



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

ANA EDUARDA PORTO RAPOSO

***AVALIAÇÃO DO METABOLISMO HEPÁTICO EM
DOENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
AVANÇADA POR MEIO DE RM
NUCLEAR***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROF. DOUTOR PEDRO FILIPE LOPES DA SILVA MONTEIRO
DR.ª SUSANA ISABEL MONTEIRO DIAS DA COSTA**

MARÇO/2009

Resumo

A caquexia cardíaca representa a fase final da insuficiência cardíaca avançada, sendo caracterizada pelo desenvolvimento de alterações neurohormonais, inflamatórias e metabólicas, que contribuem para a deterioração física nestes doentes.

A insuficiência cardíaca é um estado catabólico complexo que conduz a insulinoresistência, constituindo o maior factor de risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2.

Neste estudo pretendeu-se estudar as alterações do metabolismo glucídico em doentes com insuficiência cardíaca avançada, associada ou não a diabetes de início recente. Nos não diabéticos, de forma a avaliar o metabolismo glucídico, recorreu-se à prova de tolerância à glucose oral. Foram também utilizadas técnicas de espectroscopia por ressonância magnética nuclear para avaliar o nível de produção endógena de glicose após jejum prolongado, o contributo relativo da glucogenólise e gluconeogénese para a produção endógena de glucose e, nos não diabéticos, a sua correlação com o resultado da prova de tolerância à glucose oral. A ficha lipídica foi também avaliada.

Os resultados deste estudo sugerem que os doentes portadores de insuficiência cardíaca avançada têm, na sua maioria, importantes alterações do metabolismo glucídico e lipídico e que nos não diabéticos existe uma boa correlação entre a magnitude dessas alterações e os resultados da prova de tolerância à glucose oral.

Abstract

Cardiac cachexia represents the endpoint of advanced heart failure and is characterized by the development of neurohormonal, inflammatory and metabolic abnormalities, which together contribute to the body wasting in these patients.

Heart failure is a complex catabolic state that increases insulin resistance, which constitutes the main risk factor for the development of type 2 diabetes.

This study evaluates the abnormalities of glucose metabolism in patients with advanced heart failure, associated or not with recent onset diabetes. In non-diabetic patients an oral glucose tolerance test was performed, to evaluate glucose metabolism. Nuclear magnetic resonance spectroscopy was used to evaluate the endogenous glucose production in fasting state, the relative contribution of glycogenolysis and gluconeogenesis for glucose production, and in patients without diabetes, his correlation with the oral glucose tolerance test result. Lipid profile abnormalities were also evaluated.

This study suggests that patients with advanced heart failure have, in his majority, important glucose and lipid metabolic abnormalities, and in non-diabetics there is a good correlation between the magnitude of these changes and oral glucose tolerance test results.

Palavras – chave: insuficiência cardíaca, diabetes *de novo*, insulinoresistência, produção de glucose, prova de tolerância à glucose oral.

Introdução

A Síndrome Hipermetabólica (SH) é um estado bioquímico caracterizado pelo aumento em circulação de moléculas catabólicas, tais como hormonas (ex: cortisol, glucagon, catecolaminas) e citocinas inflamatórias (ex: factor de necrose tumoral (TNF- α), IL-1, IL-6) e decréscimo dos efeitos anabólicos com subsequente resistência à insulina e deterioração muscular.(Anker et al. 1997), (Pasini et al. 2004)

A SH ocorre em muitas patologias como a diabetes mellitus (DM), insuficiência cardíaca (IC), insuficiência renal e hepática, trauma e sépsis. A consequência metabólica mais importante da SH é a degradação proteica do músculo cardíaco e esquelético com libertação de aminoácidos, que suportam os requisitos energéticos indispensáveis ao organismo, mas também reduzem as suas funções metabólicas e fisiológicas. (Pasini et al. 2008)

A IC é um estado catabólico complexo com um prognóstico devastador, constituindo uma das mais importantes causas de mortalidade e morbilidade no Ocidente.

Profundas alterações metabólicas, que inicialmente servem para isolar e neutralizar o insulto, contribuem para o desenvolvimento e a progressão da caquexia cardíaca. (von Haehling *et al.* 2007)

A caquexia cardíaca é uma séria complicação da IC com uma prevalência de 10-16%, sendo a significativa deterioração física a característica dominante, principalmente com perda de massa muscular. (Strassburg *et al.* 2005) Sendo o músculo o principal local de utilização da glucose, a perda de massa muscular prejudica a utilização da glucose, reduzindo a sensibilidade à insulina. (Tenenbaum et al. 2004)

Em pacientes com IC, a resistência à insulina cresce em paralelo à severidade da doença, estando estes doentes em maior risco de desenvolver DM tipo 2. Muitos factores podem estar envolvidos, tais como a inactividade física, o estado hipermetabólico, defeitos

metabólicos intracelulares, má perfusão muscular e deficiências nutricionais. (Tenenbaum et al. 2004)

O estado pró-inflamatório, com aumento das citocinas inflamatórias e da leptina, contribui para o desenvolvimento de caquexia (Conraads et al. 2002) e interfere com a acção da insulina, agravando a resistência à mesma. Existem também mecanismos neurohormonais implicados, com activação do sistema nervoso simpático, do eixo renina-angiotensina-aldosterona e do peptídeo natriurético.

A activação do sistema simpático na IC não só aumenta a resistência à insulina, mas também diminui a libertação de insulina das células β -pancreáticas, aumenta a produção de glucose hepática pela estimulação da gluconeogénese (GNG) e glucogenólise, e aumenta a lipólise e a produção de glucagon. (Tenenbaum et al. 2004)

Na DM tipo 2, a produção de glucose (GP) está significativamente elevada, devido a um fluxo aumentado proveniente da GNG. (Boden et al. 2001) (Basu et al. 2004) Nos portadores de IC, desconhece-se se este processo é ou não uma característica típica de diabetes *de novo*.

A GP endógena e os fluxos de GNG podem ser quantificados por uma combinação de marcadores (nomeadamente o deutério - $^2\text{H}_2\text{O}$ – e a glucose marcada com carbono-13 - [U- ^{13}C] glucose). Com o objectivo de analisar o metabolismo da glucose em portadores de IC avançada, foi desenvolvido um protocolo experimental em que os referidos marcadores foram utilizados num grupo de doentes com IC avançada, mas sem DM conhecida, e num outro com IC avançada e DM de início recente. Para determinar se a *clearance* de glucose estava alterada nos doentes com IC e sem DM, estes foram também submetidos a uma prova de tolerância à glucose oral (PTGO).

População e Métodos

1. Selecção de doentes e desenho experimental

O protocolo experimental foi aprovado pela Comissão de Ética local, tendo todos os doentes dado o seu consentimento informado por escrito antes da sua inclusão no estudo.

A caracterização desta população já foi alvo de publicação prévia por Monteiro et al.

Foram incluídos 13 doentes em classe III ou IV da *New York Heart Association* (NYHA), sendo 8 do sexo masculino e 5 do sexo feminino. A idade média da população foi de $54,8 \pm 7,4$ anos. Os doentes foram divididos em dois subgrupos, consoante eram ($n=5$) ou não ($n=8$) portadores de diabetes (DM) recente (para o efeito deste estudo, definiu-se DM recente como a DM de início posterior ao do desenvolvimento de insuficiência cardíaca avançada).

Parâmetros/Grupos	Com diabetes (n=5)	Sem diabetes (n=8)
Idade (anos)	55,3 \pm 7,1	53,8 \pm 7,6
Sexo masculino (n)	3	5
Classe NYHA IV (n)	3	5
IC não isquémica (n)	3	6
Fracção de ejeção do VE (%)	23 \pm 3	24 \pm 4
Pace/CDI (n)	2	4
Ritmo Sinusal (n)	3	6

Tabela I- Principais características da população estudada (número ou média \pm desvio padrão).

Foram considerados critérios de exclusão a existência de insuficiência renal (creatinina sérica superior a 2 mg/dL ou necessidade de hemodiálise), de DM com início anterior ao da IC, existência concomitante de doenças metabólicas (excepto DM), neoplasias,

doenças auto-imunes ou outras que fossem passíveis de, na opinião dos investigadores, interferir com os resultados do estudo.

Os doentes iniciaram o período de jejum às 20 h do primeiro dia do protocolo experimental. Durante todo o período de jejum, os doentes ingeriram água destilada e livre de substâncias pirogênicas, contendo 70% de $^2\text{H}_2\text{O}$, de modo a que no final da ingestão este isótopo representasse cerca de 0,5% do teor de água corporal total. De modo a reduzir a possibilidade de ocorrência de tonturas, uma complicação frequente da ingestão rápida de grandes quantidades de água marcada com $^2\text{H}_2\text{O}$, essa ingestão foi repartida por dois momentos, 5 e 7 horas após o início do jejum. Durante o período restante do estudo e caso o desejassem, os doentes poderiam ingerir água marcada com 0.5% $^2\text{H}_2\text{O}$ *ad libitum* (até ao limite de ingestão hídrica que lhes tivesse sido prescrito para esse período pelo Cardiologista Assistente). Às 6h do dia seguinte, tinha início uma perfusão de [U- ^{13}C] glucose estéril e livre de substâncias pirogênicas (*bolus* inicial de 12 mg/kg durante 15 minutos, seguindo de uma infusão contínua ao rimo de 0,1 mg/kg/min durante 165 minutos) numa veia do antebraço. Às 7h, os doentes ingeriam duas cápsulas revestidas, contendo cada uma 200 mg de óleo de hortelã-pimenta. Entre as 7 e as 9h e novamente entre as 9 e às 11h, procedia-se à recolha da urina emitida pelos doentes num recipiente próprio. Às 9.30, 9.40, 9.50 e 10.00 h, procedeu-se à colheita de 10 mL de sangue de uma veia periférica contralateral relativamente à usada para a perfusão de [U- ^{13}C] glucose. Às 10h era feita uma colheita de sangue adicional para determinação da ficha lipídica e da hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}). Nos doentes não diabéticos, a PTGO tinha início pelas 11h, com a ingestão de 75 g de glucose dissolvida em água, procedendo-se a duas colheitas de sangue para determinação da glicemia, a primeira antes da ingestão da solução de glucose e a segunda 120 minutos após essa ingestão. O estudo era dado como concluído às 11h (nos doentes diabéticos) ou às 13h (nos não diabéticos), após o que o doente podia alimentar-se e hidratar-se normalmente.

2. *Processamento das amostras*

O sangue recolhido foi imediatamente misturado com 1,5 volumes de sulfato de zinco frio 0,3 N e neutralizado com 1,5 volumes de hidróxido de bário 0,3N. Após centrifugação a 1500 rotações por minuto, o sobrenadante foi desionizado pela passagem por 8 mL de Dowex-50-H+, seguida da passagem por 8 mL de resina de Dowex-1-acetato, sendo as colunas lavadas com 40 mL de água. Os efluentes foram colectados e procedeu-se à sua evaporação a 40°C. Para a conversão da glucose plasmática no derivado monoacetona, os extractos liofilizados foram convertidos em monoacetona de glicose, conforme já descrito previamente na literatura. (Perdigoto, Rodrigues et al. 2003)

As amostras de urina foram concentradas 10 a 20 vezes, até se atingir um volume final de 15-30 mL, através de evaporação por rotação. A urina concentrada foi depois acidificada a pH 1,5 com HCl 6M. Qualquer precipitado formado foi removido por centrifugação e ao sobrenadante foi adicionada uma quantidade saturante de NaCl. A solução resultante foi extraída 4 a 6 vezes com um volume igual de éter, sendo depois separadas as fracções éter. Aliquotas contendo cerca de 100 µmol de glucuronato de mentol foram submetidas a evaporação. O glucuronato de mentol contido na fracção éter foi depois purificado por extracção em fase sólida. A amostra foi dissolvida em 2,5 mL de água a pH 2,5 e depois aplicada numa *cartridge* de 10 gramas Discovery DSC-18 SPE que tinha estado acondicionada numa solução contendo 17 mL de metanol e 33 mL de água acidificada. Esta última foi preparada misturando 1 mL de H₃PO₄ a 85% com 700 mL de água destilada. A coluna foi então de novo lavada com 40 mL de água, seguida da aplicação de duas porções de uma solução de água acidificada e metanol (primeiro numa relação 80%/20% e depois 50/50%). O glucuronato de mentol foi eluído à coluna, juntamente com uma terceira lavagem com 25%/75% de água acidificada/metanol. Para remover o ácido fosfórico, esta fracção foi depois evaporada, dissolvida em 2 mL de água a pH 2,5 e aplicada numa *cartridge* de 5

gramas Discovery DSC-18 SPE. A coluna foi então lavada com 20 mL de água e o glucoronato de mentol foi eluído com 40 mL de metanol a 100%. Esta fracção foi evaporada e o resíduo resultante foi dissolvido em 0,6 mL de acetonitrilo para análise do deutério (^2H) por ressonância magnética nuclear (RMN).

3. Espectroscopia por RMN

Os espectros RMN de ^2H foram obtidos a 11.75 T com um sistema Varian Unity 500 equipado com uma sonda de banda larga cambiável de 5 mm, dotada de gradiente z (Varian, Palo Alto, CA), tal como descrito previamente. (Jones et al. 2002) Os espectros ^{13}C RMN da glucose monoacetona foram obtidos após a adição de 100 μl de solução de referência, de forma a obter um sinal fixável. Posteriormente procedeu-se à obtenção dos espectros com um tempo de aquisição de 2,5 segundos e um intervalo de pulsos de 0,5 segundos. O número de aquisições variou entre 5 000 e 25 000. Para todas as amostras de glucose plasmática, o nível de enriquecimento de $[\text{U-}^{13}\text{C}]$ glucose foi quantificado a partir do espectro ^{13}C RMN, tal como previamente descrito na literatura. (Perdigoto, Rodrigues et al. 2003)

A $[\text{U-}^{13}\text{C}]$ glicose estéril e livre de pirogéneos foi adquirida à Cambridge Isotopes, Cambridge, MA. A $^2\text{H}_2\text{O}$ a 70% estéril e livre de pirogéneos foi adquirida à Cambridge Isotopes e à Eurisotop, Gif-sur-Yvette, França.

4. Cálculos

A GP endógena foi calculada do seguinte modo:

$$\text{GP} = [i \times (E_i/E_p)] - i$$

Em que i = velocidade de infusão da $[\text{U-}^{13}\text{C}]$ glicose e E_i e E_p = taxa de enriquecimento em $[\text{U-}^{13}\text{C}]$ glicose da infusão e do plasma, respectivamente.

As taxas de glucogenólise e GNG hepática foram calculadas da seguinte forma:

A fracção de GP derivada da GNG foi estimada a partir da relação entre o nível de enriquecimento em ^2H do hidrogénio 5 e do hidrogénio 2 ($\text{H5}/\text{H2}$) do glucoronato de mentol

urinário, com base nos dados do espectro ^2H RMN. (Jones et al. 2002) A taxa absoluta de GNG foi calculada multiplicando a fracção de GNG pela GP e a taxa absoluta de glucogenólise foi estimada como a diferença entre as taxas de GP e GNG.

$$\text{Taxa de GNG} = (\text{H5/H2}) \times \text{GP}$$

$$\text{Taxa de glucogenólise} = \text{GP} - \text{taxa de GNG}$$

Os dados foram relacionados estatisticamente recorrendo ao teste t-Student's e considerado o valor de $p < 0.05$ como estatisticamente significativo.

Resultados

1. GP endógena em portadores de IC avançada:

A GP endógena em jejum em doentes com IC avançada, mas sem DM foi de $11,2 \pm 0,8 \mu\text{mol/kg/min}$, com valores que variaram entre os 9,8 e os $11,6 \mu\text{mol/kg/min}$. O grupo de doentes portadores de IC avançada e DM de início recente teve valores de GP mais variáveis: três doentes tiveram valores de GP normais (entre 10,9 e $11,2 \mu\text{mol/kg/min}$) e os outros dois tiveram valores de GP mais elevados (15,5 e $17,9 \mu\text{mol/kg/min}$).

2. Fontes de GP endógena em portadores de IC avançada:

A GP em jejum pode ser oriunda da glucogenólise hepática e da GNG. Em doentes com IC avançada, verificou-se que a contribuição da GNG para a GP foi muito variável. Em dois dos doentes a contribuição da GNG para a GP estava dentro de valores normais (53 e 54%), enquanto que nos restantes, a GP em jejum foi dominada pela GNG ($82 \pm 7\%$, variando entre 72 e 86%). Para os doentes com DM de início recente, verificou-se que a GNG foi a principal fonte de GP endógena ($86 \pm 7\%$, variando entre 74 e 93%).

Grupo/parâmetro	GP ($\mu\text{mol/kg/min}$)	GNG ($\mu\text{mol/kg/min}$)	Glucogenólise ($\mu\text{mol/kg/min}$)	GNG (% da GP)	Glucogenólise (% da GP)
Diabéticos	13.3 \pm 2.8	11.7 \pm 3.0	2.2 \pm 1.2	86 \pm 7	14 \pm 7
Não-diabéticos	11.2 \pm 0.8	7.5 \pm 2.2	3.5 \pm 1.3	74 \pm 13	26 \pm 13

Tabela II- Resultados da análise da GP endógena (em $\mu\text{mol/kg/min}$) e da contribuição relativa (em %) da glucogenólise e GNG para os dois subgrupos de doentes estudados.

3. Correlação entre o contributo da GNG para a GP e os resultados da PTGO.

No subgrupo de doentes com IC avançada e sem DM foi também realizada uma PTGO com ingestão de 75 g de glicose, cujos resultados estão descritos na Tabela III, onde se correlacionam os valores de glicemia após PTGO com a percentagem de GP endógena derivada da GNG.

% da GP endógena derivada da GNG	Valor de glicemia após PTGO (mg/dL)
72	213
83	209
86	265
87	172
83	235
80	187
53	147
54	132

Tabela III- Correlação entre os resultados da PTGO e os da contribuição relativa (em %) da glucogenólise e GNG para a GP endógena no subgrupo de doentes com IC avançada e sem DM.

4. Correlação entre o contributo da GNG para a GP, a classe da NYHA e a etiologia

da IC:

% da GP endógena derivada da GNG	Classe da NYHA	Etiologia da IC
72	III	NI
83	IV	NI
86	IV	I
87	IV	NI
83	III	NI
80	IV	NI
53	III	NI
54	III	I

Tabela IV- Correlação entre o contributo da GNG para a GP, a classe de NYHA e a etiologia da IC. Legenda: NI- não isquémica; I- isquémica

Verificou-se que a classe IV da NYHA estava presente em 67% dos doentes com maior contributo da GNG para GP endógena e a etiologia não isquémica em 83% destes doentes.

4. Alterações lipídicas

Grupo	Colesterol total (mg/dL)	Colesterol HDL (mg/dL)	Triglicérideos (mg/dL)
Não Diabéticos	193,5±31,8	41,3±6,5	134,9±69,1
Diabéticos	186±43,4	38,2±7,9	160±84,6

Tabela V- Resultados da ficha lipídica.

Nos doentes não diabéticos o valor do colesterol total variou entre 161 e 258 mg/dL, o colesterol HDL entre 30 e 50 mg/dL e os triglicéridos entre 56 e 261 mg/dL.

Nos doentes com diabetes de início recente o valor do colesterol total variou entre 123 e 225 mg/dL, o colesterol HDL entre 28 e 50 mg/dL e os triglicéridos entre 49 e 268 mg/dL.

Discussão

Este estudo teve como objectivo avaliar o metabolismo glucídico e lipídico em doentes com IC avançada, portadores ou não de DM de início recente. A avaliação da GP endógena em jejum em doentes com IC avançada, mas sem DM recente revelou valores que estão dentro da gama de valores normais, de acordo com publicações feitas por diferentes autores. (Perdigoto, Rodrigues et al. 2003) (Chandramouli et al. 1997) (Hellerstein et al. 1997) (Jones et al. 2001) Pelo contrário, o subgrupo de doentes portadores de IC avançada e DM de início recente teve valores de GP mais variáveis, com alguns doentes a apresentarem valores normais, enquanto que outros apresentaram valores semelhantes aos reportados na literatura para os doentes magros com diabetes tipo 2. (Gastaldelli et al. 2000)

Pretendeu-se também estudar a contribuição relativa da glucogenólise e da GNG para a GP endógena em jejum. O método da $^2\text{H}_2\text{O}$ é bem aceite pela comunidade científica como um método simples de marcação e quantificação da contribuição relativa destas duas fontes para a GP. Em indivíduos saudáveis submetidos a jejum nocturno, a GNG contribui com cerca de 50-60% da GP, tal como foi já amplamente demonstrado na literatura usando o mesmo método. (Jones et al. 2001) (Perdigoto, Furtado et al. 2003) (Burgess et al. 2003)

A população estudada apresentou resultados heterogéneos, com a maioria dos doentes a apresentar um contributo excessivo da GNG para a GP endógena. Apesar de não terem existido diferenças estatisticamente significativas entre as duas populações, foi nos doentes com IC avançada e DM recente que essa tendência foi mais notória.

Quando, na população sem DM prévia, se correlacionaram os resultados da PTGO com os da GP endógena, verificou-se uma tendência para que a glicemia após PTGO fosse mais elevada nos doentes com maior contribuição da GNG para a GP endógena. A confirmar-se esta tendência em estudos futuros com maior número de doentes, tal poderá significar que a PTGO é um exame simples e sensível para a detecção precoce de alterações do metabolismo da glicose em portadores de IC avançada.

Na população estudada verificou-se também que os doentes, em que o contributo da GNG para a GP foi maior, se encontravam numa classe funcional da NYHA mais elevada.

A etiologia mais prevalente neste grupo foi a não isquémica estando presente em 75% dos doentes sem DM e em 60% dos doentes com diabetes *de novo*. Nos doentes com maior contributo da GP para a GNG a etiologia não isquémica foi a mais representativa.

A IC é um estado de insulinoresistência e pode constituir um dos maiores factores de risco para o desenvolvimento de DM tipo 2. A IC avançada leva à progressão da insulinoresistência, que se caracteriza por hiperinsulinemia em jejum e estimulada, que é o maior factor de risco para o desenvolvimento de DM. Tanto a insulinoresistência como a inactividade física podem explicar as anomalias da tolerância à glicose na IC. (Kim et al. 2006)

Segundo a American Diabetic Association, de acordo com os valores plasmáticos de glucose em jejum e após PTGO podemos classificar como diabéticos se a glucose em jejum ≥ 126 mg/dL e às 2 horas ≥ 200 mg/dL, tolerância diminuída da glucose (TDG) se glucose em jejum < 126 mg/dl e às 2 horas entre 140 e 199 mg/dL, anomalia da glicemia de

jejum (AGJ) se glucose em jejum entre 100-125mg/dL e tolerância normal à glucose se em jejum o valor plasmático for <100 mg/dL e às 2 horas <140mg/dL. Os pacientes com TDG e/ou AGJ apresentam um risco elevado de desenvolver diabetes.

Neste estudo verificou-se que no grupo de doentes sem diabetes *de novo*, 50%, após a realização de PTGO, apresentava um valor plasmático de glucose superior a 200mg/dL e 37,5% entre 140 e 199 mg/dL. Assim podemos classificar os primeiros como diabéticos e os segundos como tendo uma TDG.

A evolução para DM ou insulinoresistência nos doentes previamente não diabéticos, está associado a sintomas mais severos da IC e pior capacidade funcional. (Suskin et al. 2000)

Com a progressão da hiperglicemia, o risco de complicações metabólicas e cardiovasculares aumenta. No entanto, a sobrevida dos pacientes com IC severa não será tão longa para experienciar os efeitos da hiperglicemia crónica, estando em maior risco de desenvolver complicações imediatas como o coma hiperosmolar, infecção e possivelmente deterioração da sua IC. (Tenenbaum et al. 2004)

As alterações do perfil lipídico na diabetes tipo 2 desenvolvem-se concomitantemente com a falência da actividade da insulina, o que leva à libertação de ácidos gordos do tecido adiposo, aumento do aporte de ácidos gordos para o fígado e aumento da síntese hepática de VLDL (*very low-density lipoproteins*). (Garg et al. 1997) (Reaven 1988) (Bierman 1992)

Os pacientes com DM e IC podem não ter níveis de colesterol LDL (*low-density lipoproteins*) mais elevados que os pacientes sem DM, no entanto, a partícula de LDL nos primeiros é mais pequena, densa e mais aterogénica. (Lamarche et al. 1997) Adicionalmente têm níveis séricos elevados de triglicédeos (TG) e diminuídos de colesterol HDL (*high-density lipoproteins*), que está associado com o aumento marcado do risco cardiovascular entre os diabéticos. (Stampfer et al. 1996)

Os TG estão frequentemente elevados, e o grau da sua elevação está relacionado com o grau de intolerância à glucose, com níveis mais elevados nos doentes diabéticos, quando comparados com aqueles com intolerância à glucose e com os normoglicémicos. (Cowie et al. 1995) Neste estudo, apesar de não existirem diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, verificou-se que nos IC com diabetes *de novo* os valores dos TG foram mais elevados, assim como o colesterol HDL mais baixo.

Apesar da população estudada ser reduzida e de não existirem diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, este estudo permitiu compreender que a progressão da IC conduz a alterações do metabolismo glucídico e lipídico, constituindo um factor de risco para o desenvolvimento de DM, com impacto na morbilidade e mortalidade destes doentes.

Bibliografia

American Diabetes Association (2009) "Diagnosis and classification of diabetes mellitus." *Diabetes Care* 32 suppl 1:S62-7.

Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, et al (1997) "Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia." *Circulation* 96(2): 526-34.

Basu R, Schwenk WF, Rizza RA, et al (2004) "Both fasting glucose production and disappearance are abnormal in people with "mild" and "severe" type 2 diabetes." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287(1): E55-62.

Bierman E (1992) "George Lyman Duff Memorial lecture: atherogenesis in diabetes." *Atheroscler Thomb* 12: 647-656.

Boden G, Chen X, Stein TP, et al (2001) "Gluconeogenesis in moderately and severely hyperglycemic patients with type 2 diabetes mellitus." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280(1): E23-30.

Burgess SC, Weis B, Jones JG, et al (2003) "Noninvasive evaluation of liver metabolism by ²H and ¹³C NMR isotopomer analysis of human urine." *Analyt Biochem* 312(2): 228-34.

Chandramouli V, Ekberg K, Schumann WC, et al (1997) "Quantifying gluconeogenesis during fasting." *Am J Physiol* 273(6 Pt 1): E1209-15.

Conraads VM, Bosmans JM, Vrints CJ (2002) "Chronic heart failure: an example of a systemic chronic inflammatory disease resulting in cachexia." *Int J Cardiol* 85(1): 33-49.

Cowie CC, Harris MI (1995). "Physical and metabolic characteristics of persons with diabetes." In: Harris M, ed. *Diabetes in America*. Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases

Garg A, Grundy SM (1997). "Diabetic dyslipidemia and its therapy." *Diabetes Rev* 5: 425-433.

Gastaldelli A, Baldi S, Pettiti M, et al (2000) "Influence of obesity and type 2 diabetes on gluconeogenesis and glucose output in humans: a quantitative study." *Diabetes* 49(8): 1367-73.

Hellerstein MK, Neese RA, Linfoot P, et al (1997) "Hepatic gluconeogenic fluxes and glycogen turnover during fasting in humans. A stable isotope study." *J Clin Invest* 100(5): 1305-19.

Jones JG, Perdigoto R, Rodrigues TB, et al (2002) "Quantitation of absolute ^2H enrichment of plasma glucose by ^2H NMR analysis of its monoacetone derivative." *Magn Reson Med* 48(3): 535-9.

Jones JG, Solomon MA, Cole SM, et al (2001) "An integrated (^2H) and (^{13}C) NMR study of gluconeogenesis and TCA cycle flux in humans." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 281, E848-E851.

Kim J, Nakatani S, Hashimura K, et al (2006) "Abnormal glucose tolerance contributes to the progression of chronic heart failure in patients with dilated cardiomyopathy." *Hypertens Res* 29(10): 775-82.

Lamarche B, Techernof A., Moorjani S. et al (1997) " Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of risk of ischemic heart disease in men: prospective results from the Quebec Cardiovascular Study." *Circulation* 95: 69-75.

Monteiro P, Jones J, Franco F. et al (2005) "Metabolismo Endógeno da Glicose em Portadores de Insuficiência Cardíaca Avançada." *Rev Port Cardiol*.

Pasini E, Aquilani R, Dioguardi FS (2004) "Amino acids: chemistry and metabolism in normal and hypercatabolic states." *Am J Cardiol* 93(8A): 3A-5A.

Pasini E, Aquilani R, Dioguardi FS, et al (2008). "Hypercatabolic syndrome: molecular basis and effects of nutritional supplements with amino acids." *Am J Cardiol* 101(11A): 11E-15E.

Perdigoto R, Furtado AL, Porto A, et al (2003) "Sources of glucose production in cirrhosis by $2\text{H}_2\text{O}$ ingestion and 2H NMR analysis of plasma glucose." *Biochim Biophys Acta* 1637(2): 156-63.

Perdigoto R, Rodrigues TB, Furtado AL, et al (2003) "Integration of $[\text{U-}^{13}\text{C}]$ glucose and $2\text{H}_2\text{O}$ for quantification of hepatic glucose production and gluconeogenesis." *NMR Biomed* 16(4): 189-98.

Reaven G (1988) "Banting Lecture 1988: role of insulin resistance in human disease." *Diabetes* 37: 1595-1607.

Stampfer MJ, Krauss RM, et al (1996) "A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction." *Jama* 276(11): 882-8.

Strassburg S, Springer J, Anker SD, et al (2005) "Muscle wasting in cardiac cachexia." *Int J Biochem Cell Biol* 37(10): 1938-47.

Suskin N, McKelvie RS, Burns RJ, et al (2000) "Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure." *Eur Heart J* 21(16): 1368-75.

Tenenbaum A, Fisman EZ (2004) "Impaired glucose metabolism in patients with heart failure: pathophysiology and possible treatment strategies." *Am J Cardiovasc Drugs* 4(5): 269-80.

von Haehling S, Doehner W, Anker SD, et al. (2007) "Nutrition, metabolism, and the complex pathophysiology of cachexia in chronic heart failure." *Cardiovasc Res* 73(2): 298-309.

Agradecimentos

Agradeço ao meu Tutor Prof. Doutor Pedro Filipe Lopes da Silva Monteiro, Professor Auxiliar de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, pela disponibilidade e apoio na realização deste trabalho.

Ao Serviço de Cardiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra e ao Departamento de Bioquímica da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra e Centro de Neurociências e Biologia Celular de Coimbra agradeço pela realização do trabalho experimental.

