao surgimento de alterações tireoideanas associadas à RI, na ausência de outros fatores de risco já descritos na literatura, como exposição à radiação e história familiar de doença tireoideana. Assim, o estudo da função e da estrutura tireoideana em pacientes com LGC, expostos desde a infância a um ambiente composto por alterações metabólicas, pode permitir o aprofundamento das discussões sobre o papel da RI e de outros fatores, como a hipoleptinemia, sobre o desenvolvimento de nódulos e disfunções tireoideanas.

Ademais, não existem estudos descrevendo as características da estrutura e função hormonal tireoideana em pacientes com LGC, portanto, este estudo poderá contribuir no preenchimento dessa lacuna do conhecimento. Essa pesquisa poderá, possivelmente, contribuir para um melhor seguimento clínico.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a prevalência de anormalidades tireoideanas em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita.

3.2 Objetivos Específicos

- ✓ Determinar o volume da tireoide e rastrear a presença de nódulos tireoideanos em pacientes com LGC;
- ✓ Avaliar os parâmetros metabólicos e hormonais tireoideanos em pacientes com LGC;
- ✓ Analisar a relação entre a função tireoideana e resistência à insulina em pacientes com LGC;
- ✓ Analisar a relação entre o volume tireoideano e a presença de nódulos com resistência à insulina em pacientes com LGC;
- ✓ Analisar a presença de autoimunidade anti-tireoideana em pacientes com LGC.

4. MÉTODOS

4.1 Tipo de Estudo

Trata-se de estudo descritivo transversal.

4.2 Local do Estudo

O estudo foi realizado nos ambulatórios de Endocrinologia e Metabologia e de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará, localizado na Rua Coronel Nunes de Melo, bairro Rodolfo Teófilo, no município de Fortaleza, Ceará. Esta é a unidade de referência no atendimento dos casos de LGC no estado.

4.3 Período de estudo

Foi realizado no período de outubro de 2016 a dezembro de 2017

4.4 Sujeitos da Pesquisa

4.4.1 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos todos os pacientes, independente do sexo e da idade, com diagnóstico clínico de LGC em acompanhamento regular nos serviços supracitados, com no mínimo duas consultas anuais e que aceitaram participar do estudo mediante assinatura do termo de consentimento e/ou assentimento livre e esclarecido.

O diagnóstico clínico, realizado previamente no local do estudo, foi baseado na presença de lipodistrofia generalizada desde o nascimento ou nas fases iniciais da infância. As demais características avaliadas para complementar o diagnóstico foram: aspecto acromegálico, aparente hipertrofia muscular, veias superficiais proeminentes

(flebomegalia), hepatomegalia, hipertrigliceridemia e resistência à insulina (AKINCI et al., 2016).

Os critérios de exclusão foram história exposição de material de contraste iodado nos seis meses anteriores, irradiação ou cirurgia de pescoço, pacientes com história de insuficiência cardíaca, hepática ou renal, doenças neurológicas ou psicológicas graves, como depressão, epilepsia e esquizofrenia, que possam ter impacto nos testes de função da tireóide, além de mulheres grávidas e lactantes.

4.5 Coleta de Dados

O convite para participação no estudo foi realizado no momento da consulta de rotina no ambulatório ou por telefone, quando foi marcado um dia para esclarecimento sobre a pesquisa e possível avaliação. No dia marcado, após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido ou termo de assentimento livre e esclarecido, os voluntários foram submetidos à coleta de sangue e à entrevista médica, onde foram coletados dados clínicos e, em seguida, foram realizados o exame físico e a ultrassonografia de tireoide.

4.5.1 Avaliação clínica

Todos os indivíduos foram submetidos a uma entrevista médica onde foram avaliados os seguintes parâmetros: sexo, idade, idade ao diagnóstico de LGC, diagnóstico de diabetes ou outras endocrinopatias, antecedentes pessoais ou familiares de lipodistrofia, doenças tireoideanas, consanguinidade, DM, hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia, doença cardiovascular, uso de fármacos (glitazona, metformina, inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), estatina, fibrato, beta-bloqueadores, insulina ou drogas com ação sobre o sistema nervoso), complicações microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia diabéticas) e presença de hipoglicemias.

Para obtenção desses dados, além da entrevista, os prontuários médicos foram revisados pelo investigador principal. Todos os dados foram registrados em instrumento elaborado pelo pesquisador para posterior transferência para banco de dados informatizado (Apêndice A).

4.5.2 Ectoscopia

Os pacientes foram examinados quanto à presença das manifestações fenotípicas da LGC através do exame físico, sendo avaliada a presença de fácies acromegalóide, rede venosa proeminente (flebomegalia), padrão de deposição de gordura corporal, *acanthosis nigricans* e hipertrofia muscular.

Acanthosis nigricans é definida pela presença de espessamento, hiperpigmentação e acentuação das linhas da pele, gerando aspecto grosseiro e aveludado no local afetado, sendo os mais frequentemente observados: região posterior do pescoço, axilas, face lateral do pescoço, superfícies flexoras dos membros, região periumbilical, inframamária, mucosa oral e, em casos raros, planta dos pés e palma das mãos (SCHWARTZ, 1994).

Foi realizada palpação cervical, com especial atenção para a glândula tireoide que é palpável na maioria dos indivíduos normais, foram observados os seguintes aspectos: volume tireoideano, consistência e presença de nódulos (MACIEL, 2007).

4.5.3 Avaliação antropométrica

As medidas antropométricas foram realizadas em ortostase, pelo mesmo examinador. Foram avaliados:

- a) peso em jejum, com roupas leves, em balança calibrada conforme instruções do fabricante;
- b) estatura em estadiômetro aferido/calibrado a cada 1 mm, mensurada sem calçados;

c) circunferência abdominal, medida com fita métrica aferida/marcada a cada 1 mm, situada paralelamente ao solo, durante a expiração, no ponto médio entre o rebordo costal e o topo da crista ilíaca (COOK et al., 2003).

O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado através da fórmula: $IMC = \text{peso em kg} / (\text{altura em metros})^2$. Indivíduos com idade ≥ 18 anos e com $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ e $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ serão classificados como sobrepeso e obesidade, respectivamente. Nos participantes com idade < 18 anos, sobrepeso foi definido por $IMC \geq$ percentil 85 e obesidade por $IMC \geq$ percentil 95, de acordo com os gráficos do *Center for Disease Control*(CDC) (DE ONIS; HABICHT, 1996).

4.5.4 Avaliação da pressão arterial

A pressão arterial foi mensurada duas vezes por método auscultatório, com instrumento validado e adequadamente calibrado, com manguito de tamanho adequado (balão do manguito envolvendo no mínimo 80% do braço), realizada com os pacientes sentados tranquilamente, por no mínimo cinco minutos, em uma cadeira, com os pés apoiados no chão e o braço apoiado ao nível do coração. Considerou-se alterada PAS e/ou PAD acima do percentil 95 para sexo, idade e estatura nas crianças e adolescentes e níveis pressóricos $\geq 140 \times 90 \text{ mmHg}$ nos adultos (FALKNER et al., 2004).

4.5.5 Diagnóstico de Diabetes Mellitus

O diagnóstico de diabetes mellitus foi realizado através de critérios definidos pelas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017/2018 (DE DIABETES, 2017). Foram considerados com diagnóstico de diabetes mellitus os indivíduos com história de duas medidas de glicose plasmática de jejum em dois dias distintos $> 126\text{mg/dL}$ ou portadores de sintomas clássicos do diabetes associado à glicemia $> 200\text{mg/dL}$ ou glicemia de 2h pós-sobrecarga de 75g de glicose $> 200\text{mg/dL}$. Nos adultos, considerou-se a presença de hemoglobina glicada $> 6,5\%$ em duas ou mais ocasiões como critério diagnóstico para diabetes.

4.5.6 Diagnóstico de Disfunção tireoideana

O diagnóstico de hipotireoidismo subclínico foi definido quando o TSH esteve acima dos valores de referência para idade, na presença de níveis de T4l normais, conforme os valores de referência para o método avaliado. O hipotireoidismo clínico foi considerado quando o paciente já relatava o uso de reposição hormonal da tireoide ou se o TSH estivesse acima de 10,0 mUI/l, independente dos níveis do T4l. O Hipertireoidismo clínico foi definido como clinicamente significativo se TSH <0,1 mUI/l, independente dos níveis de T4l, e, como subclínico quando TSH esteve menor que o valor de referência do método avaliado conforme a idade, na presença de níveis de T4l normais, conforme os valores de referência para o método avaliado.

4.6 Medidas laboratoriais

4.6.1 Processamento e armazenamento inicial das amostras

Todas as amostras de sangue, devidamente identificadas, foram colhidas em jejum de 12 horas e em seguida centrifugadas a 3000 rpm por 10 minutos para a separação do soro do plasma. Todas as amostras foram processadas, no laboratório parceiro LACT (Laboratório de análises clínicas e toxicológicas doutor Eurico Litton P. de Freitas), utilizando os equipamentos com as referidas calibrações para este fim.

4.6.2 Métodos laboratoriais

As determinações sanguíneas de glicose, colesterol total, colesterol HDL e triglicerídeos foram realizadas pelo método enzimático colorimétrico (aparelho automação Mindray BS120). A insulina foi determinada por eletroquimioluminescência (aparelho Advia centauru XP da Siemens).

O colesterol LDL foi calculado pela fórmula de Friedewald (FRIEDEWALD; LEVY; FREDRICKSON, 1972). Em acordo com o *guideline* do NCEP-ATPIII, foram adotadas as seguintes definições para a categorização do padrão de dislipidemia:

- a) Hipercolesterolemia: CT > 200 mg/dL;
- b) LDL alto: LDL > 100 mg/dL
- c) HDL baixo: HDL < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres;
- d) hipertrigliceridemia: TG > 150 mg/dL.

A dosagem do hormônio tireoestimulante (TSH) e dos hormônios tireoideanos (T4 e T3) foram por quimioluminescência (aparelho Advia centaur XP da Siemens), enquanto que os anticorpos antitireoperoxidase (ATPO) e anti-titreoglobulina (ATG) foram determinados por quimioluminescência (aparelho Modular E 170 da Roche).

4.6.3 Modelo de Avaliação da Homeostase (HOMA)

Matthews e cols. (MATTHEWS et al., 1985) desenvolveram um modelo matemático que prediz a sensibilidade à insulina pela simples medida da glicemia e insulinemia em jejum, designado HOMA. Este índice avalia o estado funcional da célula β , a sensibilidade à insulina e a IR. Foi construído, baseado em dados da literatura, curvas relacionando glicemia com a resposta insulínica em indivíduos saudáveis e com variados graus de comprometimento da função da célula beta, predizendo uma insulinemia e glicemia para uma dada sensibilidade e capacidade de secreção de insulina, sendo calculado através da fórmula:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{glicemia de jejum (mmol=mg/dl} \div 18) \times \text{insulinemia de jejum (\mu\text{U/ml})}}{22,5}$$

Geloneze et al. determinaram, num estudo brasileiro, um valor de corte do HOMA-IR para o diagnóstico de resistência à insulina de 2,71, sendo ratificado em um estudo recente publicado pelo mesmo grupo com uma amostra populacional cujos participantes apresentavam idade superior a 18 anos (GELONEZE et al., 2006; GELONEZE et al., 2009). Em crianças e adolescentes (idade inferior a 19 anos), foi

utilizado o *cutoff* de 2,5 (MADEIRA et al., 2008). Neste estudo o HOMA-IR foi utilizado como parâmetro de avaliação da RI.

4.6.4 Estudo molecular

O DNA genômico foi coletado e extraído de sangue periférico dos pacientes com LGC seguindo recomendações de técnicas padrões (SUBBARAYAN; SARKAR; ARDALAN, 2002). Foram utilizados oligonucleotídeos para a amplificação dos éxons e regiões intrônicas marginais dos genes *AGPAT2* e *BSCL2* que foram em parte desenhados pelos pesquisadores utilizando-se o programa *Primer3* e em parte cedidos por Agarwal A., conforme especificado no apêndice B.

4.6.5 Ultrassonografia de tireoide

A ultrassonografia de tireoide foi realizada por um único radiologista experiente, que utilizou um modelo padrão de avaliação e de registro dos achados ultrassonográficos. Os exames foram realizados através de um transdutor linear multifrequencial de 7-12 MHz, utilizando o aparelho Toshiba Xsario® da Toshiba Corporation Japão.

A avaliação do volume da tireoide foi realizada através da soma do volume do lobo direito, do lobo esquerdo e do istmo. O volume de cada lobo foi realizado utilizando-se a fórmula:

$$\text{Volume} = D. \text{ antero-posterior} \times D. \text{ transversal} \times D. \text{ longitudinal} \times 0,52$$

O volume da tireoide varia de acordo com a superfície corporal. Os valores de referência para avaliar a adequação desse parâmetro baseados na recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS) e complementados pelo estudo de Suzuki et al, pois os últimos avaliaram crianças abaixo de 6 anos que não estavam incluídas nas recomendações da OMS (ORGANIZATION; DISORDERS, 1997); SUZUKI et al., 2015) e estão descritos no apêndice H.

Foi considerado alteração do parênquima tireoideano a presença de ecogenicidade reduzida ou com padrão heterogêneo irregular à US. Estes achados estão

associados ao hipotireoidismo clínico e subclínico, podendo ocorrer mesmo na ausência de anticorpos anti-tireoideanos (SHIN; KIM; LEE, 2010; SPENCER et al., 2007).

A ultrassonografia tireoideana avaliou a presença de nódulos e suas características, possibilitando a análise de risco para malignidade e indicação de PAAF para as lesões que apresentam preditores de malignidade (IANNUCCILLI; CRONAN; MONCHIK, 2004).

4.7 Análise estatística

Os dados foram analisados através do Statistical Package of Social Science (SPSS Inc, Chicago, IL, USA), version 15.0 for Windows. As variáveis contínuas foram descritas por meio de mediana (mínimo; máximo) e as categóricas através de frequência relativa e absoluta. Foi utilizado o teste de *Mann-Whitney* para as variáveis contínuas. Associações entre variáveis categóricas foram realizadas através do qui-quadrado e do teste exato de *Fisher*. Para as análises de correlações foi calculado o coeficiente de correlação de postos de *Spearman* (r). O nível de significância estatística adotado para todos os testes foi de 5% ($p < 0,05$).

4.8 Aspectos éticos da pesquisa

Os princípios éticos foram seguidos em todas as fases do estudo, em consonância com o que preconiza a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Os participantes do estudo foram orientados sobre o anonimato, natureza, objetivos e benefícios da pesquisa. Além disso, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) ou o termo de assentimento informado livre e esclarecido (apêndices C e D) para o estudo, após uma explanação verbal e escrita.

O presente projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisas da Hospital Universitário Walter Cantídio, sob o número 996.494

4.9 Conflitos de Interesse

Não existiram conflitos de interesse envolvidos nesta pesquisa

5 . RESULTADOS

5.1 Descrição da casuística

Foram incluídos 23 pacientes com diagnóstico de LGC avaliados no período de outubro de 2016 a dezembro de 2017. Toda a casuística de pacientes com LGC em acompanhamento no HUWC foi avaliada, nenhum paciente foi excluído.

A mediana de idade foi de 13,3 anos, variando de 3,6 a 38,7 anos, sendo 15 (65%) pacientes eram crianças e adolescentes (menores de 18 anos e 11 meses). Em relação ao sexo, quatorze (60,8%) eram mulheres (Tabela 2).

Quanto às características fenotípicas da LGC, todos apresentavam redução ou ausência de tecido adiposo subcutâneo na face, tronco e membros, hipertrofia muscular, e flebomegalia, preenchendo os critérios clínicos para diagnóstico da doença. *Acanthosis nigricans* estava presente em 22 (95,6%) pacientes.

Todos os pacientes apresentavam HDL-colesterol baixo (28, 8-36 mg/dL) e dezoito (78,2%) exibiam hipertrigliceridemia (316,5 -1052mg/dL) no momento da coleta da amostra.

Quatorze (60,8%) pacientes já apresentavam diagnóstico de DM, no momento da avaliação. A mediana de idade ao diagnóstico de DM foi de 13 anos, variando de 6 meses a 38,7 anos. A duração do DM foi de 9,5 anos, variando de 8 meses a 16,5 anos. Em relação ao controle glicêmico, um total de dez (71,4%) apresentaram HbA1c > 7,0%, com mediana de 8,3% (5,2-12,2). Quanto ao uso de medicamentos, estavam em uso de metformina 13/14 pacientes com DM (92,8%), somente um não utilizava metformina devido à alteração nas transaminases hepáticas. Oito pacientes diabéticos (57,1%) estavam em uso de insulina, sendo a dose diária de 3,4 UI/Kg (1,4-6,4). Dentre os pacientes que não apresentavam diabetes no momento da avaliação, dois faziam uso de metformina, devido ao aumento dos parâmetros glicêmicos.

Quanto a complicações crônicas do DM, a nefropatia diabética estava presente em 6/14 pacientes, embora todos mantivessem função renal preservada. Neuropatia diabética foi descrita em 4/14 diabéticos, apenas um paciente havia antecedente de amputação de membros. Dois pacientes apresentavam retinopatia diabética (tabela 2).

Tabela 2 – Dados sócio demográficos e caracterização clínica dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita

Características sócio-demográficas/clínicas	LGC (n=23)
Sexo feminino % (n)	60,8 (14/23)
Idade (anos) (mediana, min-máx)	13,3 (3,6 - 38,7)
DP IMC (%) crianças e adolescentes	1 (0,11 - 1,59)
IMC (Kg/m²) adultos (mediana, min-máx)	22,2 (19,3 - 25)
Diabetes Mellitus, % (n)	60,8 (14/23)
Duração do DM (anos) (mediana, min-máx)	9,5 (1 - 14)
HAS %(n)	30,4(7/23)
Nefropatia diabética % (n)	50 (7/14)
Neuropatia diabética % (n)	28,5 (4/14)
Retinopatia diabética % (n)	14,2 (2/14)

Legenda - LGC: lipodistrofia generalizada congênita, DP: Desvio padrão, IMC: Índice de massa corporal, DM: diabetes melitus, HAS: Hipertensão arterial sistêmica, min: mínimo, máx: máximo.

Quanto às características genótípicas dos casos analisados (10/23), foram encontradas mutações no gene *AGPAT2* em quatro deles (LGC tipo 1) e em seis pacientes, no gene *BSCL2* (LGC tipo 2).

A descrição das principais características clínicas e moleculares desses pacientes se encontra na tabela 3.

Tabela 3 – Resumo das características clínicas e moleculares dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita, Fortaleza – CE, 2017 (n=23)

Iniciais	Subtipo	Comorbidades, Complicações microvasculares	Medicamentos em uso
Sexo/idade (anos)	Mutação (gene)		
FLM Mas, 3,6	LGC tipo 1 <i>AGPAT2</i>	↓HDL	–
DDLV Fem, 4,2	NA	↓HDL,	–

DOF Fem, 4,9	NA	↓HDL, ↑TG, ↑CT DM, Nefrop	Insulina
RYT Masc, 5,9	LGC tipo 2 <i>BSCL2</i>	↓HDL, ↑TG	–
FMM Fem, 6,3	LGC tipo 1 <i>AGPAT2</i>	↓HDLc	–
NLGM Masc, 7,4	NA	↓HDL	–
KCS Fem, 7,7	LGC tipo 2 <i>BSCL2</i>	↓HDL, ↑TG, HAS	MTF
CM Masc, 7,8	NA	↓HDL, ↑TG, Neurop	–
RMTS Fem, 9	LGC tipo 2 <i>BSCL2</i>	↓HDL-c, ↑TG, ↑CT, HAS, Nefrop, DM	MTF
KEBS Fem, 10,5	LGC tipo 1 <i>AGPAT2</i>	↓HDL,	–
JAGS Masc, 12,2	NA	↓HDL, ↑TG	MTF
LCS Masc, 13	LGC tipo 2 <i>BSCL2</i>	↓HDL, ↑TG, ↑CT, DM, HAS, Nefrop	MTF, TZD, Insulina, Losartan
ACBL Fem, 13,2	LGC tipo 2 <i>BSCL2</i>	↓HDL, ↑TG, DM	MTF, TZD
DRM Masc, 16,8	NA	↓HDL, ↑TG, ↑CT, DM	MTF
PCSF Masc, 17,9	LGC tipo 2 <i>BSCL2</i>	↓HDL, ↑TG, DM, HAS, Nefrop	MTF, Insulina, Losartan
LFS Fem, 21,2	NA	↓HDL, ↑TG, , ↑CT DM	MFT, LT4, Ciprofibrato
RAL Fem, 23	NA	↓HDL, ↑TG, ↑CT, DM, HAS, Retinop, Nefrop	MTF, Insulina, Losartan
GCAS Fem, 25,8	NA	↓HDL, ↑TG, DM	MTF, Insulina

ACLS Fem, 29	NA	↓HDL, ↑TG, DM	MTF, Insulina, TZD, Janúvia, Ciprofibrato
BMS Fem, 29,3	LGC tipo 1 <i>AGPAT2</i>	↓HDL, ↑TG, ↑CT, DM, HAS, Nefrop, Neurop, Retinop	Losartan, MTF, TZD, Insulina, MTZ, Ciprofibrato
MCV Masc, 29,4	NA	↓HDL, ↑TG, DM	MTF, Insulina
RMAS Fem, 33,6	NA	↓HDL, ↑TG, DM, HAS, Neurop Nefrop	MTF, Insulina, Losartan
MIM Fem, 38,7	NA	↓HDL, ↑TG, DM	MTF, insulina

Legenda - NA: não se aplica, pois não realizou a genotipagem, LGC: Lipodistrofia Generalizada Congênita; HOMA-IR: *Homeostasis model assessment-insulin resistance*; HDL: *high density lipoprotein*; LDL: *low density lipoprotein*; DM: Diabetes Mellitus, HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; Nefrop: Nefropatia diabética; Neuro: Neuropatia diabética; Retinop: Retinopatia diabética, MTF: Metformina; TZD: pioglitazona; MTZ: Metimazol; LT4: levotiroxina sérica.

5.2 Descrição dos parâmetros bioquímico-hormonais e ultrassonografia da tireoide nos pacientes com LGC

A tabela 4 mostra os dados da avaliação laboratorial de todos os pacientes da casuística, incluindo os parâmetros glicêmicos, lipêmicos e nível de leptina.

Foram investigados os antecedentes familiares para doença tireoideana (funcional e/ou estrutural) e apenas uma paciente descreveu história compatível com hipertireoidismo paterno, sem, no entanto, confirmação diagnóstica. Esta paciente, diabética, 4,9 anos, apresentou exames sugestivos de hipertireoidismo subclínico (TSH 0,48 uUI/mL, T4l 0,93 ng/dL e T3 total 1,63 ng/dL) e US tireoideano com todos os parâmetros dentro dos valores de referência (VR) considerados normais. Não houve antecedente de irradiação ou cirurgia cervical em nenhum dos pacientes avaliados.

Os marcadores de função e autoimunidade tireoideanos da casuística dos pacientes com LGC foram apresentados na tabela 5. Na descrição dos parâmetros laboratoriais, foram excluídos dois pacientes por apresentarem diagnóstico prévio de

disfunção tireoideana e estarem em uso medicação que interferem diretamente na função tireoideana (um paciente em uso de metimazol e o segundo em uso de levotiroxina). O TSH esteve alterado em dois pacientes sem antecedentes de doença tireoideana, quando comparado aos VR adequado para a idade. Quanto aos hormônios tireoideanos propriamente ditos, todos os indivíduos apresentaram dosagens de T4l e T3 total, dentro no limite da normalidade para idade.

Tabela 4 - Descrição dos parâmetros laboratoriais dos 23 pacientes com lipodistrofia generalizada congênita, Fortaleza – CE, 2017

Variáveis (mediana)	LGC
Hemoglobina glicada (%)	6,2 (3,9 - 12,2)
Glicemia de jejum (mg/dL)	111(67 - 406)
Insulina basal (mUI/mL)	59,8 (1,7 - 201,6)
HOMA-IR	14,5 (0,49 - 94,5)
Colesterol total (mg/dL)	147 (111 - 268)
HDL-colesterol (mg/dL)	28 (8 - 36)
LDL-colesterol (mg/dL)	67,4 (23 - 113)
Triglicerídeos (mg/dL)	316 (55 - 1032)
Leptina (ng/mL)	1,05 (0,2 - 3,3)

Legenda – LGC: lipodistrofia generalizada congênita; HOMA-IR: *Homeostasis model assessment-insulin resistance*; HDL: *high density lipoprotein*; LDL: *low density lipoprotein*; Dados foram expostos em mediana (mínimo e máximo)

Quando a prevalência de disfunção tireoideana e a presença de auto anticorpos anti-tireoideanos foram avaliados, todos os pacientes participaram da análise estatística. A prevalência de disfunção hormonal foi de 17,4% (4/23), sendo distribuídos igualmente dentre as categorias: hipotireoidismo subclínico (1/23) e clínico (1/23), hipertireoidismo subclínico (1/23) e clínico (1/23).

Quando analisada a correlação entre o HOMA-IR e os parâmetros de função tireoideana (TSH, T4l e T3 total), foi verificada uma correlação negativa com o T4l, quando todos os pacientes sem antecedente de doença tireoideana foram incluídos na análise (rô de Spearman 0,036). No entanto, nenhuma correlação foi observada quando excluímos os pacientes em uso de insulino terapia.

Tabela 5 – Descrição da função e dos marcadores de autoimunidade tireoideanos nos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita, Fortaleza – CE, 2017

Variáveis	LGC (n=23)
TSH (uUI/mL)*	1,27 (0,48 - 6,71)
T4I (ng/dL)*	1,06 (0,82 - 1,92)
T3 total (ng/dL)*	1,27 (0,69 - 1,76)
ATPO positivo %	4
ATg positiva %	17,3

Legenda – LGC: lipodistrofia generalizada congênita; TSH (hormônio tireoestimulante), T4I: tiroxina livre, T3 total: Triiodotironina total, ATPO: Anticorpo antitireoperoxidade, ATg: Anticorpo antitireoglobulina. Dados contínuos foram expostos em mediana (mínimo e máximo), e categóricos em %(n). Os dados laboratoriais foram descritos em mediana (mínimo-máximo). * Incluídos apenas 21 pacientes que não apresentavam antecedente de doença tireoideana.

Não houve associação entre HOMA-IR e os auto anticorpos anti-tireoideanos. A descrição individualizada dos parâmetros de função e marcadores de autoimunidade tireoideana dos pacientes com LGC encontra-se no apêndice E.

A tabela 6 descreve os achados relacionados à estrutura tireoideana, avaliada através de ultrassonografia em pacientes com LGC. Foi realizado o diagnóstico de um caso de carcinoma papilífero da tireoide em uma paciente de 8 anos de idade, portadora da mutação no gene *BSCL2*, sem história prévia de risco para câncer de tireoide (história familiar ou antecedente de irradiação cervical), com diagnóstico recente de DM. Quase metade dos pacientes (47,6%) apresentou pelo menos uma alteração no US da tireoide, dentre estas estão: volume, presença de nódulos e alteração do parênquima tireoideano (tabela 6). Apenas uma paciente, 25 anos, diabética não pode comparecer para realização do US tireoideano.

Tabela 6 – Descrição das características ultrassonográficas da tireoide em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita, Fortaleza – CE, 2017

Variáveis	LGC (n=22)
Volume tireoideano (cm³)	4,95 (1,04 - 60,4)
Volume tireoideano elevado %(n)	19,1 (4)
Presença de nódulos %(n)	33,3 (7)
Alteração de parênquima tireoideano %(n)	33,3 (7)

Volume tireoideano está representado pela mediana (mínimo e máximo).

Quando analisada a correlação entre o HOMA-IR e os parâmetros estruturais tireoideanos (volume tireoide e presença de nódulos), foi verificado que houve correlação positiva com o volume, quando todos os pacientes foram incluídos na análise (rô de Spearman 0,035). No entanto, quando excluímos os 8 pacientes em uso de insulinoaterapia, nenhuma correlação foi observada. A descrição individualizada das alterações na ultrassonografia tireoideana dos pacientes com LGC encontra-se no apêndice F.

Posteriormente, os pacientes foram divididos em grupos conforme a idade (menores e maiores de 19 anos), sexo, presença de diabetes e conforme o tipo de mutação, com o intuito de avaliar se as correlações comumente descritas na população geral permanecem neste grupo de doentes.

5.3 Avaliação bioquímico, hormonal e estrutural dos pacientes com LGC, conforme a idade

Os pacientes foram subdivididos em dois grupos: crianças e adolescentes (menores de 19 anos) e adultos, devido à descrição literária acerca da existência de variação nos parâmetros tireoideanos de acordo com a idade (apêndices G e H).

No grupo de crianças e adolescentes, a idade foi 7,7 anos (3,6 – 17,9), sete (46,6%) pertenciam ao sexo feminino e o diabetes acometia seis (40%) destes doentes. No grupo adulto, a idade foi 29,1 anos (21,2 – 38,7), sete (88,8%) eram mulheres e todos eram diabéticos. Os dados bioquímicos estão descritos na tabela 7, a seguir.

Quando os pacientes foram agrupados conforme a idade e após a exclusão dos pacientes em uso de medicamentos que interferiam diretamente sobre a função tireoideana, dois pacientes apresentavam TSH alterado no grupo de crianças e nenhum no grupo adulto. O primeiro paciente possuía TSH acima do valor de referência para a idade (TSH 6,71 uUI/mL) e outro, abaixo (TSH 0,48 uUI/mL), ambos se apresentavam com características de disfunções tireoideanas subclínicas, visto que os hormônios tireoideanos propriamente ditos permaneciam dentro da normalidade da referência para a idade (apêndice G).

Tabela 7 – Descrição dos parâmetros laboratoriais dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita conforme a idade, Fortaleza – CE, 2017

Variáveis	<19a (n=15)	>19a (n=8)	p
Hemoglobina glicada (%)	5,8 (3,9 - 12,2)	8,2 (5,2 - 10,4)	0,560
Glicemia de jejum (mg/dL)	99 (67 - 309)	158 (100 - 406)	0,040*
Insulina basal (mUI/mL)	28,2 (2,1 - 201,6)	63,9 (1,7 - 112,3)	0,714
HOMA-IR	7,03 (0,49 - 94,59)	20,94 (1,7 - 73,13)	0,365
Colesterol total (mg/dL)	129 (111 - 268)	188 (123 - 251)	0,028*
HDL-colesterol (mg/dL)	66,9 (23 - 113)	89 (47,8 - 109,8)	0,442
LDL-colesterol (mg/dL)	29 (8 - 36)	24,5 (19 - 35)	0,357
Triglicerídeos (mg/dL)	157 (55 - 1032)	370,5 (251 - 940)	0,056

Legenda – LGC: lipodistrofia generalizada congênita; HOMA-IR: *Homeostasis model assessment-insulin resistance*; HDL: *high density lipoprotein*; LDL: *low density lipoprotein*; Dados foram expostos em mediana (mínimo e máximo).

Não houve alteração do T4l, nem T3 total em nenhum dos grupos. A tabela 8 mostra os marcadores de função e de autoimunidade tireoideana nos pacientes, conforme a idade. Uma paciente do grupo dos adultos foi excluída, devido ao uso de metimazol. Um caso foi excluído do grupo das crianças devido ao uso de levotiroxina.

Tabela 8 – Descrição da função e dos marcadores de autoimunidade tireoideana nos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita, conforme idade, Fortaleza – CE, 2017

Variáveis	<19a (n=14)	>19a (n=7)	p
TSH (uUI/mL)*	1,51 (0,48 - 6,71)	1,08 (0,68 - 4,27)	0,397
T4l (ng/dL)*	1,1 (0,81 - 1,92)	0,95 (0,71 - 1,19)	0,026*
T3 total (ng/dL)*	1,11 (0,9 - 1,76)	1,05 (0,69 - 1,27)	0,001*
ATPO positivo %(n)	0	12,5 (1)	0,381
ATg positiva %(n)	13 (2)	25 (2)	0,618

Legenda – LGC: lipodistrofia generalizada congênita; TSH: hormônio tireoestimulante, T4l: tiroxina livre, T3 total: Triiodotironina total, ATPO: Anticorpo antitireoperoxidase, ATg: anticorpo antitireoglobulina. Os dados dos anticorpos foram expressos em %(n). * Incluídos apenas 21 pacientes que não apresentavam antecedente de doença tireoideana.

A tabela 9 apresenta a estrutura tireoideana avaliada através de ultrassonografia em pacientes com LGC, conforme a idade. Houve diferença estatisticamente significativa apenas no parâmetro de volume tireoideano.

Tabela 9 – Descrição das características ultrassonográficas da tireoide em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita conforme idade, Fortaleza – CE, 2017

Variáveis	< 19 anos (n=15)	>19 anos(n=7)	p
Volume tireoideano (cm³)	3,9 (1,04 - 18,5)	11,85 (8,85 - 60,4)	0,001*
Volume tireoideano alterado	13,3(2)	25 (2)	0,642
Presença de nódulos %(n)	20(3)	50 (4)	0,145
Alteração de parênquima tireoideano %(n)	20(3)	50 (4)	0,156

Volume tireoideano está representado pela mediana (mínimo e máximo), enquanto os outros parâmetros estão representados em números relativos e absolutos.

5.4 Avaliação bioquímico, hormonal e estrutural dos pacientes com LGC, conforme o sexo

Posteriormente, os pacientes foram reagrupados de acordo com o sexo. A idade do grupo feminino foi 17,2 anos (4,2 – 38,7) e 71,4% eram diabéticas. Enquanto que a idade no grupo masculino foi 10 anos (3,6 – 29,4) e 44,4% eram diabéticos. Os parâmetros laboratoriais estão descritos na tabela 10 a seguir.

Quando categorizamos os parâmetros TSH, T4l, T3 total em alterados ou não, apenas 1 paciente masculino apresentou o TSH elevado (6,71 uUI/mL) e uma paciente do sexo feminino apresentou o TSH baixo (0,48 uUI/mL).

Houve diferença estatisticamente significativa no parâmetro do T4l, que apresentou valores maiores no grupo masculino. Não houve diferença estatística entre os outros parâmetros. Houve uma tendência de o T3 total também se apresentar maior no grupo masculino (Tabela 11). Nesta análise, duas pacientes do grupo feminino foram excluídas, pois em uma estava em uso de drogas que interferem diretamente sob a função tireoideana.

Tabela 10 – Descrição dos parâmetros laboratoriais dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita conforme o sexo, Fortaleza – CE, 2017 (n=23)

Variáveis	Feminino (n=14)	Masculino (n=9)	p
Hemoglobina glicada (%)	6,6 (3,9 - 10,4)	5,9 (4,2 - 12,2)	0,975
Glicemia de jejum (mg/dL)	110,5 (71 - 309)	111 (67 - 406)	1,000
Insulina basal (mUI/mL)	63,9 (2,1 - 201,6)	22,9 (1,7 - 107)	0,145
HOMA-IR	20,94 (0,49 - 94,59)	5,11 (1,7 - 49,67)	0,165
Colesterol total (mg/dL)	153,5 (117 - 251)	128 (111 - 268)	0,250
LDL-colesterol (mg/dL)	67,4 (47 - 109,8)	68,7 (23 - 113)	0,606
HDL-colesterol (mg/dL)	25,5 (8 - 33)	33 (23 - 36)	0,007*
Triglicerídeos (mg/dL)	356 (55 - 940)	157 (62 - 1032)	0,277

Legenda – LGC: lipodistrofia generalizada congênita; HOMA-IR: *Homeostasis model assessment-insulin resistance*; HDL: *high density lipoprotein*; LDL: *low density lipoprotein*; Dados foram expostos em mediana (mínimo e máximo)

Tabela 11 – Descrição da função e dos marcadores de autoimunidade tireoideana nos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita, conforme sexo, Fortaleza – CE, 2017 (n=21)

Variáveis	Feminino (n=12)	Masculino (n=9)	p
TSH (uUI/mL)	1,27 (0,48 - 4,27)	1,83 (0,68 - 6,71)	0,370
T4l (ng/dL)	0,95 (0,71 - 1,23)	1,14 (0,94 - 1,92)	0,025*
T3 total (ng/dL)	1,16 (0,69 - 1,76)	1,38 (1,08 - 1,66)	0,149
ATPO positivo % (n)	7,1 (1)	0	1,000
ATg positiva % (n)	28,5 (4)	0	0,054

Legenda – LGC: lipodistrofia generalizada congênita; TSH (hormônio tireoestimulante), T4l: tiroxina livre, T3 total: Triiodotironina total, ATPO: Anticorpo antitireoglobulina, ATg: Anticorpo antitireoperoxidase. * Incluídos apenas 21 pacientes que não apresentavam antecedente de doença tireoideana.

A avaliação da estrutura tireoideana está descrita conforme mostra a tabela 12 a seguir. Houve diferença estatística entre os grupos no parâmetro de volume tireoideano, sendo que o grupo feminino apresentou valores maiores que o masculino.

Tabela 12 – Descrição das características ultrassonográficas da tireoide em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita conforme o sexo, Fortaleza – CE, 2017

Variáveis	Feminino (n=13)	Masculino (n=9)	p
Volume tireoideano (cm³)	9,3 (3,6 - 60,4)	3 (1,04 - 8,4)	0,017*
Volume tireoideano alterado % (n)	28,5(4)	0	0,115
Presença de nódulos % (n)	28,5(4)	33,3 (3)	0,628
Alteração de parênquima tireoideano % (n)	35,7(5)	22,2 (2)	0,656

Volume tireoideano está representado pela mediana (mínimo e máximo).

5.5 Avaliação bioquímico, hormonal e estrutural dos pacientes com LGC, conforme a presença de Diabetes Mellitus

Quando dividimos os pacientes em grupos conforme a presença do diagnóstico de diabetes mellitus, observamos que no grupo com diabetes a idade foi 22,1 anos (4,9 – 38,7), onze (71,4%) eram mulheres e nove (64,2%) estavam em uso de insulina. Enquanto no grupo dos não diabéticos, a idade foi 7,4 anos (3,6 – 12,2) e quatro (44,4%) eram mulheres. Os parâmetros laboratoriais foram descritos na tabela 13 a seguir.

Tabela 13 – Descrição dos parâmetros laboratoriais dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita conforme a presença de Diabetes mellitus, Fortaleza – CE, 2017

Variáveis	DM (n=14)	Sem DM (n=9)	p
Hemoglobina glicada (%)	8,3 (5,2 - 12,2)	5,4 (3,9 - 5,9)	0,002*
Glicemia de jejum (mg/dL)	158 (71 - 406)	89 (67 - 113)	0,009*
Insulina basal (mUI/mL)	64,1 (1,7 - 201,6)	13 (2,1 - 118,1)	0,110
HOMA-IR	23,7 (1,7 - 94,59)	2,6 (0,49 - 30,88)	0,043*
Colesterol total (mg/dL)	179 (111 - 268)	128 (117 - 179)	0,053
LDL-colesterol (mg/dL)	54,9 (47 - 109,8)	76 (23 - 123)	0,423
HDL-colesterol (mg/dL)	27,5 (8 - 35)	28 (23 - 36)	0,688
Triglicerídeos (mg/dL)	370,5 (153 - 1032)	128 (55 - 384)	0,003*

Legenda – LGC: lipodistrofia generalizada congênita; HOMA-IR: *Homeostasis model assessment-insulin resistance*; HDL: *high density lipoprotein*; LDL: *low density lipoprotein*; Dados foram expostos em mediana (mínimo e máximo)

Quando categorizamos os parâmetros TSH, T4I, T3 total em alterados ou não, apenas um paciente diabético apresentou TSH baixo, enquanto que um não diabético apresentou TSH elevado. Os outros parâmetros estavam dentro dos valores de referência para o método analisado (tabela 14). Duas pacientes do grupo DM foram excluídas pois estavam em uso de drogas que interferem na função tireoideana.

Os parâmetros estruturais estão descritos na tabela 15. Entre os pacientes diabéticos e que apresentavam nódulos, 4/5 estavam em uso de insulina. No entanto, apenas uma paciente foi diagnosticada com carcinoma tireoideano, e, apesar de ser diabética, não utilizava insulino terapia.

Tabela 14 – Descrição da função e dos marcadores de autoimunidade tireoideana nos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita conforme a presença de Diabetes Mellitus Fortaleza – CE, 2017

Variáveis	DM (n=12)	Sem DM (n=9)	p
TSH (uUI/mL)	1,08 (0,48 - 4,27)	2,05 (0,72 - 6,71)	0,175
T4I (ng/dL)	0,95 (0,71 - 1,19)	1,2 (1 - 1,92)	0,012*
T3 total (ng/dL)	1,08 (0,69 - 1,63)	1,54 (1,38 - 1,76)	0,003*
ATPO positivo% (n)	8,3 (1)	0	1,000
ATg positiva % (n)	16,6 (2)	22,2 (2)	0,618

Legenda – LGC: lipodistrofia generalizada congênita; TSH (hormônio tireoestimulante), T4 livre: tiroxina livre, T3 total: Triiodotironina total, ATPO: Anticorpo antitireoglobulina, ATg: Anticorpo antitireoperoxidase. * Incluídos apenas 21 pacientes que não apresentavam antecedente de doença tireoideana.

Tabela 15 – Descrição das características ultrassonográficas da tireoide em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita conforme a presença de Diabetes, Fortaleza – CE

Variáveis	DM (n=13)	Sem DM (n=9)	p
Volume tireoideano (cm³)	9,83 (2,85 – 60,4)	3,62 (1,04 - 5,6)	0,009*
Volume tireoideano alterado % (n)	21,4(3)	11,1 (1)	0,087
Presença de nódulos % (n)	35 (5)	22,2 (2)	0,097
Alteração de parênquima tireoideano % (n)	35 (5)	22,2 (2)	0,051

Volume tireoideano está representado pela mediana (mínimo e máximo).

5.6 Avaliação bioquímico, hormonal e estrutural dos pacientes com LGC, conforme a mutação

Apenas 10 pacientes obtiveram o estudo genético para auxiliar na classificação dos subtipos de LGC, destes 60% (6/10) pertenciam ao subtipo 2 (mutação no gene *BSCL2*). A mediana de idade do subtipo 1 (*AGPAT2*) foi 8,3 anos (3,6 – 29,3), três (75%) era do sexo feminino e um (25%), diabético. A mediana de idade do subtipo 2 (*BSCL2*) foi 9 anos (5,9 – 17,9), três (50%) era do sexo feminino e quatro (66,6%), diabéticos. Os parâmetros bioquímico-hormonal estão descritos na tabela 16 a seguir.

Quando categorizamos os parâmetros TSH, T4I, T3 total em alterados ou não, nenhum parâmetro esteve alterado, nos grupos conforme a mutação. Não houve diferença estatística entre os grupos em nenhum parâmetro avaliado (tabela 17). Uma paciente do grupo *AGPAT2* foi excluída pois em uso de metimazol, e outra do grupo *BSCL2* pois estava em tratamento com levotiroxina.

Tabela 16 – Descrição dos parâmetros laboratoriais dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita conforme o genótipo, Fortaleza – CE, 2017 (n=10)

Variáveis	<i>AGPAT2</i> (n=4)	<i>BSCL2</i> (n=6)	p
Hemoglobina glicada (%)	5,6 (3,9 - 10,4)	7,5(5,6 - 12,2)	0,442
Glicemia de jejum (mg/dL)	96,5 (81 - 264)	171(67 - 309)	0,763
Insulina basal (mUI/mL)	17,3 (2,1 - 112,3)	89,1(11,7 - 124,1)	0,336
HOMA-IR	3,93 (0,49 - 73,13)	30,88 (1,93 - 94,59)	0,375
Colesterol total (mg/dL)	121,5 (117 - 251)	152 (111 - 268)	0,443
LDL-colesterol (mg/dL)	76 (64,7 - 78)	56,9 (47 - 113)	0,870
HDL-colesterol (mg/dL)	26 (24 - 28)	31,5 (26 - 34)	0,318
Triglicerídeos (mg/dL)	106,5 (80 - 940)	267 (153 - 1032)	0,512

Legenda – LGC: lipodistrofia generalizada congênita; HOMA-IR: *Homeostasis model assessment-insulin resistance*; HDL: *high density lipoprotein*; LDL: *low density lipoprotein*; Dados foram expostos em mediana (mínimo e máximo)

Tabela 17 – Descrição da função e dos marcadores de autoimunidade tireoideana nos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita conforme o tipo de mutação presente, Fortaleza – CE, 2017 (n=8)

Variáveis	<i>AGPAT2</i> (n=3)	<i>BSCL2</i> (n=5)	p
TSH (uUI/mL)	2,39 (2,05 - 5,4)	1,51 (0,77 - 2,92)	0,141
T4l (ng/dL)	1,15 (1 - 1,27)	1,03 (0,81 - 1,92)	0,497
T3 total (ng/dL)	1,42 (0,69 - 1,65)	1,13 (0,9 - 1,176)	0,892
ATPO positivo% (n)	0	0	1,000
ATg positiva % (n)	33,3 (1)	0	0,791

Legenda – LGC: lipodistrofia generalizada congênita; TSH (hormônio tireoestimulante), T4l: tiroxina livre, T3 total: Triiodotironina total, ATPO: Anticorpo antitireoglobulina, ATg: Anticorpo antitireoperoxidase.

* Incluídos apenas 21 pacientes que não apresentavam antecedente de doença tireoideana.

Os parâmetros estruturais foram descritos na tabela 18, todos os pacientes destes grupos foram analisados quanto às alterações ultrassonográficas.

Tabela 18 – Descrição das características ultrassonográficas da tireoide em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita conforme o tipo de mutação presente, Fortaleza – CE, 2017 (n=10)

Variáveis	<i>AGPAT2</i> (n=4)	<i>BSCL2</i> (n=6)	p
Volume tireoideano (cm³)	3,96 (2,62 - 60,4)	4 (3 - 18,5)	0,849
Volume tireoideano alterado % (n)	25(1)	16,6 (1)	0,409
Presença de nódulos % (n)	50(2)	16,6 (1)	0,598
Alteração de parênquima tireoideano % (n)	50(2)	16,6 (1)	0,693

Volume tireoideano está representado pela mediana (mínimo e máximo), enquanto os outros parâmetros estão representados em números relativos e absolutos.

6. DISCUSSÃO

Até este momento, este é o primeiro estudo que avaliou a prevalência de alterações da função e da estrutura tireoideana em pacientes com LGC. Foi observada a presença de disfunção tireoideana em 4/23 pacientes jovens com essa rara enfermidade. Foram detectadas alterações na estrutura tireoideana através da ultrassonografia em 10/22 pacientes, dentre estas, um caso de carcinoma de tireoide em uma menina de 8 anos.

6.1 Descrição da casuística de indivíduos com Lipodistrofia Generalizada Congênita

A casuística de pacientes portadores de LGC no estado do Ceará é formada por 23 indivíduos em seguimento regular. O Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará é o segundo em número de pacientes com diagnóstico de LGC no Brasil, apenas no Rio Grande do Norte existe uma casuística com maior número de casos (LIMA et al., 2016). Um dos motivos para o número relevante de pacientes com LGC nos estados do nordeste brasileiro é a endogamia. O casamento entre parentes consanguíneos é comum entre os nordestinos (BITTLES; BLACK, 2010) e aumenta a chance para o desenvolvimento de doenças autossômicas recessivas, como é o caso desta rara enfermidade. Quanto a descrição das características sócio-demográficas, o sexo feminino apresentou maior prevalência, provavelmente devido às características fenotípicas da LGC, que se caracteriza pela ausência de tecido adiposo ocasionando aspecto masculinizado, (hipertrofia muscular, proeminência das veias periféricas e aspecto acromegalóide) (GARG, 2004; PATNI; GARG, 2015), o que pode justificar a maior procura à assistência médica por pacientes do sexo feminino. Este achado foi semelhante ao da maior casuística brasileira, cuja prevalência do sexo feminino foi de 61,4% (LIMA et al., 2016).

Por se tratar de uma doença de mortalidade precoce, seja por alterações cardíacas, infecções ou hipertensão portal, as médias de idade dos pacientes em seguimento nas casuísticas atualmente descritas são baixas (LIMA et al., 2016; AGARWAL; BARNES; GARG, 2004). A mediana de idade desta casuística foi ainda menor, possivelmente em decorrência da busca ativa aos familiares dos casos em

acompanhamento, o que proporcionou detecção, diagnóstico e seguimento precoces destes indivíduos.

Quanto aos antecedentes patológicos, a hipertensão arterial sistêmica acometeu, aproximadamente, um terço dos pacientes. Dados semelhantes aos publicados na casuística potiguar, que incluiu 44 pacientes e cuja prevalência de HAS foi de 27% (LIMA et al., 2016).

O diabetes acometeu em torno de 60% dos pacientes desta casuística. Estes dados foram semelhantes aos do Rio Grande do Norte e na Turquia, onde essas prevalências foram de 68,2% e 56,3%, respectivamente (LIMA et al., 2016; AKINCI et al., 2016).

A prevalência de complicações crônicas do diabetes (nefropatia, neuropatia e retinopatia) foi relativamente alta, considerando a baixa mediana de idade dos pacientes avaliados. Uma possível justificativa para esse achado deve-se ao fato de que a LGC se manifesta desde a primeira infância e cursa com evolução rápida e desfavorável (PATNI; GARG, 2015). Os resultados desse trabalho se assemelham aos índices descritos no subtipo 2 da LGC da casuística turca (AKINCI et al., 2016), que se apresenta com RI e complicações metabólicas de forma mais intensa (SHIMOMURA et al., 1999).

Com relação ao exame físico, a mediana do IMC foi normal, no entanto alguns pacientes apresentaram sobrepeso, o que não era esperado, considerando a ausência de tecido adiposo secundária ao distúrbio de base. Uma possibilidade para justificar estes achados são o aumento de massa muscular e a hepatomegalia, comuns nestes doentes (CHANDALIA et al., 1995; SIMHA; GARG, 2003).

Quando avaliado o perfil glicêmico, as medianas de hemoglobina glicada, glicemia de jejum e insulina basal estavam elevadas, em concordância com as características da LGC. A LGC é uma enfermidade que cursa com alteração do metabolismo glicêmico desde a época da introdução dos alimentos sólidos, portanto, a RI se inicia precocemente e que os pacientes apresentam alto risco de diabetes lipotrófico (GARG, 2015a). O nível de HOMA-IR foi bem acima do valor de referência normal (GELONEZE et al., 2006), haja vista que esta é a alteração mais precoce neste distúrbio.

Quanto aos parâmetros lipídicos, os níveis de HDL-colesterol foram bastante reduzidos, associados a hipertrigliceridemia importante na maioria dos casos. Estes achados configuram um padrão de RI presente na LGC (GARG, 2015a).

A leptina encontrou-se abaixo dos valores mínimos de referência em todos os pacientes, consoante com a fisiopatologia da LGC, que apresenta baixos níveis de leptina secundários à ausência de tecido adiposo, principal órgão secretor desse hormônio (SIMHA; GARG, 2009).

Sugere-se que a leptina atue como um fator de risco no desenvolvimento de CPT (HEDAYATI et al., 2011; CHENG et al., 2011; CHENG et al., 2010). Hedayati et al encontraram altos níveis de leptina em pacientes com CPT (HEDAYATI et al., 2011). De forma semelhante, Cheng et al observaram altos níveis de leptina e de receptores de leptina em pacientes com CPT (CHENG et al., 2010). No entanto, foi detectado de um caso de carcinoma papilífero de tireoide (CPT) em uma paciente sem história prévia para risco (história familiar ou antecedente de irradiação de região cervical) e nível muito baixo de leptina.

Quanto aos marcadores laboratoriais da função tireoideana, a mediana de TSH, T4l e T3 total dos pacientes encontravam-se dentro dos valores de referência conforme as idades. No entanto, foram diagnosticados dois novos casos de disfunção tireoideanas, um caso de hipertireoidismo subclínico e outro de hipotireoidismo subclínico. Os pacientes que haviam diagnóstico prévio de disfunção tireoideana foram excluídos das análises laboratoriais dos hormônios tireoideanos, a fim de evitar viés de seleção na avaliação desse parâmetro.

Disfunção tireoideana foi encontrada em 17,2% desta casuística, sendo 8,6% de hipotireoidismo (4,3% franco e 4,3% subclínico), 8,6% de hipertireoidismo (4,3% franco e 4,3% subclínico). Esta prevalência mais elevada do que às encontradas no estudo populacional NHANES III, no qual a frequência de hipotireoidismo foi 4,6% da população americana não institucionalizada (0,3% clínico e 4,3% subclínico) e hipertireoidismo em 1,3% (0,5% clínico e 0,7% subclínico) (HOLLOWELL et al., 2002). É importante salientar que o NHANES III avaliou a população de maiores de 12 anos, e observou que a incidência de distúrbios tireoideanos aumentava com a idade. Essa informação reforça a importância dos achados da atual pesquisa, pois os pacientes apresentavam mediana de idade muito baixa e 43,4% encontrava-se abaixo de 12 anos no momento da avaliação. Não existem estudos brasileiros demonstrando prevalência de doenças tireoideanas em crianças.

Foi observado uma correlação negativa entre o HOMA-IR e o T4l, em consonância com a descrição de Roos et al, em estudo transversal com 2703 pacientes

holandeses com síndrome metabólica, independente do IMC (ROOS et al., 2006). A importância de se avaliar os níveis de T4l, é baseada em estudos nos quais pacientes com hipotireoidismo central de múltiplas causas, que apresentavam T4l no limite inferior da normalidade, apresentavam alterações na dinâmica cardíaca (DOIN et al., 2012).

Pesquisas anteriores, que avaliaram população sobrepeso/obesa, descreveram que o TSH se relacionava positivamente com o HOMA-IR, sugerindo que o TSH esteja associado a RI e a risco cardiovascular (SOUZA et al., 2016; RĂCĂȚĂIANU et al., 2017). O atual trabalho, no entanto, não foi observada essa correlação entre TSH e HOMA-IR. Uma possível justificativa para a ausência desta associação, pode se relacionar à existência de receptores de leptina na pituitária e no núcleo paraventricular do hipotálamo, que por sua vez, não seriam estimulados em pacientes com LGC devido aos baixos níveis séricos da leptina nestes doentes (NILLNI, 2010). Embora não se possa excluir que o tamanho amostral também exerceu influência neste resultado.

Existem controvérsias acerca da associação entre autoimunidade e enfermidades que envolvam a leptina. Rotondi et al., em uma avaliação de 350 obesos mórbidos portadores de resistência à insulina comparados com dois grupos controles (sujeitos eutróficos saudáveis e com hipotireoidismo subclínico), observaram que embora houvesse uma maior tendência a elevação do TSH da população obesa, havia uma menor incidência positividade para anticorpos ATPO (ROTONDI et al., 2009).

Contrariamente, Marzullo et al avaliaram uma população adulta obesa e observaram maior prevalência de anticorpos positivos nesta população quando comparado com controles (MARZULLO et al., 2010), dados semelhantes foram observados em outros estudos que avaliaram crianças e adolescentes (RADETTI et al., 2008; KABELITZ et al., 2003), que apresentaram altos índices de positividade para ATPO.

No atual estudo, a positividade para ATPO se assemelhou à prevalência descrita em crianças e adolescentes alemães saudáveis (3,4%), cuja média de idade foi 12 anos, em área iodo-suficiente (KABELITZ et al., 2003).

Não foi encontrada correlação entre níveis de ATPO e HOMA-IR, como foi observado em um estudo caso-controle chinês que avaliou população não obesa. Os autores descreveram que o ATPO se correlacionou positivamente com o HOMA-IR (LIU et al., 2018). Portanto, não foi possível observar relação entre RI e autoimunidade neste estudo, provavelmente a devido ao pequeno número amostral.

Além da presença de auto anticorpos anti-tireoideanos, outro critério utilizado na avaliação do risco para o desenvolvimento de disfunção tireoideana é a alteração da ecogenicidade desta glândula que pode ser demonstrada através da ultrassonografia. Este dado tem se mostrado um forte preditor de doença tireoidiana auto-imune, precedendo, muitas vezes, a positividade dos anticorpos antitireoideanos (VÖLZKE et al., 2005; PEDERSEN et al., 2000; KRATZSCH et al., 2005). Esta pesquisa, mesmo apresentando uma população mais jovem, detectou alteração da ecogenicidade em 33,3% dos pacientes, superior aos dados populacionais (aproximadamente 20%), conforme revisão de Biondi et al. (BIONDI; COOPER, 2007).

Detectou-se presença de pelo menos uma alteração na imagem ultrassonográfica da tireoide em quase metade dos casos, que foram secundárias à presença de nódulos em 33,3%, ao padrão heterogêneo da tireoide em 33,3% e ao aumento de volume em 19%. Embora os números estejam semelhantes aos dados populacionais (COOPER et al., 2009), é importante ressaltar que esta casuística é constituída em sua maioria por crianças, enquanto que a literatura descreve indivíduos adultos com média de idade mais elevada.

O aumento do volume tireoideano esteve presente em quase 20% dos casos, quando comparado às referências populacionais conforme idade e sexo (SEDASSARI et al., 2015). Considerando que os valores de referência englobam 95% dos casos normais, o índice de elevação no tamanho tireoideano deste trabalho foi considerado elevado. Esse dado pode corroborar com a existência de algum fator anabólico atuando sobre a tireoide conforme sugerido em outros estudos (VELLA et al., 2001b).

Foi observada uma correlação positiva entre o volume da tireoide e o HOMA-IR, em concordância com o estudo turco que avaliou 278 pacientes sobrepeso/obesos com RI e grupo controle (AYTURK et al., 2009). De forma semelhante, em recente revisão, a hiperinsulinemia constituiu um estímulo leve mas contínuo para a proliferação de células tireoidianas, levando ao aumento do volume da glândula tireoide e à formação de nódulos hiperplásicos (TSATSOULIS, 2018).

Quanto a presença de nódulos, a prevalência foi semelhante à literatura descrita na população adulta (COOPER et al., 2009). É importante ressaltar que a idade da casuística atual foi consideravelmente baixa, o que reforça a importância destes achados e pode sinalizar a existência de algum fator atuando como um estímulo anabólico sob a glândula tireoideana destes pacientes. Pouco se sabe sobre a prevalência de nódulos

tireoideanos em crianças. Tem sido descrito que este índice costuma ser 5 a 10 vezes menor do que na população adulta (apud LAFFERTY; BATCH, 1997).

Optamos em dividir os pacientes em grupos para avaliar se as variáveis comumente descritas na população geral, se mantêm constantes nos pacientes com LGC. Esse agrupamento teve como objetivo observar se os efeitos metabólicos presentes nestes doentes poderiam superar a ação dos fatores de risco para desenvolvimento de disfunções tireoideanas previamente conhecidos, como idade e sexo.

6.2 Descrição da casuística de indivíduos com Lipodistrofia Generalizada Congênita, conforme idade

Quando os pacientes foram divididos conforme a idade, foi observado que todos os pacientes adultos (maiores de 19 anos) tinham o diagnóstico de diabetes. Portanto, os parâmetros metabólicos estavam mais elevados no grupo adulto, mas apenas a glicemia de jejum e o colesterol total estavam significativamente mais elevados no grupo adulto.

Com relação aos parâmetros de função tireoideana, após exclusão de dois pacientes em uso de medicações que interferem na função tireoideana, foi verificado que os pacientes adultos apresentavam T4l e T3 total significativamente menores em relação aos níveis das crianças. No NHANES, as concentrações de T4l diminuíram significativamente com a idade, tornando-se estável após a idade de 20 anos ($P < 0,001$) (HOLLOWELL et al., 2002). Existem diferenças significativas ($p < 0,001$) do T4l em relação à idade, no entanto esses valores não seguem um padrão linear, sendo sugerido em estudo por Nelson et al. VR de T4l conforme cada faixa etária (NELSON et al., 1993). No estudo atual não havia recomendação de VR por faixa etária, o que pode ter atuado no sentido de que todos os exames foram considerados normais

Não houve diferença estatística no TSH entre os grupos de idade, embora os valores se apresentassem numericamente menor entre adultos. Em um estudo alemão com doadores de sangue (saudáveis e maiores de 18 anos), após exclusão da população com história prévia de doença tireoideana subclínica, verificou-se que a idade foi o único fator independente que foi significativamente inversamente associado ao TSH (KRATZSCH et al., 2005).

Na avaliação dos anticorpos, não houve diferença entre os grupos de idade. No entanto, um estudo alemão em população pediátrica saudável, descreveu a prevalência de 3,4% em crianças e adolescentes, e aumento na positividade dos anticorpos proporcional à idade (KABELITZ et al., 2003). Estudo japonês que avaliou 4110 adultos saudáveis observou presença de ATPO em 8% da população estudada, corroborando com a pesquisa de Kabelitz et al, que mostraram uma curva ascendente do anticorpo conforme a idade (KONNO et al., 1993).

Quando a estrutura tireoideana foi avaliada, viu-se que os pacientes adultos apresentavam volume da tireoide bem maior do que as crianças. O volume tireoideano varia diretamente conforme a idade na infância e adolescência, mantendo-se estável na idade adulta (WERLANG; BERGOLI; MADALOSSO, 2009). Objetivando minimizar os efeitos das alterações no volume secundárias à idade, esta variável foi categorizada em alterada ou não, no intuito de avaliar o impacto da LGC. No entanto, após esta categorização, não houve diferença estatística entre os grupos.

Quanto à presença de nódulos, os dados desta pesquisa foram semelhantes aos achados descritos na população geral, onde a prevalência de nódulos foi mais comum no grupo adulto (COOPER et al., 2009). No entanto, é importante destacar que a mediana de idade em toda a casuística, inclusive no grupo adulto é considerada muito baixa em relação aos dados populacionais (COOPER et al., 2009).

Quanto à presença de heterogeneidade do parênquima, houve maior prevalência nos adultos, como descrito na literatura, justificado pelo aumento da autoimunidade conforme a idade (BIONDI; COOPER, 2007).

6.3 Descrição da casuística de indivíduos com Lipodistrofia Generalizada Congênita, conforme sexo

Quando os pacientes foram agrupados conforme o sexo, a distribuição dos parâmetros bioquímicos metabólicos foi homogênea entre os grupos, havendo diferença significativa apenas no HDL, que foi maior no sexo masculino. Os níveis de insulina basal e de triglicérides foram numericamente maiores nas mulheres, possivelmente devido a maior mediana de idade nesse grupo. É descrito que a LGC evolue com agravamento metabólico proporcional a idade (PATNI; GARG, 2015).

Com relação aos marcadores da função tireoideana, houve diferença estatisticamente significativa apenas no parâmetro T4I, cujos níveis foram estaticamente maiores no sexo masculino. É possível que a idade, que foi menor no grupo masculino, atue como um viés nesses resultados, pois, como descrito anteriormente, o T4I diminuiu com a idade (HOLLOWELL et al., 2002).

Não existe consenso na literatura sobre os níveis de TSH conforme o sexo. Um coorte australiano, com duração de 12 anos, tenha observado que o TSH tende a ser mais alto nos homens (HADLOW et al., 2013). De forma contraditória, o NHANES III relatou que o TSH médio foi maior em mulheres (HOLLOWELL et al., 2002). No atual estudo, não foi observada diferença estatística nos níveis de TSH entre os sexos, embora numericamente estejam maiores no sexo masculino.

Com relação ao T3 total, já é bem descrito o aumento dependentes de estrogênio no T3 total, que podem ser ajustados para a concentração de globulina de ligação à tiroxina (TBG) pela determinação direta ou pela medida dos valores de absorção de T (KRATZSCH et al., 2005). No entanto, o T3 total esteve maior numericamente maior no grupo masculino, possivelmente devido à maior idade do grupo feminino.

Com relação aos anticorpos, assim como descrito na literatura (HOLLOWELL et al., 2002), houve maior prevalência de positividade no sexo feminino. Embora a diferença não fosse estatisticamente significativa, os valores eram numericamente maiores no grupo feminino, em especial os ATg. Os resultados deste trabalho são concordantes com os de Chiovato et al, que também descrevem a maior incidência de doenças tireoideana autoimune em mulheres, e apontam os hormônios sexuais para justificar as diferenças na resposta autoimune contra a tireóide entre os sexos (CHIOVATO et al., 1993).

No entanto, não houve diferença estatística entre os grupos conforme sexo, quando estas variáveis foram dicotomizadas (TSH, T4I, T3 total, anticorpos ATg, ATPO) em alteradas ou não. Possivelmente, essa limitação tenha sido decorrente do pequeno número amostral.

O volume da tireoide é maior nos homens, provavelmente devido maior peso corporal da população masculina (KRATZSCH et al., 2005; HEGEDÜS et al., 1983). No entanto, no atual estudo, o volume tireoideano foi estatisticamente maior no sexo feminino. O fato de idade e, por conseguinte, o volume corporal ser maior no grupo

feminino pode ter embotado a análise deste parâmetro (WERLANG; BERGOLI; MADALOSSO, 2009)¹⁶⁰.

O grupo feminino apresentou prevalência numericamente maior na alteração da ecogenicidade do parênquima tireoideano. O sexo feminino apresenta maior prevalência de autoimunidade (CHIOVATO et al., 1993), além disso, a população feminina desta pesquisa apresenta mediana de idade maior.

Não houve diferença estatística quanto a presença de nódulos entre os grupos divididos por sexo, diferente ao descrito na literatura (COOPER et al., 2009). Não houve justificativa para tal achado, sendo hipotetizado que o microambiente metabólico desfavorável em ambos os grupos, aumentaria a proliferação celular de maneira semelhante em ambos os grupos.

6.4 Descrição da casuística de indivíduos Lipodistrofia Generalizada Congênita, conforme a presença de diabetes

Quando os pacientes foram subdivididos conforme a presença de diabetes, verificou-se uma diferença significativa estatisticamente nos parâmetros metabólicos: HbA1c, glicemia de jejum, HOMA-IR e triglicérides, que se encontravam maiores no grupo de diabéticos, pois os pacientes com LGC apresentam difícil controle glicêmico (GARG; CHANDALIA; VUITCH, 1996).

Foi observado que o T4l e o T3 total encontravam-se significativamente menor nos pacientes com diabetes. Tem sido descrito que a RI se relaciona de forma inversa com os níveis de T4l (ROOS et al., 2006). Um estudo hispânico transversal com 3148 pacientes com sobrepeso e sem antecedente de doença tireoideana, foi observado que o T4l se correlacionou negativamente com HOMA-IR e glicemia de jejum (DE JESUS GARDUNO-GARCIA et al., 2010).

O TSH foi numericamente menor no grupo com diabetes, no entanto, não houve significância estatística, possivelmente devido ao pequeno número amostral. Esses resultados são contrários os de Fernández-Real et al, que descreveram níveis mais altos de TSH em diabéticos, secundários à menor atividade da D2, com menor produção do T3 total e estímulo de secreção do TSH (LÉGRÁDI et al., 1997; COPPOLA; MELI; DIANO, 2005; (FERNÁNDEZ-REAL et al., 2006). A idade pode ter atuado como fator de

confusão, visto que quanto maior a idade, menor o TSH e os pacientes diabéticos eram mais velhos.

Não houve diferença quando analisada a presença de anticorpos anti-tireoideanos entre estes dois grupos. Dados semelhantes foram relatados em um estudo na Jordânia, que também não descreveu diferença entre os grupos para o anticorpo ATPO, que foi encontrado em 8,3% dos pacientes com DM2 (N = 600) versus 10,3% no grupo controle (N = 282) $p = 0,412$ (RADAIDEH et al., 2004).

Com relação ao volume da tireoide, não houve diferença estatística nos grupos com e sem diabetes, embora os valores fossem numericamente maiores no grupo diabético. Vários estudos descrevem que pacientes com diabetes e/ou com síndrome metabólica, apresentem aumento no volume da tireoide (REZZONICO; REZZONICO; PUSIOL, 2008; AYTURK et al., 2009). O excesso de insulina presente nesses distúrbios favorecem a proliferação celular e, por conseguinte o volume tireoideano (VELLA et al., 2001a). Nesta pesquisa, no entanto, outro fator pode ter contribuído para este achado, visto que a média de idade foi maior no grupo diabético, que exerce um papel de viés de confusão na análise desses dados.

6.5 Descrição da casuística de indivíduos com Lipodistrofia Generalizada Congênita, conforme mutação

Quando o critério de agrupamento foi o tipo de mutação, houve uma grande perda amostral, pelo pequeno número de pacientes que conseguiram realizar esse exame. A mediana de idade foi semelhante entre os grupos, o que minimiza o viés de confusão na análise dos dados. Não houve diferença estatisticamente significativa em nenhum parâmetro bioquímico metabólico avaliado. No entanto, ao se observar numericamente os dados, foi verificado valores de HbA1c, glicemia de jejum, insulina basal e triglicérides bem mais elevados no grupo BSCL2. O subtipo 2 de LGC apresenta-se com quadro metabólico mais severamente acometido do que o subtipo 1, devido à perda mais extensa do tecido adiposo corporal (PATNI; GARG, 2015).

Não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa quando comparados os dois grupos com mutação definida, nos parâmetros funcionais, provavelmente devido a quantidade de pacientes ainda mais reduzida desta amostra. No

entanto, os valores de TSH foram um pouco menores no grupo da mutação do BSCL2. Como já referido anteriormente, são pacientes com quadro metabólico mais acometido, e os dados se assemelham aos descritos em populações com diabetes (DE JESUS GARDUNO-GARCIA et al., 2010).

Quando a estrutura foi analisada conforme a mutação, não houve diferença entre os grupos em nenhum parâmetro avaliado (volume, presença de nódulo e alteração ecoestrutural). Entretanto, a única paciente do subgrupo BSCL2 que apresentou nódulo e teve diagnóstico de carcinoma papilífero de tireoide. Rezzónico et al que demonstram maior prevalência de RI em pacientes com CPT (REZZÓNICO et al., 2009).

6.6 Limitações

O melhor delineamento para avaliar o impacto da RI sob a glândula tireoide seria uma coorte de seguimento de pacientes portadores de RI, portadores de tireoides sãs. Existem coortes que tentam correlacionar estes dois tipos de disfunção. No entanto, a maioria deles sugerem que alterações tireoideanas iniciais tenham como consequência alteração dos parâmetros glicêmicos.(WOLFFENBUTTEL et al., 2017) (LUNDBÄCK et al., 2017; BENSENOR et al., 2015) O estudo Tehran, uma coorte iraniana com 3 anos de duração, teve como objetivo a avaliação da incidência de distúrbios tireoideanos em diabéticos tipo 2 ou pré-diabéticos, teve como conclusão a ausência de diferença na incidência de doença tireoideana em diabéticos tipo 2, pré-diabéticos ou em controles saudáveis (MEHRAN et al., 2017).

Embora trate-se de um estudo transversal, os pacientes com LGC estão expostos a um ambiente composto por alterações metabólicas desde a primeira infância. O conhecimento da fisiopatologia desta doença pode permitir o aprofundamento das discussões sobre os efeitos da RI sobre a tireoide, considerando que a sequência das alterações pode ser previsível, ou seja, a alta probabilidade de a RI anteceder as alterações tireoideanas.(GARG, 2011).

Uma limitação do estudo foi a ausência de genotipagem em todos os indivíduos e a ausência de um grupo comparador. No entanto, a existência de muitos dados literários atenua essa limitação. Apenas a população pediátrica apresentou escassez de dados, que pode ter interferido na análise das observações

O tamanho e a heterogeneidade da casuística, que embora seja compreensível para uma condição de tão baixa prevalência, dificultam algumas análises e correlações entre os achados.

7. CONCLUSÃO

A prevalência de anormalidades tireoideanas foram mais elevadas do que as encontradas nos dados populacionais, especialmente em uma população tão jovem. A RI se correlacionou positivamente com o volume da tireoide e negativamente com os níveis de T4l. Neste estudo não foi possível observar relação entre RI e autoimunidade. Estes dados reforçam a hipótese de que a função e a estrutura tireoideana possam sofrer influência direta dos altos níveis de insulina presentes na LGC.

8. REFERÊNCIAS

- AGARWAL, A. K.; BARNES, R. I.; GARG, A. Genetic basis of congenital generalized lipodystrophy. **International journal of obesity**, v. 28, n. 2, p. 336, 2004.
- AHIMA, R. S. et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. **Nature**, v. 382, n. 6588, p. 250, 1996.
- AHIMA, R. S. Adipose tissue as an endocrine organ. **Obesity**, v. 14, n. S8, p. 242S–249S, 2006.
- AKINCI, B. et al. Natural history of congenital generalized lipodystrophy: a nationwide study from Turkey. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 101, n. 7, p. 2759–2767, 2016.
- AKINCI, M. et al. Leptin levels in thyroid cancer. **Asian Journal of Surgery**, v. 32, n. 4, p. 216–223, 2009.
- ANTUNES, T. T. et al. Interleukin-6 release from human abdominal adipose cells is regulated by thyroid-stimulating hormone: effect of adipocyte differentiation and anatomic depot. **American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism**, v. 290, n. 6, p. E1140–E1144, 2006.
- ASSOCIATION, A. D. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes care**, v. 37, n. Supplement 1, p. S81–S90, 2014.
- AYTURK, S. et al. Metabolic syndrome and its components are associated with increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine-deficient area. p. 599–605, 2009.
- BASTEMIR, M. et al. Obesity is associated with increased serum TSH level, independent of thyroid function. **Swiss Medical Weekly**, v. 137, n. 29/30, p. 431, 2007.
- BENSENOR, I. M. et al. Thyrotropin levels, insulin resistance, and metabolic syndrome: a cross-sectional analysis in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Metabolic syndrome and related disorders**, v. 13, n. 8, p. 362–369, 2015.
- BERARDINELLI, W. An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: report of 2 cases. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 14, n. 2, p. 193–204, 1954.
- BERG, J. P. Leptin is a potent anti-diabetic in mice with lipodystrophy and insulin

- resistance. **European Journal of Endocrinology**, v. 142, n. 2, p. 114–116, 2000.
- BIONDI, B.; COOPER, D. S. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. **Endocrine reviews**, v. 29, n. 1, p. 76–131, 2007.
- BITTLES, A. H.; BLACK, M. L. Consanguinity, human evolution, and complex diseases. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, n. suppl 1, p. 1779–1786, 2010.
- BRAY, G. A.; YORK, D. A. Leptin and clinical medicine: a new piece in the puzzle of obesity. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 82, n. 9, p. 2771–2776, 1997.
- CALLE, E. E.; KAAKS, R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. **Nature Reviews Cancer**, v. 4, n. 8, p. 579, 2004.
- CARBONE, F.; LA ROCCA, C.; MATARESE, G. Immunological functions of leptin and adiponectin. **Biochimie**, v. 94, n. 10, p. 2082–2088, 2012.
- CARO, J. F. et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. **The Lancet**, v. 348, n. 9021, p. 159–161, 1996.
- CARVALHO, M. H. C. DE; COLAÇO, A. L.; FORTES, Z. B. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 50, n. 2, p. 304–312, 2006.
- CHANDALIA, M. et al. Postmortem findings in congenital generalized lipodystrophy. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 80, n. 10, p. 3077–3081, 1995.
- CHANDRAN, M. et al. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? **Diabetes care**, v. 26, n. 8, p. 2442–2450, 2003.
- CHENG, S.-P. et al. Clinicopathologic significance of leptin and leptin receptor expressions in papillary thyroid carcinoma. **Surgery**, v. 147, n. 6, p. 847–853, 2010.
- CHENG, S.-P. et al. Leptin enhances migration of human papillary thyroid cancer cells through the PI3K/AKT and MEK/ERK signaling pathways. **Oncology reports**, v. 26, n. 5, p. 1265–1271, 2011.
- CHIOVATO, L. et al. Thyroid autoimmunity and female gender. **Journal of endocrinological investigation**, v. 16, n. 5, p. 384–391, 1993.
- CHOW, W.-H. et al. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. **New England Journal of Medicine**, v. 343, n. 18, p. 1305–1311, 2000.

- COLANGELO, L. A. et al. Colorectal cancer mortality and factors related to the insulin resistance syndrome. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 11, n. 4, p. 385–391, 2002.
- CONSIDINE, R. V et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. **New England Journal of Medicine**, v. 334, n. 5, p. 292–295, 1996.
- COOK, S. et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. **Archives of pediatrics & adolescent medicine**, v. 157, n. 8, p. 821–827, 2003.
- COOPER, D. S. et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association (ATA) guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. **Thyroid**, v. 19, n. 11, p. 1167–1214, 2009.
- COPPOLA, A.; MELI, R.; DIANO, S. Inverse shift in circulating corticosterone and leptin levels elevates hypothalamic deiodinase type 2 in fasted rats. **Endocrinology**, v. 146, n. 6, p. 2827–2833, 2005.
- DAMIANI, D.; DAMIANI, D. Tecido adiposo: depósito de gordura ou um complexo órgão endócrino? **Pediatr. mod**, v. 42, n. 2, p. passim-60, 2006.
- DE DIABETES, S. B. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2014-2015. **São Paulo**, 2015.
- DE JESUS GARDUNO-GARCIA, J. et al. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. **European Journal of Endocrinology**, v. 163, n. 2, p. 273–278, 2010.
- DE ONIS, M.; HABICHT, J.-P. Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. **The American journal of clinical nutrition**, v. 64, n. 4, p. 650–658, 1996.
- DIEZ, J. J.; IGLESIAS, P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. **European Journal of endocrinology**, v. 148, n. 3, p. 293–300, 2003.
- DOIN, F. C. et al. Diagnosis of subclinical central hypothyroidism in patients with hypothalamic-pituitary disease by Doppler echocardiography. **European journal of endocrinology**, p. EJE-11, 2012.
- DURAN, A. O. et al. Thyroid volume in patients with glucose metabolism disorders. v. i, n. 8, p. 824–827, 2014.

FALKNER, B. et al. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. **Pediatrics**, v. 114, n. 2 III, p. 555–576, 2004.

FARIA, C. A. D. E. FUNÇÃO AUTONÔMICA EM PACIENTES PORTADORES DE LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGÊNITA - SÍNDROME DE LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGÊNITA - SÍNDROME DE BERARDINELLI-SEIP. 2009.

FEI, W. et al. Fld1p, a functional homologue of human seipin, regulates the size of lipid droplets in yeast. **J Cell Biol**, v. 180, n. 3, p. 473–482, 2008.

FERNÁNDEZ-REAL, J.-M. et al. Thyroid function is intrinsically linked to insulin sensitivity and endothelium-dependent vasodilation in healthy euthyroid subjects. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 91, n. 9, p. 3337–3343, 2006.

FIGUEIREDO FILHO, P. P. et al. Lipodistrofia generalizada congênita. **J. pediatr.(Rio J.)**, v. 80, n. 4, p. 333–336, 2004.

FORTE, V. et al. Obesity , Diabetes , the Cardiorenal Syndrome , and Risk for Cancer. v. 11203, p. 143–162, 2012.

FREDERICH, R. C. et al. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. **Nature medicine**, v. 1, n. 12, p. 1311, 1995.

FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clinical chemistry**, v. 18, n. 6, p. 499–502, 1972.

FU, M. et al. Mutations in Gng3lg and AGPAT2 in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy and Brunzell syndrome: phenotype variability suggests important modifier effects. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 6, p. 2916–2922, 2004.

GARG, A. Acquired and Inherited Lipodystrophies. p. 1220–1234, 2004.

GARG, A. Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n. 11, p. 3313–3325, 2011.

GARG, A. Lipodystrophies. In: **Genetic Diagnosis of Endocrine Disorders (Second Edition)**. [s.l.] Elsevier, 2015a. p. 325–339.

GARG, A. Lipodystrophies : Genetic and Acquired Body Fat. v. 96, n. November 2011, p. 3313–3325, 2015b.

GARG, A.; CHANDALIA, M.; VUITCH, F. Severe islet amyloidosis in congenital

- generalized lipodystrophy. **Diabetes Care**, v. 19, n. 1, p. 28–31, 1996.
- GELONEZE, B. et al. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population. **Diabetes research and clinical practice**, v. 2, n. 72, p. 219–220, 2006.
- GELONEZE, B. et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 2, p. 281–287, 2009.
- GERMAN, J. P. et al. Leptin activates a novel CNS mechanism for insulin-independent normalization of severe diabetic hyperglycemia. **Endocrinology**, v. 152, n. 2, p. 394–404, 2010.
- GOMES, K. B. et al. Mutations in the seipin and AGPAT2 genes clustering in consanguineous families with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy from two separate geographical regions of Brazil. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 1, p. 357–361, 2004.
- GOODPASTER, B. H.; KELLEY, D. E. Role of muscle in triglyceride metabolism. **Current opinion in lipidology**, v. 9, n. 3, p. 231–236, 1998.
- HADLOW, N. C. et al. The relationship between TSH and free T4 in a large population is complex and nonlinear and differs by age and sex. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 98, n. 7, p. 2936–2943, 2013.
- HEDAYATI, M. et al. Leptin : A Correlated Peptide to Papillary Thyroid Carcinoma ? v. 2011, 2011.
- HEGEDÜS, L. et al. The determination of thyroid volume by ultrasound and its relationship to body weight, age, and sex in normal subjects. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 56, n. 2, p. 260–263, 1983.
- HOLLOWELL, J. G. et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 87, n. 2, p. 489–499, 2002.
- HUO, L. et al. Leptin-dependent control of glucose balance and locomotor activity by POMC neurons. **Cell metabolism**, v. 9, n. 6, p. 537–547, 2009.
- IANNUCCILLI, J. D.; CRONAN, J. J.; MONCHIK, J. M. Risk for malignancy of thyroid nodules as assessed by sonographic criteria. **Journal of Ultrasound in**

- Medicine**, v. 23, n. 11, p. 1455–1464, 2004.
- KAACKS, R.; LUKANOVA, A.; KURZER, M. S. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 11, n. 12, p. 1531–1543, 2002.
- KABELITZ, M. et al. The prevalence of anti-thyroid peroxidase antibodies and autoimmune thyroiditis in children and adolescents in an iodine replete area. **European journal of endocrinology**, v. 148, n. 3, p. 301–307, 2003.
- KELESIDIS, T. et al. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. **Annals of internal medicine**, v. 152, n. 2, p. 93–100, 2010.
- KERSHAW, E. E.; FLIER, J. S. Adipose tissue as an endocrine organ. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 6, p. 2548–2556, 2004.
- KIM, H. J. et al. Associations between body mass index and clinico-pathological characteristics of papillary thyroid cancer. **Clinical endocrinology**, v. 78, n. 1, p. 134–140, 2013.
- KIM, M. S. et al. The central melanocortin system affects the hypothalamo-pituitary thyroid axis and may mediate the effect of leptin. **The Journal of clinical investigation**, v. 105, n. 7, p. 1005–1011, 2000.
- KITAHARA, C. M. et al. Physical activity, diabetes, and thyroid cancer risk: a pooled analysis of five prospective studies. **Cancer Causes & Control**, v. 23, n. 3, p. 463–471, 2012.
- KONNO, N. et al. Screening for thyroid diseases in an iodine sufficient area with sensitive thyrotrophin assays, and serum thyroid autoantibody and urinary iodide determinations. **Clinical endocrinology**, v. 38, n. 3, p. 273–281, 1993.
- KORDONOURI, O. et al. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. **Diabetes care**, v. 25, n. 8, p. 1346–1350, 2002.
- KRATZSCH, J. et al. New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid. **Clinical chemistry**, v. 51, n. 8, p. 1480–1486, 2005.
- LAFFERTY, A. R.; BATCH, J. A. **Thyroid nodules in childhood and adolescence—thirty years of experience** De Gruyter, , 1997.
- LÉGRÁDI, G. et al. Leptin prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid in neurons of the hypothalamic

- paraventricular nucleus. **Endocrinology**, v. 138, n. 6, p. 2569–2576, 1997.
- LICINIO, J. et al. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary–adenal function. **Nature medicine**, v. 3, n. 5, p. 575, 1997.
- LIMA, J. G. et al. Clinical and laboratory data of a large series of patients with congenital generalized lipodystrophy. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, p. 1–7, 2016.
- LIPODYSTROPHY, C. G.; MALDERGEM, L. VAN. Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy. 2016.
- LIU, J. et al. association Between Thyroid hormones, Thyroid antibodies, and cardiometabolic Factors in non-Obese individuals With normal Thyroid Function. **Frontiers in endocrinology**, v. 9, p. 130, 2018.
- LORD, G. M. et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. **Nature**, v. 394, n. 6696, p. 897, 1998.
- LUNDBÄCK, V. et al. Thyroid-Stimulating Hormone, Degree of Obesity, and Metabolic Risk Markers in a Cohort of Swedish Children with Obesity. **Hormone research in paediatrics**, v. 88, n. 2, p. 140–146, 2017.
- MACIEL, R. M. B. Tireóide: fisiologia e avaliação diagnóstica. **Endocrinologia. São Paulo: Atheneu**, p. 299–330, 2007.
- MADEIRA, I. R. et al. Cut-off point for Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) index established from Receiver Operating Characteristic (ROC) curve in the detection of metabolic syndrome in overweight pre-pubertal children. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 9, p. 1466–1473, 2008.
- MANJI, N. et al. Lack of association between serum TSH or free T4 and body mass index in euthyroid subjects. **Clinical endocrinology**, v. 64, n. 2, p. 125–128, 2006.
- MANTZOROS, C. S. et al. Insulin-like growth factor 1 in relation to prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. **British journal of cancer**, v. 76, n. 9, p. 1115, 1997.
- MANTZOROS, C. S. et al. Synchronicity of frequently sampled thyrotropin (TSH) and leptin concentrations in healthy adults and leptin-deficient subjects: evidence for possible partial TSH regulation by leptin in humans. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 86, n. 7, p. 3284–3291, 2001.
- MARCELLO, M. A. et al. Obesity and thyroid cancer. p. 255–271, 2013.
- MARGETIC, S. et al. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions.

- International journal of obesity**, v. 26, n. 11, p. 1407, 2002.
- MARZULLO, P. et al. Investigations of thyroid hormones and antibodies in obesity: leptin levels are associated with thyroid autoimmunity independent of bioanthropometric, hormonal, and weight-related determinants. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 95, n. 8, p. 3965–3972, 2010.
- MATTHEWS, D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, n. 7, p. 412–419, 1985.
- MEHRAN, L. et al. Variations in Serum Free Thyroxine Concentration Within the Reference Range Predicts the Incidence of Metabolic Syndrome in Non-Obese Adults: A Cohort Study. **Thyroid**, v. 27, n. 7, p. 886–893, 2017.
- MENENDEZ, C. et al. TSH stimulates leptin secretion by a direct effect on adipocytes. **Journal of Endocrinology**, v. 176, n. 1, p. 7–12, 2003.
- MIRANDA, D. M. et al. Novel mutations of the BSCL2 and AGPAT2 genes in 10 families with Berardinelli–Seip congenital generalized lipodystrophy syndrome. **Clinical endocrinology**, v. 71, n. 4, p. 512–517, 2009.
- MITSIADES, N. et al. Circulating adiponectin is inversely associated with risk of thyroid cancer: in vivo and in vitro studies. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n. 12, p. E2023–E2028, 2011.
- MITSIADES, N. et al. Circulating Adiponectin Is Inversely Associated with Risk of Thyroid Cancer : In Vivo and in Vitro Studies. v. 96, n. December 2011, p. 2023–2028, 2015.
- MONTAGUE, C. T. et al. Depot-and sex-specific differences in human leptin mRNA expression: implications for the control of regional fat distribution. **Diabetes**, v. 46, n. 3, p. 342–347, 1997.
- MOON, H.-S. et al. Leptin's role in lipodystrophic and nonlipodystrophic insulin-resistant and diabetic individuals. **Endocrine reviews**, v. 34, n. 3, p. 377–412, 2013.
- MORIMOTO, L. M. et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). **Cancer Causes & Control**, v. 13, n. 8, p. 741–751, 2002.
- NELSON, J. C. et al. Age-related changes in serum free thyroxine during childhood and adolescence. **The Journal of pediatrics**, v. 123, n. 6, p. 899–905, 1993.
- NILLNI, E. A. Regulation of the hypothalamic thyrotropin releasing hormone (TRH)

neuron by neuronal and peripheral inputs. **Frontiers in neuroendocrinology**, v. 31, n. 2, p. 134–156, 2010.

NOLIS, T. Exploring the pathophysiology behind the more common genetic and acquired lipodystrophies. **Journal of human genetics**, v. 59, n. 1, p. 16, 2014.

ORGANIZATION, W. H.; DISORDERS, I. C. FOR C. OF I. D. Recommended normative values for thyroid volume in children aged 6-15 years. **World Health Organization. Bulletin of the World Health Organization**, v. 75, n. 2, p. 95, 1997.

PAPPA, T.; ALEVIZAKI, M. Obesity and Thyroid Cancer : A Clinical Update. v. 24, n. 2, 2014.

PARDINI, V. C. et al. Leptin levels, β -cell function, and insulin sensitivity in families with congenital and acquired generalized lipodystrophic diabetes. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 83, n. 2, p. 503–508, 1998.

PATNI, N.; GARG, A. Congenital generalized lipodystrophies — new insights into metabolic dysfunction. **Nature Publishing Group**, 2015.

PEDERSEN, O. M. et al. The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. **Thyroid**, v. 10, n. 3, p. 251–259, 2000.

PRIOR, S. L. et al. Association between the adiponectin promoter rs266729 gene variant and oxidative stress in patients with diabetes mellitus. **European heart journal**, v. 30, n. 10, p. 1263–1269, 2009.

PROCACCINI, C. et al. Obesity and susceptibility to autoimmune diseases. **Expert review of clinical immunology**, v. 7, n. 3, p. 287–294, 2011.

RABE, K. et al. Adipokines and insulin resistance. **Molecular medicine**, v. 14, n. 11–12, p. 741, 2008.

RĂCĂȚĂIANU, N. et al. Thyroid disorders in obese patients. Does insulin resistance make a difference? **Archives of endocrinology and metabolism**, v. 61, n. 6, p. 575–583, 2017.

RADAIDEH, A.-R. M. et al. diabetes mellitus in Jordan. **Saudi Med J**, v. 25, n. 8, p. 1046–1050, 2004.

RADETTI, G. et al. Thyroid function and structure are affected in childhood obesity. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 93, n. 12, p. 4749–4754, 2008.

RAJAB, A. et al. Common autosomal recessive diseases in Oman derived from a hospital-based registry. **Public Health Genomics**, v. 8, n. 1, p. 27–30, 2005.

RAJALA, M. W.; SCHERER, P. E. Minireview: the adipocyte—at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. **Endocrinology**, v. 144, n. 9, p. 3765–3773, 2003.

REZZONICO, J. et al. HIGH PREVALENCE OF THYROID NODULES IN PATIENTS WITH ACHROCORDONS (SKIN TAGS). POSSIBLE ROLE OF INSULIN-RESISTANCE Results Discussion Skin tags are known to be more common after the age of. p. 302–304, 2009.

REZZÓNICO, J. N. et al. Increased Prevalence of Insulin Resistance in Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma. v. 7, n. 4, p. 375–380, 2009.

REZZONICO, J.; REZZONICO, M.; PUSIOL, E. Introducing the Thyroid Gland as Another Victim of the Insulin Resistance Syndrome. v. 18, n. 4, p. 2–5, 2008.

RIBEIRO FILHO, F. F. et al. Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, 2006.

ROMAN, E. A. F. R. et al. Central leptin action improves skeletal muscle AKT, AMPK, and PGC1 α activation by hypothalamic PI3K-dependent mechanism.

Molecular and cellular endocrinology, v. 314, n. 1, p. 62–69, 2010.

ROOS, A. et al. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 92, n. 2, p. 491–496, 2006.

ROSENBAUM, M. et al. Effects of changes in body weight on carbohydrate metabolism, catecholamine excretion, and thyroid function—. **The American journal of clinical nutrition**, v. 71, n. 6, p. 1421–1432, 2000.

ROSENBAUM, M.; LEIBEL, R. L. 20 YEARS OF LEPTIN Role of leptin in energy homeostasis in humans. n. 1984, 2014.

ROTONDI, M. et al. Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism? **European journal of endocrinology**, v. 160, n. 3, p. 403–408, 2009.

SANTINI, F. et al. Acute exogenous TSH administration stimulates leptin secretion in vivo. **European journal of endocrinology**, v. 163, n. 1, p. 63–67, 2010.

SANTINI, F. et al. The crosstalk between thyroid gland and adipose tissue : signal integration in health and disease. p. 137–152, 2014a.

SANTINI, F. et al. Mechanisms in endocrinology: the crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease. **European Journal of**

- Endocrinology**, v. 171, n. 4, p. R137–R152, 2014b.
- SCHWARTZ, R. A. Acanthosis nigricans. **Journal of the American Academy of dermatology**, v. 31, n. 1, p. 1–19, 1994.
- SCOTECE, M. et al. Beyond fat mass: exploring the role of adipokines in rheumatic diseases. **The Scientific World Journal**, v. 11, p. 1932–1947, 2011.
- SEDASSARI, A. DE A. et al. Avaliação ultrassonográfica de crianças com hipotireoidismo congênito. **Radiologia Brasileira**, p. 220–224, 2015.
- SHIMOMURA, I. et al. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. **Nature**, v. 401, n. 6748, p. 73, 1999.
- SHIN, D. Y.; KIM, E.-K.; LEE, E. J. Role of ultrasonography in outcome prediction in subclinical hypothyroid patients treated with levothyroxine. **Endocrine journal**, v. 57, n. 1, p. 15–22, 2010.
- SHIN, J. et al. Relationship between metabolic syndrome and thyroid nodules in healthy Koreans. **The Korean journal of internal medicine**, v. 31, n. 1, p. 98, 2016.
- SIMHA, V.; GARG, A. Phenotypic heterogeneity in body fat distribution in patients with congenital generalized lipodystrophy caused by mutations in the AGPAT2 or seipin genes. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 88, n. 11, p. 5433–5437, 2003.
- SIMHA, V.; GARG, A. Inherited lipodystrophies and hypertriglyceridemia. **Current opinion in lipidology**, v. 20, n. 4, p. 300–308, 2009.
- SORISKY, A.; BELL, A.; GAGNON, A. TSH receptor in adipose cells. **Hormone and Metabolic Research**, v. 32, n. 11/12, p. 468–474, 2000.
- SOUZA, L. L. DE et al. Serum TSH levels are associated with cardiovascular risk factors in overweight and obese adolescents. **Jornal de pediatria**, v. 92, n. 5, p. 532–538, 2016.
- SPENCER, C. A. et al. National Health and Nutrition Examination Survey III thyroid-stimulating hormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 92, n. 11, p. 4236–4240, 2007.
- SUBBARAYAN, P. R.; SARKAR, M.; ARDALAN, B. Isolation of genomic DNA from human whole blood. **Biotechniques**, v. 33, n. 6, p. 1231–1234, 2002.
- SUZUKI, S. et al. Systematic determination of thyroid volume by ultrasound examination from infancy to adolescence in Japan: The Fukushima Health Management

- Survey. **Endocrine journal**, v. 62, n. 3, p. 261–268, 2015.
- TILG, H.; MOSCHEN, A. R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. **Nature Reviews Immunology**, v. 6, n. 10, p. 772, 2006.
- TSATSOULIS, A. The Role of Insulin Resistance/Hyperinsulinism on the Rising Trend of Thyroid and Adrenal Nodular Disease in the Current Environment. **Journal of clinical medicine**, v. 7, n. 3, p. 37, 2018.
- UDIONG, C. E. J.; UDOH, A. E.; ETUKUDOH, M. E. Evaluation of thyroid function in diabetes mellitus in Calabar, Nigeria. **Indian journal of clinical biochemistry**, v. 22, n. 2, p. 74–78, 2007.
- VALYASEVI, R. W. et al. Stimulation of adipogenesis, peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ), and thyrotropin receptor by PPAR γ agonist in human orbital preadipocyte fibroblasts. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 87, n. 5, p. 2352–2358, 2002.
- VAN MALDERGEM, L. et al. Genotype-phenotype relationships in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. **Journal of medical genetics**, v. 39, n. 10, p. 722–733, 2002.
- VELLA, V. et al. The IGF system in thyroid cancer : new concepts The IGF system in thyroid cancer : new concepts. n. April 2017, 2001a.
- VELLA, V. et al. Reviews The IGF system in thyroid cancer : new concepts. p. 121–124, 2001b.
- VÖLZKE, H. et al. Reference intervals of serum thyroid function tests in a previously iodine-deficient area. **Thyroid**, v. 15, n. 3, p. 279–285, 2005.
- WAJCHENBERG, B. L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. **Endocrine reviews**, v. 21, n. 6, p. 697–738, 2000.
- WERLANG, H. Z.; BERGOLI, P. M.; MADALOSSO, B. H. Manual do residente de radiologia. In: **Manual do residente de radiologia**. [s.l: s.n.].
- WOLFFENBUTTEL, B. H. R. et al. Thyroid function and metabolic syndrome in the population-based LifeLines cohort study. **BMC endocrine disorders**, v. 17, n. 1, p. 65, 2017.
- ZHANG, Y. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**, v. 372, n. 6505, p. 425, 1994.

APÊNDICE A
QUESTIONÁRIO:
PROTOCOLO LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGÊNITA

Dados pessoais	
Número do questionário:	NQUEST
1) Classificação: 0- saudável 1- caso (LGC) 2- DM1	CLASS
2) Nome do paciente:	NOME
3) Sexo: 0- Masculino 1- Feminino	SEXO
4) Número do prontuário:	NPRONT
5) Nome da mãe:	MAE
6) Data de nascimento: / / _____	DN
7) Idade (anos) à época do exame de NAC/DE	ID
8) Data da entrevista: / / _____	DEN
9) Endereço:	END
10) Telefones:	TEL
11) E-mail:	EMAIL
12) Cidade que mora:	CID
12.1) UF:	UF
13) Renda familiar mensal em salários mínimos: 1 – até 1 2 – entre 1 e 3 3 – entre 4 e 6 4 – entre 7 a 10 5 – entre 11 a 15 6 – mais que 15 7- bolsa família 8 – ajuda de amigos/familiares 9 – não sabe informar	RMS
13.1) Quantas pessoas vivem com a renda:	PVR
13.2) Quantas pessoas trabalham:	PTRAB
14) Estado civil: 0 - Solteiro (a) 1 - Casado (a) 2- Divorciado (a) 3 - Viúvos (a) 4 - União estável	ECI
15) Situação empregatícia: 0 - Desempregado 1 - Empregado 2 - Autônomo 3.- Aposentado(a) 99 – NA	SEM

16)Profissão:	PRO
17) Escolaridade:	
1 – Analfabeto	4 – 10 a 12 anos [EM]
2 – 1 a 5 anos [EF-1]	5 – 13 ou mais [ES]
3 – 6 a 9 anos [EF-2]	ESC
18) Cor: 1 – parda 2 – negra 3 – branca	COR
19) Procedência: 0 – Fortaleza 1 – Interior	PROC
19.1) Cidade em que nasceu:	CNASC
20) Classificação da lipodistrofia: 0 – sem lipodistrofia 1 – LGC 2 – LGA	CLASSLIP
20.1) Idade do diagnóstico de LGC (em meses):	IDLIP
21) História familiar de LGC: 0 – não 1 – sim	HFLIP
21.1) Parente acometido por lipodistrofia:	PLIP
22.2) História de consanguinidade: 0 – não 1 – sim	CONS
22.3) Grau de consanguinidade:	GCONS
22.4) História familiar de doença tireoideana: 0 – não 1 – sim	HFTIREOI
23) Data da primeira consulta no serviço:	DPC
Hábitos	
24)Etilismo: 0 - Não 1- Sim 99 – NA	ETI
24.1)Quantidade (ml):	QUANTETI
24.2)Frequência (x/semanas): 1 2 3 4 5 6 7	FREQETI
24.3)Tempo de etilismo (ano de início):	TEMPETI
24.4) Tipo: 0 – Cerveja 1- Uísque 2 – Vodca 3 – Vinho 4- Cachaça 5 – Espumante 6 – Outras:	TIPOETI
25)Tabagismo: 0 – não fuma 1- fuma 2 – nunca fumou 99 - NA	TAB
25.1)Quantidade (ml):	QUANTAB
25.2)Frequência (x/semanas): 1 2 3 4 5 6 7	FREQTAB
25.3)Tempo de tabagismo (ano de início):	TEMPTAB
25.4) Tipo: 0 – Cigarro 1- Cachimbo 2 – Charuto 3 – Cigarro	TIPOTAB

caseiro	
26) Exercícios: 0 – Não faz 1 – Caminhada 2 – Musculação 3 – Natação 4 – Hidroginástica 5 – Bicicleta 6 – Corrida 7 – Futebol 8 – Artes marciais 9 – Ginástica, dança 10 – Combinado:	EXE
26.1) Frequência dos exercícios(x/semana):	1 2 3 4 5 6 7
26.2) Minutos por dia: 1 – < 30min 2 – 31 a 60min 3 – 61 a 90 min	MIN
4 – 91 a 120min 5 – > 120min	
26.3) Classificação IPAQ: 1 – Muito ativo 2 – ativo 3 – irregularmente ativo 4 – sedentário	IPAQ
Antecedentes	
27) Diagnóstico de DM: 0 – não 1 – sim	DM
27.1) Duração do diagnóstico de DM (em anos):	DURDM
27.2) Idade de diagnóstico de DM (em anos):	IDDM
28) Diagnóstico de Hipertrigliceridemia: 0 – não 1 – sim	HIPERTG
28.1) Duração do diagnóstico de HiperTG (em anos):	DURHTG
28.2) Idade de diagnóstico de HiperTG (em anos):	IDHTG
29) Diagnóstico de HDL-c baixo: 0 – não 1 – sim	HDL
29.1) Duração do diagnóstico de HDL-c baixo (em anos):	DURHDL
29.2) Idade de diagnóstico de HDL-c baixo (em anos):	IDHDL
30) Diagnóstico de Hipercolesterolemia: 0 – não 1 – sim	HIPERCOL
30.1) Duração do diagnóstico de Hipercolesterolemia (em anos):	DURHCOL
30.2) Idade de diagnóstico de Hipercolesterolemia (em anos):	IDHCOL
31) Diagnóstico de HAS: 0 – não 1 – sim	HAS
31.1) Duração do diagnóstico de HAS (em anos):	DURHAS
31.2) Idade de diagnóstico de HAS (em anos):	IDHAS
32) Complicações microvasculares do DM: 0 – não 1 – sim	COMPDM
32.1) Neuropatia periférica: 0 – não 1 – sim	NEUROP
32.2) Nefropatia: 0 – não 1 – sim	NEFROP

32.3) Retinopatia diabética: 0 – não 1 – sim	RETINOP
32.4) Hipoglicemias (glicemia < 60 mg/dL no último mês): 0 – não 1 – sim	HIPOG
33) Diagnóstico de disfunção tireoideana: 0 – não 1 – sim	HIPERT
33.1) Classificação da disfunção tireoideana: 1- hipertireoidismo subclínico 2- hipertireoidismo clínico 3- Hipotireoidismo subclínico 4- hipotireoidismo clínico 5- nódulo	CLASSIFDIS F TIR
33.2) Duração do diagnóstico de disfunção tireoideana(em anos)	DURDISFTIR
33.3) Duração do diagnóstico da disfunção tireoideana (em anos)	DURDISFTIR
34) Internamentos (no último ano?): 0 – não 1 – sim	INTERN
Fármacos	
35) Antidiabético oral: 0 – não 1 – sim	ADO
35.1) Metformina: 0 – não 1 – sim	MTF
35.2) Pioglitazona: 0 – não 1 – sim	PIOG
35.3) Acarbose: 0 – não 1 – sim	ACAR
35.4) Inibidor de DPP-4: 0 – não 1 – sim	IDPP4
35.5) Outros antidiabéticos: 0 – não 1 – sim (especificar)	OUTADO
36) Insulina: 0 – não 1 – sim	INS
36.1) NPH: 0 – não 1 – sim	NPH
36.2) Regular: 0 – não 1 – sim	REG
36.3) Análogo de ação lenta: 0 – não 1 – sim	AAL
36.4) Análogo de ação rápida: 0 – não 1 – sim	AAR
36.5) Dose total de insulina (em mg/kg):	DOSEINS
37) Fibrato: 0 – não 1 – sim (especificar):	FIB
38) Estatina: 0 – não 1 – sim (especificar):	ESTAT
39) Inibidor da ECA: 0 – não 1 – sim (especificar):	IECA
40) Bloqueador do receptor de angiotensina: 0 – não 1 – sim (especificar):	BRA
41) Betabloqueador: 0 – não 1 – sim (especificar):	BBLOQ
42) Diuréticos: 0 – não 1 – sim (especificar):	DIUR
43) Aspirina: 0 – não 1 – sim	AAS

44) Levotiroxina: 0 – não 1 – sim	LEVOTIROX
44.1) Anti-tireoideano oral: 0 – não 1 – sim (especificar):	ANTITIREO
44.2) Outros fármacos oral: 0 – não 1 – sim (especificar):	OUTROFAR M
Exame físico: realizado à época da avaliação para NAC e DE (2013 a 2014)	
45) Peso (Kg):	PESO
46) Altura (cm):	ALT
46.1) Percentil Altura:	PALT
47) IMC (kg/m ²):	IMC
47.1) Percentil IMC:	PIMC
48) Pressão arterial sistólica (mmHg):	PAS
48.1) Percentil PAS:	PPAS
49) Pressão arterial diastólica (mmHg):	PAD
49.1) Percentil PAD:	PPAD
49.2) PA acima p95:	PAALT
50) Circunferência abdominal (cm):	CA
50.1) Percentil CA:	PCA
51) Hipertrofia muscular: 0 – não 1 – sim	HIPMUSC
52) Acantose nigricans: 0 – não 1 – sim	ACANT
53) Fácies acromegálica: 0 – não 1 – sim	FACROM
54) Flebomegalia: 0 – não 1 – sim	FLEBOM
55) Perda de gordura mecânica em palmas e plantas: 0 – não 1 – sim	PGORDM
56) Estadiamento puberal:	ESTPUB
57) Bioimpedância (%):	BIOIMP
58) Palpação cervical: 0- Normal, 1- Aumento do volume, 2 – Nódulos	PALPTIREO
Exames laboratoriais: realizados à época da avaliação para tireoide (2016 a 2017)	
59) Hematócrito:	HT
59.1) Hemoglobina:	HB
60) Leucócitos:	LEUC
61) Plaquetas:	PLQ
62) Glicemia de jejum:	GLIJJ

63) Hemoglobina glicada:	A1C
64) Insulina basal:	INS
65) HOMA-IR:	HOMA
66) TSH:	TSH
66.1) T4livre	T4L
66.2) T3 total	T3
66.2) Anti-tireoglobulina	ATG
66.3) Anti- tireoperoxidase	ATPO
67) Ferritina:	FER
68) Leptina:	LEP
69) 25OHD:	VITD
70) Relação albumina creatinina urina recente:	RAC
70.1) Microalbuminúria: 0 – não (RAC < 30) 1 – sim (RAC > 30)	MICROALB
71) Proteína C reativa ultrasensível:	PCR
72) Colesterol total:	CT
73) HDL-c:	HDL
74) LDL-c:	LDL
75) Triglicerídeos:	TG
76) Creatinina:	CR
77) Uréia:	UR
78) TGO (AST):	TGO
79) TGP (ALT):	TGP
80) mg:	GGT
81) Maior valor de insulina basal:	INSMAX
81.1) Glicemia à época da maior insulina basal:	GLIIMAX
81.2) Idade da maior insulinemia basal (anos):	IDINSMAX
US abdominal	
82) US abdominal (data):	DATAUSAB D
82.1) Hepatomegalia: 0 – não 1 – sim	HEPATOM
82.2) Esplenomegalia: 0 – não 1 – sim	ESPLENOM

82.3) Nefromegalia: 0 – não 1 – sim	NEFROM
82.3.1) Volume rim D:	VOLRD
82.3.2) Volume rim E:	VOLRE
US tireoide	
83) US tireoide (data)	DATAUSTIREO
83.1) Volume da tireoide:	VOLTIREO
83.2) Presença de nódulos: 0 – não 1 – sim	USNODU
83.3) Número de nódulos	NUMNODU
83.4) Presença de nódulos suspeitos: 0 – não 1 – sim	NODUSUSP
83.5) Parênquima tireoideano: 0-homogêneo 1-heterogêneo	PARENQUIMA
84) Realização de PAAF: 0 – não 1 – sim	PAAF
84.1) Classificação de Bethesda: 1- amostra não diagnóstica, 2 - benigno, 3 - atípicas de significado indeterminado / lesão folicular de significado indeterminado, 4 - suspeito de neoplasia folicular, 5- suspeito de malignidade, 6 - maligno	BETHESDA
Diagnóstico molecular	
85) Mutação no gene: 0 – não realizado 1 – AGPAT2 2 – BSCL2	MUT

APÊNDICE B

OLIGONUCLEOTÍDEOS UTILIZADOS PARA A AMPLIFICAÇÃO DOS ÉXONS E REGIÕES INTRÔNICAS MARGINAIS DOS GENES *AGPAT2* E *BSCL2*

Sequências dos oligonucleotídeos utilizados na amplificação do gene *AGPAT2* com suas respectivas temperaturas de anelamento, tamanho do produto e fonte

EXON	Oligo-nucleotídeo	Seqüência	Temp. anelamento	Produto
1	1F 1R	5'-cgcaataaggggctgag-3' 5'-ggacccccctctgtgc-3'	56°C	430 pb
2	2F 2R	5'-gggactctgtccgcttca-3' 5'-cagccctgtgtcctctgc-3'	59°C	398 pb
3	3F 3R	5'-ggtgctcagcagctgtcttc-3' 5'-tttctgcaaaaccaagtcac-3'	58°C	338 pb
4	4F 4R	5'-aaaacaagacccccacatcat-3' 5'-gaggagtcccttgtgtgcaag-3'	58°C	406 pb
5	5F 5R	5'-cctcagctgtgcgtctcc-3' 5'-gagtcactcattcgccacat-3'	58°C	240 pb
6	6F 6R	5'-ctagggagtccaggggaaga-3' 5'-agtgacagaaggggcttct-3'	56°C	472 pb

Sequências dos oligonucleotídeos utilizados na amplificação do gene *BSCL2* com suas respectivas temperaturas de anelamento, tamanho do produto, todos desenhados pelos pesquisadores

EXO N	Oligo- nucleotíde o	Seqüência	Temp. anelamento	Produto
1	1F 1R	5'-cctcccacggctacaaaag-3' 5'-gagtttctcctctccgctc-3'	-	294 pb
2	2F 2R	5'-tctcgttctcaagccagt-3' 5'-tgaggggattgaactgaatga-3'	58°	488 pb
3	3F 3R	5'-gccctaggggcaagaa-3' 5'-ccttctcttaggccttctca-3'	60°	243 pb
4	4F 4R	5'-aggctaccaagagggtgt-3' 5'-ctccaaactgctgggatta-3'	63°	378 pb
5 e 6	5,6F 5,6R	5'-ctactcaggggtggtgagg-3' 5'-aaccattacctctgcttg-3'	58°	594 pb
7 e 8	7,8F 7,8R	5'-cagagccagctgtaacaaa-3' 5'-cggatgatacctaagcctca-3'	58°	566 pb
9 e 10	9,10F 9,10R	5'-accgactgagacaagggtca-3' 5'-atctcccaggagcctgaac-3'	58°	475 pb
11	11F 11R	5'-tagagcctgagccagtgat-3' 5'-cctctaatggcggaagtga-3'	58°	438 pb

APÊNDICE C

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Informação ao participante da pesquisa:

CARACTERÍSTICAS ULTRASSONOGRÁFICAS, FUNCIONAIS E DE AUTOIMUNIDADE TIREOIDEANA EM PACIENTES COM LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGÊNITA

OBJETIVOS DO PROJETO:

O objetivo deste trabalho será realizar a avaliação clínico-laboratorial da glândula tireoide dos pacientes com lipodistrofia generalizada. A lipodistrofia generalizada é uma condição rara que pode causar ausência de gordura periférica, elevação da glicose e da gordura (colesterol, triglicérides) no sangue e acúmulo de gordura no fígado. A dra. Grayce Ellen da Cruz Paiva Lima, está desenvolvendo uma pesquisa com pacientes portadores de lipodistrofia para avaliar as complicações que podem ser causadas por essa doença. Esta pesquisa, além de permitir a obtenção de informações relacionadas às complicações da lipodistrofia, também poderá auxiliar no melhor controle da doença, além de contribuir nas decisões relacionadas a futuros tratamentos.

PROCEDIMENTOS A SEREM REALIZADOS:

Inicialmente, será realizada uma avaliação dos dados do seu prontuário médico onde serão obtidas informações relacionadas aos seus dados pessoais, a sua história médica (história da sua doença e das complicações), dados relacionados ao seu crescimento e ao desenvolvimento da puberdade, aos registros de peso, altura, medida de pressão arterial

e outros dados do exame físico (exame médico) realizados ao longo do seu acompanhamento no Hospital Universitário Walter Cantídio.

Para completar a avaliação clínica e do risco de possíveis complicações tireoideanas, serão realizadas consultas com médicos endocrinologistas e alguns exames adicionais:

- Exames laboratoriais a partir da coleta de sangue (15 mL) para avaliação das taxas de colesterol (gordura), glicose (açúcar), funcionamento dos rins, fígado, níveis de hormônios, entre outros exames importantes que podem estar alterados nessa doença.
- Ultrassonografia da tireoide, se necessária a punção aspirativa de nódulos suspeitos da tireoide, caso os mesmos sejam detectados na vigência deste exame.

O presente estudo também avaliará o diagnóstico genético dos diferentes tipos de lipodistrofia, através do exame dos genes envolvidos no surgimento da lipodistrofia. Esse exame servirá para um melhor entendimento da sua doença e para identificar o tipo de lipodistrofia de cada paciente.

Coleta de sangue para estudo genético: será coletada uma amostra do seu sangue (15 mililitros) para estudar o seu DNA. O DNA é o material genético encontrado em todas as células do seu organismo. Este exame ajudará ao médico do estudo a entender melhor a sua doença. A coleta será realizada através de punção com agulha para coleta de sangue e não causa problema sério para a maioria das pessoas. No entanto, ocasionalmente, a coleta de sangue pode causar desconforto mínimo no local da coleta ou hematomas (raramente).

PACIENTE:

Nome completo

Assinatura

Data

RESPONSÁVEL LEGAL:

Nome completo

Assinatura

Data

PESQUISADOR RESPONSÁVEL ou PESSOA AUTORIZADA:

Nome completo

Assinatura

Data

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS COLETADOS:

Todas as informações coletadas serão mantidas em caráter sigiloso e utilizadas apenas para fins científicos.

PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO:

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Se o Sr (a) aceitou inicialmente em participar do estudo e depois decidiu sair por qualquer razão, você não terá nenhum prejuízo em seu atendimento dentro deste hospital.

CUSTOS:

Não haverá nenhum custo para você participar do estudo.

RISCOS E BENEFÍCIOS:

RISCOS: Sua participação neste estudo não vai prejudicar o tratamento da sua doença, nem causar nenhum dano ao Sr (a).

BENEFÍCIOS: Os exames a serem realizados nesse estudo poderão contribuir para uma melhor avaliação das complicações que a lipodistrofia pode promover, fornecendo informação que auxiliem no seu acompanhamento a ser realizado pelo médico assistente.

CONTATO:

Se o Sr (a) tiver dúvida ou necessitar de esclarecimentos sobre a pesquisa, por favor, entre em contato com a Dr (a) “Virginia Oliveira Fernandes” ou Dr (a) “ Ana Paula Dias Rangel Montenegro” ou Dr (a), Grayce Ellen, através dos telefones “ (85) 3366 8590” ou (85)99994.1930 ou (85) 996043235 ou (85) 99944.7974.

Para obter informações adicionais sobre seus direitos como sujeito de pesquisa referente à sua participação neste estudo, por favor, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio, localizado na Rua Capitão

Francisco Pedro, 1290, CEP: 60.430-370, Fortaleza, Ceará-Brasil, telefone: (85) 3366.8589.

A qualquer momento, você poderá recusar a continuar participando da pesquisa e, também, poderá retirar seu consentimento, sem que isso lhe traga qualquer penalidade ou prejuízo. O participante do estudo não terá despesa.

CONSENTIMENTO:

Confirmando que após receber todas as informações referente ao estudo, inclusive os riscos e benefícios, ler e entender o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tirar todas as minhas dúvidas, concordo em participar voluntariamente do estudo, assinarei o termo em duas vias e levarei uma delas para minha residência.

APÊNDICE D

TERMO DE ASSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO

Informação geral: O assentimento informado para a criança/adolescente não substitui a necessidade de consentimento informado dos pais ou guardiães. O assentimento assinado pela criança demonstra a sua cooperação na pesquisa.

O que significa assentimento?

O assentimento significa que você concorda em fazer parte de um grupo de adolescentes, da sua faixa de idade, para participar de uma pesquisa. Serão respeitados seus direitos e você receberá todas as informações por mais simples que possam parecer.

Podem ser que este documento denominado TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO contenha palavras que você não entenda. Por favor, peça ao responsável pela pesquisa ou à equipe do estudo para explicar qualquer palavra ou informação que você não entenda claramente

Informação ao participante da pesquisa:

CARACTERÍSTICAS ULTRASSONOGRÁFICAS, FUNCIONAIS E DE AUTOIMUNIDADE TIREOIDEANA EM PACIENTES COM LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGÊNITA

OBJETIVOS DO PROJETO:

O objetivo deste trabalho será realizar a avaliação clínico-laboratorial da glândula tireoide dos pacientes com lipodistrofia generalizada. A lipodistrofia generalizada é uma condição rara que pode causar ausência de gordura periférica, elevação da glicose e da gordura (colesterol, triglicérides) no sangue e acúmulo de gordura no fígado. A dra. Grayce Ellen da Cruz Paiva Lima, está desenvolvendo uma pesquisa com pacientes portadores de lipodistrofia para avaliar as complicações que podem ser causadas por essa doença. Esta pesquisa, além de permitir a obtenção de informações relacionadas às complicações da lipodistrofia, também poderá auxiliar no melhor controle da doença, além de contribuir nas decisões relacionadas a futuros tratamentos.

PROCEDIMENTOS A SEREM REALIZADOS:

Inicialmente, será realizada uma avaliação dos dados do seu prontuário médico onde serão obtidas informações relacionadas aos seus dados pessoais, a sua história médica (história da sua doença e das complicações), dados relacionados ao seu crescimento e ao desenvolvimento da puberdade, aos registros de peso, altura, medida de pressão arterial e outros dados do exame físico (exame médico) realizados ao longo do seu acompanhamento no Hospital Universitário Walter Cantídio.

Para completar a avaliação clínica e do risco de possíveis complicações tireoideanas, serão realizadas consultas com médicos endocrinologistas e alguns exames adicionais:

- Exames laboratoriais a partir da coleta de sangue (15 mL) para avaliação das taxas de colesterol (gordura), glicose (açúcar), funcionamento dos rins, fígado, níveis de hormônios, entre outros exames importantes que podem estar alterados nessa doença.
- Ultrassonografia da tireoide, se necessária a punção aspirativa de nódulos suspeitos da tireoide, caso os mesmos sejam detectados na vigência deste exame.

O presente estudo também avaliará o diagnóstico genético dos diferentes tipos de lipodistrofia, através do exame dos genes envolvidos no surgimento da lipodistrofia. Esse exame servirá para um melhor entendimento da sua doença e para identificar o tipo de lipodistrofia de cada paciente.

Coleta de sangue para estudo genético: será coletada uma amostra do seu sangue (15 mililitros) para estudar o seu DNA. O DNA é o material genético encontrado em todas as células do seu organismo. Este exame ajudará ao médico do estudo a entender melhor a sua doença. A coleta será realizada através de punção com agulha para coleta de sangue e não causa problema sério para a maioria das pessoas. No entanto, ocasionalmente, a coleta de sangue pode causar desconforto mínimo no local da coleta ou hematomas (raramente).

PACIENTE:

Nome completo

Assinatura

Data

RESPONSÁVEL LEGAL:

Nome completo

Assinatura

Data

PESQUISADOR RESPONSÁVEL ou PESSOA AUTORIZADA:

Nome completo

Assinatura

Data

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS COLETADOS:

Todas as informações coletadas serão mantidas em caráter sigiloso e utilizadas apenas para fins científicos.

PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO:

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Se o Sr (a) aceitou inicialmente em participar do estudo e depois decidiu sair por qualquer razão, você não terá nenhum prejuízo em seu atendimento dentro deste hospital.

CUSTOS:

Não haverá nenhum custo para você participar do estudo.

RISCOS E BENEFÍCIOS:

RISCOS: Sua participação neste estudo não vai prejudicar o tratamento da sua doença, nem causar nenhum dano ao Sr (a).

BENEFÍCIOS: Os exames a serem realizados nesse estudo poderão contribuir para uma melhor avaliação das complicações que a lipodistrofia pode promover, fornecendo informação que auxiliem no seu acompanhamento a ser realizado pelo médico assistente.

CONTATO:

Se o Sr (a) tiver dúvida ou necessitar de esclarecimentos sobre a pesquisa, por favor, entre em contato com a Dr (a) “Virginia Oliveira Fernandes” ou Dr (a) “ Ana Paula Dias Rangel Montenegro” ou Dr (a), Grayce Ellen, através dos telefones “ (85) 3366 8590” ou (85)99994.1930 ou (85) 996043235 ou (85) 99944.7974.

Para obter informações adicionais sobre seus direitos como sujeito de pesquisa referente à sua participação neste estudo, por favor, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídeo, localizado na Rua Capitão Francisco Pedro, 1290, CEP: 60.430-370, Fortaleza, Ceará-Brasil, telefone: (85) 3366.8589.

A qualquer momento, você poderá recusar a continuar participando da pesquisa e, também, poderá retirar seu consentimento, sem que isso lhe traga qualquer penalidade ou prejuízo. O participante do estudo não terá despesa.

DECLARAÇÃO DE ASSENTIMENTO DO SUJEITO DA PESQUISA:

Eu li e discuti com o médico responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que posso interromper a minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito.

Eu entendi a informação apresentada neste TERMO DE ASSENTIMENTO. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas. Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Documento de ASSENTIMENTO INFORMADO.

Assinatura do adolescente

Data

Assinatura do responsável

Data

APÊNDICE E

Descrição individualizada dos parâmetros de função e marcadores de autoimunidade
tireoideana dos pacientes com LGC

Iniciais	TSH	T4Livre	T3 total	ATPO	Anti Tg
Sexo/idade (anos)	uUI/mL	ng/dL	ng/dL	UI/mL	UI/mL
FLM					
Mas, 3,6	5,4	1,27	1,65	<3	3,46
DDLV					
Fem, 4,2	1,15	1,23	1,44	<3	7,2**
DOF					
Fem, 4,9	0,48**	0,93	1,63	<3	<3
RYT					
Masc, 5,9	2,92	1,92	1,37	<3	<3
FMM					
Fem, 6,3	2,39	1	1,4	<3	<3
NLGM					
Masc, 7,4	1,23	1,1	1,66	<3	3,03
KCS					
Fem, 7,7	1,51	1,2	1,76	<3	3,26
CM					
Masc, 7,8	6,71**	1,23	1,65	<10	<20
RMTS					
Fem, 9	1,28	0,81	0,9	<3	<3
KEBS					
Fem, 10,5	2,05	1,12	1,44	<3	5,81**
JAGS					
Masc, 12,2	0,72	1,16	1,38	<3	<3
LCS					
Masc, 13	2,41	1,1	1,55	<3	<3
ACBL	0,77	0,96	1,16	<3	<3

Fem, 13,2					
DRM					
Masc, 16,8	2,03	1,02	1,28	<3	<3
PCSF					
Masc, 17,9	1,26	0,94	1,11	<3	<3
LFS*					
Fem, 21,2	2,5	0,71	0,84	>1000**	109,89**
RAL					
Fem, 23	1,32	1,01	1,27	<3	<3
GCAS					
Fem, 25,8	1,27	0,92	1,08	<3	5,13
ACLS					
Fem, 29	0,86	0,89	1,02	<3	56,17**
BMS*					
Fem, 29,3	1,2	1,19	0,69**	5,19	<3,0
MCV					
Masc, 29,4	0,68	1,14	1,08	<3	<3
RMAS					
Fem, 33,6	0,9	0,82	1,03	<3	<3
MIM					
Fem, 38,7	4,27	0,99	1,17	<10	<20

*Pacientes excluídas da análise dos parâmetros hormonais, devido ao diagnóstico prévio de disfunção tireoideana; **Fora dos valores da normalidade.

APÊNDICE F

Descrição individualizada das alterações na ultrassonografia tireoideana dos pacientes com LGC

Iniciais Sexo/idade(anos)	Volume (cm³)	Presença de nódulos	Parênquima
FLM			
Mas, 3,6	2,62	Sim	Heterogêneo
DDLV			
Fem, 4,2	3,9*	Não	Homogêneo
DOF			
Fem, 4,9		Não	Homogêneo
RYT			
Masc, 5,9	3	Não	Homogêneo
FMM			
Fem, 6,3	3,62	Não	Homogêneo
NLGM			
Masc, 7,4	4,08	Não	Homogêneo
KCS			
Fem, 7,7	3,6	Não	Homogêneo
CM			
Masc, 7,8	1,04	Sim	Heterogêneo
RMTS			
Fem, 9	18,5*	Sim	Homogêneo
KEBS			
Fem, 10,5	4,3	Não	Homogêneo
JAGS			
Masc, 12,2	5,6	Não	Homogêneo
LCS			
Masc, 13	9,6	Não	Homogêneo
	4	Não	

ACBL			
Fem, 13,2			Heterogênio
DRM			
Masc, 16,8	2,85	Não	Homogênio
PCSF			
Masc, 17,9	8,4	Não	Homogênio
LFS			
Fem, 21,2	27,42*	Não	Heterogênio
RAL			
Fem, 23	13,8	Não	Homogênio
GCAS			
Fem, 25,8			
ACLS			
Fem, 29	8,85	Sim	Heterogênio
BMS			
Fem, 29,3	60,4*	Sim	Heterogênio
MCV			
Masc, 29,4		Sim	Homogênio
RMAS			
Fem, 33,6	9,76	Sim	Heterogênio
MIM			
Fem, 38,7	9,90	Não	Homogênio

*Fora dos valores da normalidade.

APÊNDICE G**Valores da Referência (VR)****Hormônio tireoestimulante (TSH):**

Prematuros (28 a 36 semanas): 0,70 a 27,00 uUI/mL

Recém-nascidos (1 a 14 dias): 1,00 a 39,00 uUI/mL

2 a 20 semanas: 1,70 a 9,10 uUI/mL

5 meses a 20 anos: 0,70 a 6,4 uUI/mL

Adultos: 0,34 a 5,60 uUI/mL

Tiroxina livre (T4l):

VR: 0,61 a 1,48 ng/Dl

Triiodotironina total (T3 total):

1 a 3 dias: 1,00 a 7,40 ng/dL

1 a 11 meses: 1,05 a 2,45 ng/dL

1 a 5 anos: 1,05 a 2,69 ng/dL

6 a 10 anos: 0,94 a 2,41 ng/dL

11 a 15 anos: 0,82 a 2,13 ng/dL

16 a 20 anos: 0,80 a 2,10 ng/dL

20 a 50 anos: 0,70 a 2,04 ng/dL

50 a 90 anos: 0,40 a 1,81 ng/Dl

Antitireoperoxidase (ATPO):

VR: Inferior a 5,61 UI/mL

Anti-tireoglobulina (ATg):

VR: Inferior a 4,11 UI/mL

APÊNDICE H

- 1) Valores de referência para volume tireoideanos em crianças (SUZUKI et al., 2015)

Female		Right lobe				Left lobe				Number
Age (yo)	Width (mm)	Thickness (mm)	Height (mm)	Volume (mL)	Width (mm)	Thickness (mm)	Height (mm)	Volume (mL)		
0	5.4-12.0	3.9-10.2	10.0-26.1	0.2-1.4	5.7-13.1	3.3-11.8	9.5-25.6	0.2-1.4	57	
1	5.0-11.8	5.1-11.3	10.1-28.3	0.2-1.4	5.6-12.3	4.6-10.7	11.0-26.6	0.2-1.3	321	
2	5.7-12.0	5.3-11.0	12.4-32.1	0.3-1.6	5.7-12.2	4.3-10.8	12.9-30.5	0.3-1.6	488	
3	5.5-12.3	5.6-11.7	15.9-34.4	0.4-1.8	6.3-12.4	4.6-10.9	14.6-32.6	0.4-1.6	557	
4	6.4-12.8	5.7-11.9	17.5-36.6	0.5-2.1	6.7-12.9	4.8-11.0	17.0-33.7	0.5-1.8	669	
5	6.9-13.7	5.8-12.0	20.0-37.7	0.6-2.5	7.0-13.4	5.0-11.1	19.2-36.4	0.5-2.1	779	
6	7.0-14.7	6.2-12.4	22.0-38.6	0.7-2.8	7.4-14.1	5.0-11.9	20.5-37.9	0.6-2.4	772	
7	7.4-15.0	6.4-12.8	23.7-40.0	0.9-3.1	7.5-14.7	5.0-11.7	21.4-38.8	0.6-2.7	936	
8	7.7-16.3	6.6-13.6	25.5-40.9	0.9-3.8	7.9-15.4	5.4-12.4	22.4-40.0	0.7-3.0	961	
9	7.9-16.5	7.1-14.2	26.5-42.9	1.0-4.4	8.0-15.5	5.7-13.1	23.7-42.0	0.8-3.6	988	
10	8.5-17.8	7.4-15.0	28.0-44.9	1.3-4.9	8.5-17.0	6.2-14.0	25.0-43.9	1.0-4.2	1075	
11	8.9-18.9	7.9-15.9	29.5-47.0	1.5-6.1	9.1-18.0	6.9-14.8	26.5-45.6	1.2-4.9	1049	
12	9.7-19.8	8.1-16.7	29.8-47.5	1.7-6.6	9.6-18.4	7.0-15.1	26.8-46.6	1.3-5.3	1064	
13	9.9-19.3	8.2-16.5	29.2-47.7	1.8-6.4	9.9-18.5	7.0-15.3	26.9-46.8	1.4-5.5	1113	
14	9.9-19.9	8.3-16.8	30.5-47.9	1.8-6.8	10.3-18.8	6.7-15.2	27.6-46.5	1.4-5.6	1122	
15	10.2-20.9	8.1-17.1	30.2-48.2	1.9-7.0	10.2-19.7	7.2-15.6	28.9-47.3	1.5-6.2	1212	
16	10.3-21.3	8.0-16.7	31.5-48.4	1.8-7.4	10.3-19.4	7.1-15.4	28.4-47.3	1.5-6.0	1017	
17	10.1-20.9	8.0-16.9	31.8-49.1	1.9-7.1	10.6-19.7	6.9-15.6	28.7-47.7	1.6-6.2	1170	
18	10.3-21.0	8.2-16.6	31.5-48.5	1.8-7.0	10.5-19.7	7.1-15.8	28.8-47.6	1.7-6.0	1012	
19	10.2-22.0	7.6-17.0	32.1-48.2	1.7-7.6	10.7-20.0	6.9-15.8	30.2-48.0	1.7-6.6	632	
Total									16994	

Male Age (yo)	Right lobe				Left lobe				Number
	Width (mm)	Thickness (mm)	Height (mm)	Volume (mL)	Width (mm)	Thickness (mm)	Height (mm)	Volume (mL)	
0	5.6-13.4	4.9-12.4	10.5-24.6	0.2-1.3	4.6-11.6	4.0-10.9	11.7-25.7	0.2-1.5	56
1	5.3-12.2	5.0-11.5	11.1-27.7	0.2-1.6	5.5-12.3	4.3-11.2	11.1-28.2	0.2-1.4	368
2	5.7-12.4	5.3-11.8	13.5-31.2	0.3-1.6	6.1-13.0	4.5-11.6	14.2-28.5	0.4-1.5	475
3	6.1-12.2	5.5-12.1	15.6-33.7	0.4-1.9	6.7-12.7	4.5-11.2	15.5-31.5	0.4-1.7	635
4	6.2-12.9	5.4-11.8	18.5-36.9	0.5-2.2	6.9-13.1	4.6-10.9	17.4-34.8	0.4-1.8	650
5	6.6-13.9	6.1-11.7	19.7-37.5	0.6-2.4	7.4-13.9	4.8-11.0	19.0-35.6	0.5-2.2	776
6	7.0-14.6	6.1-12.3	21.1-38.0	0.7-2.8	7.5-14.3	5.0-11.1	19.3-37.0	0.6-2.3	822
7	7.5-15.7	6.1-12.9	22.6-39.8	0.8-3.2	7.9-15.1	5.3-11.4	21.6-38.3	0.7-2.5	985
8	7.8-16.4	6.7-13.5	24.5-40.8	0.9-3.6	8.2-15.6	5.5-12.4	21.7-39.8	0.8-3.0	1046
9	8.4-17.2	6.6-13.6	25.8-42.2	1.1-4.0	8.7-16.2	5.5-12.4	22.9-40.7	0.9-3.2	1008
10	8.4-17.9	6.9-14.6	27.2-44.3	1.1-4.8	8.5-16.8	5.9-12.8	23.9-42.1	0.9-3.8	1080
11	9.0-18.9	7.1-15.3	27.3-45.7	1.3-5.4	9.0-17.6	5.9-14.3	24.7-44.3	1.0-4.7	1134
12	9.3-19.1	7.6-16.5	27.9-46.7	1.5-6.1	9.8-18	6.7-14.6	26.1-46.0	1.2-5.0	1115
13	9.8-19.8	8.4-16.9	29.6-47.4	1.8-6.3	9.9-18.0	7.2-15.3	26.6-46.6	1.4-5.4	1040
14	10.5-20.3	8.7-17.5	31.6-48.2	2.1-7.3	10.2-19.3	7.4-16.0	27.7-47.2	1.5-6.0	1116
15	10.6-21.5	9.0-17.6	31.6-49.6	2.2-7.7	10.8-19.6	7.6-16.0	29.4-48.1	1.7-6.2	1164
16	10.4-21.9	8.9-18.6	32.5-50.6	2.2-8.1	10.6-20.0	7.5-16.4	29.1-48.6	1.7-6.9	1089
17	10.9-22.9	9.0-18.6	32.0-49.6	2.2-8.4	11.0-20.2	8.0-16.5	29.0-48.3	1.9-6.8	1140
18	11.4-22.5	8.9-18.8	34.1-51.6	2.5-8.5	11.8-20.1	8.1-16.8	30.7-50.2	2.0-7.1	980
19	10.9-22.4	9.2-18.5	33.3-51.1	2.4-8.5	11.4-20.2	8.2-16.7	30.2-49.0	2.0-7.1	554
Total									17233

- 2) Valores de referência para limite superior da normalidade para volume tireoideano em crianças (ORGANIZATION; DISORDERS, 1997)

Age (years)	Thyroid volume (ml)	
	Boys	Girls
6	5.4	5.0
7	5.7	5.9
8	6.1	6.9
9	6.8	8.0
10	7.8	9.2
11	9.0	10.4
12	10.4	11.7
13	12.0	13.1
14	13.9	14.6
15	16.0	16.1

Abstracted from :
WHO Bulletin; 1997; Vol. 75; No. 2; pp 95-96.