

Avaliação de resistência à insulina e fatores de risco para doenças cardiovasculares em pacientes com vitiligo

Evaluation of insulin resistance and risk factors for cardiovascular diseases in patients with vitiligo

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191121331>

RESUMO

Introdução: A relação entre doença cardiovascular, resistência à insulina e vitiligo tem sido avaliada em estudos. No entanto, ainda não há consenso sobre o assunto.

Objetivos: Avaliar a relação entre resistência à insulina e vitiligo, além da prevalência de fatores de risco para doença cardiovascular em adultos com vitiligo quando comparados ao grupo controle.

Métodos: Estudo transversal com grupo controle. Foi utilizada uma amostra de conveniência de pacientes consecutivos com 14 anos ou mais. Pacientes e controles foram investigados com exames laboratoriais e medidas antropométricas. Foram calculados os índices LAP, HOMA-IR, e HOMA β .

Resultados: Foram incluídos 130 pacientes, 73 com diagnóstico de vitiligo e 57 controles. Não houve diferença significativa entre os grupos quando avaliadas as medidas do LAP, HOMA-IR, e HOMA β . Dentre os fatores de risco para doença cardiovascular, a pressão arterial sistólica foi significativamente maior nos pacientes com vitiligo.

Conclusões: Não foi observada maior prevalência de resistência à insulina entre pacientes com vitiligo. Quanto aos fatores de risco para doenças cardiovasculares, apenas a pressão arterial sistólica foi maior nos pacientes com vitiligo. Novos estudos são necessários para elucidar a prevalência de resistência à insulina e fatores de risco cardiovascular em pacientes com vitiligo.

Palavras-Chave: Vitiligo; Doenças metabólicas; Doenças da pele, Metabolismo; Resistência à insulina

ABSTRACT

Introduction: The relationship between cardiovascular disease, insulin resistance and vitiligo has been evaluated in studies. However, there is still no consensus on the subject.

Objectives: To evaluate the relationship between insulin resistance and vitiligo, in addition to the prevalence of risk factors for cardiovascular disease, in adults with vitiligo when compared to the control group.

Methods: Cross-sectional study with a control group. A convenience sample of consecutive patients aged 14 years and over was used. Patients and controls were assessed with laboratory tests and anthropometric measurements. The LAP, HOMA-IR, and HOMA β indices were calculated.

Results: We included 130 patients, 73 with a diagnosis of vitiligo and 57 controls. There were no significant differences between groups when LAP, HOMA-IR, and HOMA β were evaluated. Among the risk factors for cardiovascular disease, systolic blood pressure was significantly higher in patients with vitiligo.

Conclusions: There was no higher prevalence of insulin resistance among patients with vitiligo. Regarding the risk factors for cardiovascular diseases, only systolic blood pressure was higher in patients with vitiligo. Further studies are needed to elucidate the prevalence of insulin resistance and cardiovascular risk factors in patients with vitiligo.

Keywords: Vitiligo; Skin diseases, Metabolism; Metabolic diseases; Insulin resistance

Artigo Original

Autores:

Carla Corrêa Martins¹
Juliana Catucci Boza¹
Natalia Piccinini Giongo¹
Roberta Horn¹
Amanda Rodrigues Fabbrin¹
Priscilla Granja Machado¹
Tania Ferreira Cestari¹

¹ Departamento de Dermatologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre (RS), Brasil.

Correspondência:

Carla Corrêa Martins
Rua Ramiro Barcelos, 2.350
Santa Cecília
90035-007, Porto Alegre, RS
Brasil
E-mail: carlacmrts@gmail.com

Data de recebimento: 25/02/2019

Data de aprovação: 06/04/2019

Trabalho realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Porto Alegre (RS), Brasil.

Suporte Financeiro: Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Conflito de Interesses: Nenhum.



INTRODUÇÃO

O vitiligo é uma doença adquirida, multifatorial, que se caracteriza pelo surgimento de máculas e manchas acromicas na pele e em mucosas devido ao desaparecimento dos melanócitos nas áreas acometidas.¹ Segundo dados de estudos regionais em todo o mundo, a prevalência pode variar de 0,06% a 2,28% em adultos e entre 0 e 2,1% em crianças.² Estudos mostram uma prevalência aumentada de doenças autoimunes em pacientes com vitiligo, como tireoidite de Hashimoto, diabetes *mellitus* tipo 1, doença de Addison, alopecia areata, anemia perniciosa, entre outras.^{3,4} Além destas associações, tem sido estudada a relação entre doença cardiovascular, resistência à insulina (RI) e vitiligo. Alguns estudos sugerem uma maior prevalência de diabetes tipo 2 em pacientes com vitiligo⁵; o único estudo que relacionou a doença com RI, comparando os pacientes com controles, encontrou uma maior prevalência de RI entre os pacientes com vitiligo.⁶ No entanto, outro estudo que avaliou critérios diagnósticos de síndrome metabólica encontrou um melhor perfil metabólico em pacientes com vitiligo. Portanto, até o momento não há um consenso sobre o assunto.⁷

A disfunção das células β e a RI são anormalidades metabólicas inter-relacionadas na etiologia do diabetes *mellitus* do tipo 2 (DM2). A RI caracteriza-se por falhas das células-alvo em responder aos níveis normais de insulina circulantes, resultando em hiperinsulinemia compensatória na tentativa de se obter uma resposta fisiológica adequada. Em virtude da associação entre RI e disfunção endotelial, passo inicial para o processo de aterosclerose, tem-se considerado a doença como fator preditor independente de doença cardiovascular.⁸ O *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico é o padrão-ouro para avaliação da RI, porém de difícil realização. Os métodos de avaliação *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance* (HOMA-IR) e *Homeostasis Model Assessment β -Cell Function* (HOMA β), que mede a capacidade funcional das células β -pancreáticas, foram validados para diagnóstico de RI diante do padrão-ouro, dando sustentação ao seu uso em estudos epidemiológicos.^{8,9}

O LAP (produto de acumulação lipídica) é um índice de acúmulo central de lipídios com base em uma combinação de circunferência da cintura (CC) e triglicerídeos (TG). Foi criado para descrever o quanto um indivíduo alterou a rota de crescimento de cintura abdominal e níveis séricos de triglicerídeos no *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III). A fórmula de cálculo inclui os valores mínimos de CC utilizados para definir pontos específicos de acordo com o sexo do paciente (65 e 58cm para homens e mulheres, respectivamente). A literatura atual sugere uma forte associação entre o produto de acumulação lipídica (LAP) e síndrome metabólica.^{10,11,12}

O objetivo deste estudo foi avaliar a relação entre RI e vitiligo por meio dos métodos HOMA-IR, HOMA β e LAP, além de avaliação de fatores de risco cardiovasculares em adultos com vitiligo quando comparados ao grupo controle.

MÉTODOS

O cálculo de tamanho de amostra foi realizado com o objetivo de encontrar diferença quatro vezes maior na variável

HOMA-IR do que a encontrada no estudo de Karadag *et al*,⁶ a qual foi de 0,3, com desvio-padrão de 2,6 nos casos e 1,2 nos controles. Considerando-se poder de 80%, nível de significância de 5%, chegou-se ao tamanho de amostra total de 110 sujeitos, sendo 55 em cada grupo. Foi utilizado o programa WinPepi, versão 11.43.

Realizou-se um estudo transversal com grupo controle. Foi utilizada uma amostra de conveniência de casos e controles consecutivos com 14 anos ou mais dentre os pacientes do Ambulatório de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram excluídos pacientes com psoríase, diabéticos e em uso de drogas imunossupressoras. Pacientes e controles foram investigados com exames laboratoriais, incluindo insulina, peptídeo C, glicemia de jejum (GJ), colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade colesterol (HDL), lipoproteína de baixa densidade colesterol (LDL) e triglicerídeos (TG). Foram realizados anamnese e exame físico, com medição de circunferência de cintura, quadril (CQ), peso, altura e pressão arterial (PA). A partir desses dados, foram calculados o índice de HOMA-IR, HOMA β , LAP e relação cintura-quadril (CC/CQ).

O índice HOMA β foi calculado pela fórmula $(GJ(\text{mg/dL}) \times (\text{insulina } (\mu\text{UI/mL}))/22,5)$, e o HOMA-IR pela fórmula $(20 \times \text{insulina}(\mu\text{UI/mL})/(\text{GJ } (\text{mg/dL}) - 3,5))$.¹³ O índice LAP foi calculado pela seguinte fórmula: $(\text{CC}(\text{cm}) - 65) \times (\text{TG } (\text{mmol/l}))$ para os homens, e $(\text{CC}(\text{cm}) - 58) \times (\text{TG } (\text{mmol/l}))$ para mulheres.¹²

A análise estatística foi realizada no programa SPSS 18.0. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher. As variáveis quantitativas com distribuição simétrica foram comparadas entre os grupos pelo teste t de Student e descritas com média \pm desvio-padrão. Já aquelas com distribuição assimétrica foram comparadas pelo teste de Mann-Whitney e descritas com mediana e intervalo interquartil. A análise de covariância (ANCOVA) foi utilizada para ajustar a diferença nos desfechos para potenciais fatores de confusão: idade, IMC, dislipidemia hipertensão, tabagismo, etilismo e uso de anti-hipertensivo. Foi considerado um nível de significância de 5%. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da instituição, e os pacientes assinaram um termo de consentimento informado.

RESULTADOS

Foram incluídos 130 pacientes, 73 com diagnóstico de vitiligo e 57 controles; 65% dos pacientes eram do sexo feminino no grupo vitiligo e 70% entre os controles. A média de idade no grupo vitiligo foi de 43 anos, e de 49 anos no grupo controle ($p=0,04$). Não houve diferença estatística entre os grupos quando avaliadas as variáveis gênero, IMC, peso, diagnóstico de hipertensão ou uso de anti-hipertensivo, cardiopatia, dislipidemia, etilismo ou tabagismo atual (Tabela 1). Não houve diferença significativa entre os grupos quando comparadas as medidas de LAP, HOMA-IR, HOMA β , insulina e peptídeo C, mesmo quando as variáveis foram controladas para potenciais fatores de confusão. Os grupos também não foram estatisticamente dife-

rentes quando avaliados relação cintura-quadril, HDL, LDL, relação LDL/HDL e TG. A PA sistólica média foi significativamente superior no grupo vitiligo quando comparada aos controles ($124,57 \pm 18,01$ mmHg *versus* $121,19 \pm 18,5$ mmHg, $p=0,01$). Os níveis de glicemia mostraram-se mais elevados no grupo vitiligo que nos controles ($92,04 \pm 10,01$ mg/dL *versus* $90,73 \pm 9,92$ mg/dL), mas sem significância estatística ($p=0,07$) (Tabela 2).

TABELA 1: Dados demográficos dos pacientes com vitiligo e controles

	Vitiligo (n=73)	Controles (n=57)	p
Sexo feminino, n (%)	48 (65,8%)	40 (70,2%)	0.72
Idade, média \pm DP, anos	43.00 \pm 17.82	79.35 \pm 17.71	0.04
Peso, média \pm DP, quilos	72.61 \pm 17.12	73.19 \pm 14.59	0.84
Índice de Massa Corporal, média \pm DP	27.00 \pm 5.45	27.16 \pm 4.75	0.86
Hipertensão, n (%)	21 (28.8%)	17 (29.8%)	1
Uso de anti-hipertensivo, n (%)	20 (22.3%)	14 (24.6%)	0.95
Dislipidemia, n (%)	9 (12.3%)	6 (10.7%)	0.99
Doença cardíaca, n (%)	2 (2.3%)	5 (9.1%)	0.15
Tabagismo, n (%)	11 (15.1%)	10 (17.9%)	0.32
Alcoolismo, n (%)	6 (8.2%)	7(12.5%)	0.71

DP: desvio-padrão

TABELA 2: Comparação entre as medidas antropométricas e exames laboratoriais entre pacientes com vitiligo e controles

	Vitiligo (n=73) ¹	Controles (n=57) ¹	p*
Relação cintura/quadril	0.85(\pm 0.09)	0.85 (\pm 0.06)	0.99
PA sistólica (mmHg)	124.57(\pm 18.01)	121.19 (\pm 18.50)	0.01
PA diastólica (mmHg)	76.61(\pm 11.14)	74.50 (\pm 8.25)	0.11
Glicemia (mg/dL)	92.04 (\pm 11.01)	90.73 (\pm 9.92)	0.07
Colesterol total (mg/dL)	194.28 (\pm 41.36)	203.07 (\pm 46.68)	0.63
HDL colesterol (mg/dL)	49.58 (\pm 14.15)	49.91 (\pm 12.33)	0.92
LDL colesterol (mg/dL)	122.04 (\pm 32.72)	129.65 (\pm 43.59)	0.51
Razão LDL/HDL	2.61 (\pm 0.88)	2.75(\pm 1.17)	0.56
Triglicérides (mg/dL)	95.0(76.5-130.5)	99.0(76.5-143.0)	0.94
Insulina (μ U/mL)	10.56 (7.55-16.23)	9.71 (7.24-15.70)	0.43
Peptídeo C (ng/mL)	1.46(1.18-2.21)	1.45(1.12-2.13)	0.51
HOMA IR	2.47(1.68-3.71)	2.11(1.64-3.66)	0.27
HOMA beta	156.16(101.16-211.13)	137.7(101.87-237.27)	0.49
LAP	2787(1395-4278)	3038(1675-4648)	0.8

1. Variáveis quantitativas com distribuição simétrica: média \pm desvio-padrão, distribuição assimétrica: mediana e intervalo interquartilico.

* Controle para variáveis de IMC, alcoolismo, tabagismo, dislipidemia, hipertensão, idade e uso de anti-hipertensivo.

DISCUSSÃO

Diferentemente dos nossos resultados, o único estudo controlado em adultos com vitiligo que avaliou a RI, publicado por Karadag e colaboradores, encontrou resistência à insulina significativamente maior entre os pacientes com vitiligo. Este estudo avaliou 96 indivíduos, 57 pacientes com vitiligo e 39 indivíduos no grupo controle, todos com idade e índice de massa corporal similares. Em jejum, foram coletados insulina, peptídeo C, glicose, CT, TG, LDL, HDL e medida de PA. A RI foi calculada com o método de avaliação HOMA-IR. Os pacientes com vitiligo tiveram níveis significativamente mais elevados de HOMA-IR, insulina e de peptídeo C.⁶ Em nosso estudo, também foram encontrados níveis de insulina, peptídeo C e HOMA-IR maiores no grupo vitiligo, porém sem significância estatística. Não se sabe, porém, se estas diferenças nos níveis de insulina entre os grupos encontradas nestes estudos têm realmente algum impacto clínico, oferecendo maior risco quanto à progressão para DM2 ou a eventos cardiovasculares. São necessários estudos longitudinais e com maior tamanho de amostra para elucidar esta questão.

Assim como em nosso estudo, a pressão arterial sistólica de pacientes com vitiligo foi maior em comparação aos pacientes do grupo controle no estudo citado anteriormente.⁶

O estudo controlado que abordou prevalência de critérios diagnósticos de síndrome metabólica em pacientes adultos com vitiligo, publicado por Rodríguez-Martín e colaboradores, encontrou um melhor perfil metabólico nos pacientes com vitiligo. Foram incluídos 105 pacientes com vitiligo e 95 no grupo controle e encontrou-se menor prevalência de níveis alterados de triglicérides e circunferência abdominal nos pacientes com vitiligo.⁷ Além disso, encontrou-se menor prevalência de níveis alterados de HDL no grupo vitiligo, diferente do estudo de Karadag que encontrou níveis menores de HDL e maior relação LDL/HDL em pacientes com vitiligo.⁶ Os autores acreditam que este achado possa ter uma base enzimática que resulte na associação negativa entre vitiligo e fatores de risco cardiovasculares.⁷

As hipóteses biológicas usadas para explicar a provável relação entre o vitiligo, a resistência à insulina e os fatores de risco para doenças cardiovasculares baseiam-se na provável disfunção no mecanismo antioxidante dos pacientes com vitiligo.¹⁴ Estudos mostraram uma tendência à baixa atividade dos antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos, como catalase, glutathione peroxidase e vitamina E, nos pacientes com vitiligo, possivelmente aumentando a toxicidade do H₂O₂ nos tecidos afetados.^{15,16} No entanto, alguns estudos não encontraram diferença nestes marcadores quando comparados pacientes com vitiligo e controles.^{17,18} A produção de melanócitos no tecido adiposo atua como um fator protetor contra o estresse oxidativo neste tecido, o que poderia ocasionar maior estresse oxidativo no tecido adiposo de indivíduos com vitiligo, segundo estudo.¹⁹ Outro estudo encontrou níveis altos de homocisteinemia em pacientes com vitiligo, os quais poderiam estar relacionados a aumento do risco cardiovascular, segundo autores.²⁰ No entanto, questiona-se qual a real influência destes marcadores no estresse oxidativo sistemicamente, já que até o momento os estudos clínicos tiveram

resultados conflitantes. Como limitação do estudo, pode-se citar o delineamento transversal. Até o momento, não há estudos com outro delineamento.

CONCLUSÕES

Nossos resultados não evidenciaram diferença entre os grupos quando avaliada a RI. Dentre os fatores de risco para doenças cardiovasculares, apenas a PA sistólica foi maior no grupo vitiligo. Portanto, não podemos afirmar que os pacientes com vitiligo apresentem pior perfil metabólico ou maior RI quando com-

parados aos controles. São necessários novos estudos para avaliar a relação entre vitiligo, RI e risco cardiovascular a fim de elucidar a importância destes fatores na evolução da doença, o que é de grande relevância para o manejo clínico dos pacientes. ●

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à equipe da Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e a todos os pacientes que aceitaram participar da pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Tarlé RG, Nascimento LM, Mira MT, Silva de Castro CC. Vitiligo - Part 1. *An Bras Dermatol*. 2014;89(3):461-70.
2. Krüger C, Schallreuter KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *Int J Dermatol*. 2012;51(10):1206-12.
3. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *Lancet*. 2015;386(9988):74-84.
4. Gill L, Zarbo A, Isedeh P, Jacobsen G, Lim HW, Hamzavi I. Comorbid autoimmune diseases in patients with vitiligo: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2015;74(2):295-302.
5. Afkhami-Ardekani M, Ghadiri-Anari A, Ebrahimzadeh-Ardakani M, Zaji N. Prevalence of vitiligo among type 2 diabetic patients in an Iranian population. *Int J Dermatol*. 2014;53(8):956-8.
6. Karadag AS, Tatal E, Ertugrul DT. Insulin resistance is increased in patients with vitiligo. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(5):541-4.
7. Rodríguez-Martín M, de Paz NM, Mehtani P, Ferrer PC, Eliche MP, Martín BR, et al. Patients with vitiligo present fewer cardiovascular risk factors: results from a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(1):124-5.
8. Vasques AC, Rosado LE, Cássia G, Alfenas RD, Geloneze B. Critical analysis on the use of the homeostasis model assessment (HOMA) indexes in the evaluation of the insulin resistance and the pancreatic beta cells functional capacity. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(1):32-9.
9. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
10. Taverna MJ, Martínez-Larrad MT, Frechtel GD, Serrano-Ríos M. Lipid accumulation product: a powerful marker of metabolic syndrome in healthy population. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(4):559-67.
11. Motamed N, Razmjou S, Hemmasi G, Maadi M, Zamani F. Lipid accumulation product and metabolic syndrome: a population-based study in northern Iran. *Amol. J Endocrinol Invest*. 2016;39(4):375-82.
12. Kahn HS. The "lipid accumulation product" performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord*. 2005;5:26.
13. Radziuk J. Insulin sensitivity and its measurement: structural commonalities among the methods. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(12):4426-33.
14. Pietrzak A, Bartosi ska J, Hercogová J, Lotti TM, Chodorowska G. Metabolic syndrome in vitiligo. *Dermatol Ther*. 2012;25(Suppl 1):S41-3.
15. Yildirim M, Baysal V, Inaloz HS, Kesici D, Delibas N. The role of oxidants and antioxidants in generalized vitiligo. *J Dermatol*. 2003;30(2):104-8.
16. Koca R, Armutcu F, Altinyazar HC, Gürel A. Oxidant-antioxidant enzymes and lipid peroxidation in generalized vitiligo. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29(4):406-9.
17. Picardo M, Passi S, Morrone A, Grandinetti M, Di Carlo A, Ippolito F. Antioxidant status in the blood of patients with active vitiligo. *Pigment Cell Res*. 1994;7(2):110-5.
18. Beazley WD, Gaze D, Panske A, Panzig E, Schallreuter KU. Serum selenium levels and blood glutathione peroxidase activities in vitiligo. *Br J Dermatol*. 1999;141(2):301-3.
19. Page S, Chandhoke V, Baranova A. Melanin and melanogenesis in adipose tissue: possible mechanisms for abating oxidative stress and inflammation. *Obes Rev*. 2011;12(5):21-31.
20. Karadag AS, Tatal E, Ertugrul DT, Akin KO, Bilgili SG. Serum holotranscobalamin, vitamin B12, folic acid and homocysteine levels in patients with vitiligo. *Clin Exp Dermatol*. 2012;37(1):62-4.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:**Carla Corrêa Martins** |  ORCID 0000-0003-4341-1005

Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Juliana Catucci Boza |  ORCID 0000-0002-0573-1617

Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito.

Natalia Piccinini Giongo |  ORCID 0000-0001-5139-2719

Concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados.

Roberta Horn |  ORCID 0000-0002-4965-895X

Concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados.

Amanda Rodrigues Fabbrin |  ORCID 0000-0001-9629-5218

Concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados.

Priscilla Granja Machado |  ORCID 0000-0002-8139-7171

Obtenção, análise e interpretação dos dados.

Tania Ferreira Cestari |  ORCID 0000-0003-3001-0202

Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito.