UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PSIQUIATRIA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

RESISTÊNCIA À INSULINA E SÍNDROME METABÓLICA EM PACIENTES COM TRANSTORNO DO HUMOR BIPOLAR

FABIANO ALVES GOMES

ORIENTADOR
PROF. DR. FLÁVIO KAPCZINSKI

Porto Alegre, 2008

Livros Grátis

http://www.livrosgratis.com.br

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: PSIQUIATRIA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

RESISTÊNCIA À INSULINA E SÍNDROME METABÓLICA EM PACIENTES COM TRANSTORNO DO HUMOR BIPOLAR

Fabiano Alves Gomes

Orientador
Prof. Dr. Flávio Kapczinski

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, 2008.

Catalogação-na-Publicação

G633 Gomes, Fabiano Alves
Resistência à insulina e síndrome metabólica em pacientes com transtorno do humor bipolar / Fabiano Alves Gomes. — 2008.
71 f.

Dissertação (mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria. Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.

Orientador: Prof. Dr. Flávio Kapczinski.

1. Transtornos do humor 2. Transtorno bipolar 3. Síndrome X metabólica 4. Resistência à insulina I. Título

NLM WM 171

(Bibliotecária responsável: Lenise Di Domenico Colpo – CRB-10/1757)

À Tatiana, minha princesa.

Scientific knowledge is independent of philosophy, opinion and world-outlooks in general… The vital thing therefore is whether our basic philosophical attitude contains the unconditioned will to get to know and therefore impels us to take the paths of science, or whether our philosophy makes conditions for our knowledge and unfailingly inhibits or destroys any scientific advance.

Karl Jaspers

Agradecimentos

Ao meu orientador e mentor, Flávio Kapczinski, pelos inúmeros ensinamentos e oportunidades que tem me proporcionado desde o início da nossa convivência. Exemplo de médico, professor e pesquisador, seu entusiasmo e amor pela ciência são uma inspiração para todos.

Aos professores e médicos contratados da Universidade de Brasília e do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da UFRGS, por terem me guiado pelos caminhos da medicina e da psiquiatria. À Profª Tânia Furlanetto, que me ajudou desde o início do projeto de mestrado.

Aos novos amigos que fiz no Laboratório de Psiquiatria Molecular e no Programa de Transtorno Bipolar do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo maravilhoso convívio e dedicação à pesquisa. Em especial ao meu padrinho Maurício Kunz, companheiro de trabalho e pesquisa, viagens e farras.

Aos velhos amigos Fred, Vavá, Pedro, Saulo, Filipe, Castro, Rafa e Máira e aos meus primos Tiago e Sardinha, por estarem comigo nos momentos bons e, principalmente, nos difíceis.

Aos pacientes que participaram do estudo e às suas familias, por acreditarem que a pesquisa séria pode fazer a diferença em suas vidas.

À minha família, por sempre estarem ao meu lado, mesmo de longe: meus pais, Ismail e Benedita; minhas irmãs, Flávia e Fernanda; meus cunhados, Neto e Ewan; meus sobrinhos, Victor, André e Pedro; meus sogros e cunhados, Carlos e Cristina, Blau, Diogo e Bia.

E finalmente, à pessoa sem a qual nada disso teria acontecido: minha esposa, amiga e colega psiquiatra, Tatiana, companheira de todas as horas ao longo de todos esses anos, me incentivando e apoiando em tudo. Te amo!

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS..... 8

LISTA DE ABREVIATURAS

AUC	do inglês, *area-under-the-curve* – área-sob-a-curva
BD	do inglês, *bipolar disorder* – transtorno do humor bipolar
DSM-IV-TR	do inglês, *diagnostic and statistical manual of mental disorders, text revision* - manual de diagnóstico e estatística de transtornos mentais, texto revisado, 4ª. Ed
IDF	do inglês, *International Diabetes Federation* - Federação Internacional de Diabetes
GH	do inglês, *growth hormone* - hormônio do crescimento
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HDL	do inglês, *high-density lipoprotein* – lipoproteína de alta-densidade
HOMA-IR	do inglês, *homeostatic model assessment - insulin resistance* - modelo de avaliação homeostático - resistência à insulina
HPA	hipotálamo-pituitária-adrenal
IMC	índice de massa corporal
IR	do inglês, *insulin resistance* – resistência à insulina
MS	do inglês, *metabolic syndrome* – síndrome metabólica

NCEP ATP III	do inglês, *National Cholesterol Educational Program - Adult Treatment Panel III* - Programa Nacional de Educação em Colesterol - Painel de Tratamento em Adultos III
ROC	do inglês, *receiver operator characteristics*
SCID	do inglês, *structured clinical interview of diagnosis* - entrevista clinica estruturada de diagnóstico
SRI	síndrome de resistência à insulina
SM	síndrome metabólica
TG	triglicerídeos
THB	transtorno do humor bipolar
TSH	do inglês, *thyroid-stimulating hormone* - hormônio estimulante da tireóide

RESUMO

OBJETIVO: A finalidade deste estudo foi avaliar a prevalência de resistência à insulina (RI) e síndrome metabólica (SM) em uma amostra de pacientes com transtorno do humor bipolar (THB) a fim de identificar quais os melhores parâmetros clínicos associados à RI.

MÉTODO: Foi realizado um estudo transversal em 65 pacientes com THB diagnosticados pelos critérios do DSM-IV-TR, avaliados de forma consecutiva no Programa de Transtorno Bipolar do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil, no período de janeiro a agosto de 2007. RI foi diagnosticada utilizando o *homeostatic model assessment – insulin resistance* (HOMA-IR) e a SM foi diagnosticada utilizando três definições diferentes: do *National Cholesterol Educational Program – Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III); do NCEP-ATP III modificado e da International Diabetes Federation (IDF).

RESULTADOS: A prevalência de RI foi 43,1%. A prevalência de SM definida pelo NCEP ATP III foi 32,3%, pelo NCEP ATP III foi 40% e pela IDF foi 41,5%. Os critérios do NCEP ATP III modificado demostrou a melhor relação entre sensibilidade (78,6%) e especificidade (89,2%) na detecção de resistência à insulina. A circunferência da cintura foi o parâmetro clínico mais associado à RI no modelo de regressão linear (B=0,014, SE 0,002, t=6,18, p<0,001). As áreas sob as curvas ROC foram semelhantes para a circunferência da cintura e as diferentes definições de SM (chi^2=2,98, df=3, p=0,39).

CONCLUSÕES: As definições atuais de SM podem identificar, com razoável sensibilidade e especificidade, resistência à insulina em pacientes com transtorno de humor bipolar. A circunferência da cintura pode ser um modo simples e barato de predizer a resistência à insulina nessa população

PALAVRAS-CHAVE: resistência à insulina; síndrome metabólica; circunferência da cintura; transtorno do humor bipolar

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of this study was to evaluate the prevalence of both insulin resistance (IR) and metabolic syndrome (MS) in a sample of outpatients with bipolar disorder (BD) in order to identify best clinical criteria associated with IR.

METHOD: We performed a cross-sectional study in sixty-five DSM-IV-TR BD patients consecutively assessed from January to August 2007 at the Bipolar Disorder Program, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Brazil. IR was diagnosed by the homeostatic model assessment – insulin resistance (HOMA-IR).and MS was diagnosed using three different definitions: National Cholesterol Educational Program – Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III); NCEP-ATP III modified criteria and International Diabetes Federation.

RESULTS: The prevalence of IR was 43.1%. The prevalence of the MS defined by the NCEP ATP III definition was 32.3%, NCEP ATP III modified was 40% and IDF was 41.5%. NCEP-ATP III modified criteria showed the best trade-off between sensitivity (78.6%) and specificity (89.2%) to detect insulin resistance. Waist circumference was the best clinical parameter associated with IR in the linear regression model (B=0.014, SE 0.002, t=6.18, p<0.001). Areas under ROC curves were similar for waist circumference and different MS definitions (chi^2=2.98, df=3, p=0.39).

CONCLUSIONS: Currently MS criteria may provide reasonable sensitivity and specificity for the detection of insulin resistance in patients with bipolar disorder. Waist circumference may be a simple and inexpensive way to predict insulin resistance in this population.

KEYWORDS: insulin resistance; metabolic syndrome; waist circumference; bipolar disorder

1. INTRODUÇÃO

O transtorno de humor bipolar (THB) é uma entidade clínica bastante complexa, conhecida desde a Antiguidade, que tem como característica principal a recorrência dos episódios de humor, particularmente a mania (THB tipo I) e a hipomania (THB tipo II), além dos sintomas depressivos, que dominam o quadro clínico na maioria dos pacientes (Belmaker, 2004).

A prevalência do THB na população em geral é de 1,3 a 1,5%, acometendo ambos os sexos de maneira semelhante, com exceção dos quadros de ciclagem rápida, que parecem ser mais prevalentes em mulheres. A idade de início é variável e o pico de incidência é por volta dos 15 a 24 anos. O número de episódios durante a vida tende a ser superior em comparação ao transtorno depressivo maior e o intervalo entre os episódios tende a diminuir com a idade (Müller-Oerlinghausen et al, 2002).

É comum que os pacientes demorem a receber o diagnóstico apropriado, podendo haver um intervalo de 5 a 10 anos entre os primeiros sintomas e o início do tratamento. Vinte a 30% dos bipolares tipo I e 15% dos bipolares tipo II continuam apresentando instabilidade do humor e dificuldades interpessoais e ocupacionais no período entre os episódios. O suicídio ocorre em 10 a 15% dos indivíduos com THB, principalmente na fase depressiva da doença (Yatham et al, 2005).

Os transtornos de humor constituem um grande problema de saúde pública, não somente pela significativa perda de funcionalidade e piora da qualidade de vida associadas a eles, mas também pela estreita relação com outras doenças clínicas (Fenn et al, 2005). O THB não foge a esta regra, apresentando um alto índice de co-morbidades, tanto com outros transtornos psiquiátricos quanto com as mais variadas doenças físicas, resultando em aumento significativo da morbi-mortalidade (Kupfer, 2005; Laursen et al, 2007).

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Transtorno do humor bipolar e co-morbidades clínicas

O conceito de co-morbidade refere-se, de forma ampla, à presença de duas ou mais síndromes em um mesmo paciente. Conceituada desta maneira, podem ser considerados co-mórbidos casos em que a doença clínica apresenta, como uma de suas manifestações, quadro clínico compatível com THB. Tais situações são conceituadas pelo DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) como transtorno de humor secundário a condição médica geral e não seriam, estritamente, co-morbidades. Nestes casos, é essencial o diagnóstico da doença de base para o manejo correto dos episódios de humor. As principais doenças relacionadas secundariamente ao transtorno bipolar estão relacionadas na tabela 1.

Tabela 1. Algumas condições médicas que podem causar síndromes maníacas
Tireotoxicose
Lúpus eritematoso sistêmico
Síndrome de Cushing
Doença de Addison
Esclerose múltipla
Doença de Huntington
Acidente vascular encefálico(principalmente hemisfério direito e tálamo)
Tumores cerebrais
Traumatismo craniano
Convulsões parciais complexas
Criptococose
Síndrome da Imunodeficiência adquirida
Sífilis
Encefalite
Anemia
Hemodiálise
Encefalopatia hepática

Doença de Wilson

Em boa parte dos pacientes não é possível determinar se a presença da doença clínica é conseqüência direta do tratamento farmacológico do THB, se decorrente de um mecanismo fisiopatológico comum, ou de ambos. A associação de condições médicas gerais com transtornos mentais não é exclusiva do THB, sendo também identificada em outras categorias diagnósticas (Jakovljevic et al, 2007). São identificadas co-morbidades clínicas nos mais variados transtornos psiquiátricos, tais como transtornos por uso de substâncias, transtornos de ansiedade, transtornos alimentares, retardo mental, entre outros. Porém, é relevante a íntima relação entre doença física e transtornos mentais graves, categoria que reúne a esquizofrenia, o THB e o transtorno depressivo maior recorrente, entidades nas quais parece haver um maior impacto dessas co-morbidades nos índices de morbidade tanto clínica quanto psiquiátrica (Kilbourne et al, 2004; Thompson et al, 2006).

A presença de doenças clínicas em pacientes bipolares tem sido amplamente documentada na literatura (Krishnan, 2005). A maior parte dos

estudos tem demonstrado um aumento significativo da prevalência de fatores de risco para doenças clínicas, tais como sedentarismo, tabagismo e dieta inadequada, além de diversas condições médicas, particularmente alterações metabólicas, doenças cardiovasculares e neurológicas, em pacientes bipolares, quando comparados a controles sem a doença. Por outro lado, a maior parte dos pacientes com transtornos mentais tem como foco terapêutico o controle dos sintomas psiquiátricos, o que pode ser responsável pela alta taxa de não-reconhecimento de doenças clínicas nessas populações (Evans & Charney, 2003).

Diversos estudos têm demonstrado que o uso de antipscóticos de segunda geração e a polifarmacoterapia estão mais associados ao diagnóstico de co-morbidades clínicas, principalmente de natureza metabólica. Outros fatores associados a uma maior prevalência de doenças físicas são idade avançada, menor escolaridade e maior tempo de duração da doença (Thompson et al, 2006; Soreca et al, 2008). Os estudos tiveram seu foco inicial na esquizofrenia, mas a expansão do uso de antipsicóticos atípicos no tratamento do transtorno bipolar trouxe consigo não só os benefícios, mas também os riscos associados a essas medicações.

Os pacientes bipolares têm uma alta taxa de utilização de serviços de saúde, incluindo-se consultas ambulatoriais, internações, uso de psicofármacos e intervenções psicossociais (Frye et al, 2005; Ohsfeldt et al, 2007). Uma significativa parcela dos custos de tratamento está relacionada às co-morbidades, particularmente às doenças crônicas apresentadas pelos pacientes,

tais como diabetes, hipertensão e doenças cardiovasculares. É importante salientar ainda, a relevância do esquema terapêutico utilizado - estabilizadores do humor e antipsicóticos atípicos, em monoterapia ou combinação - para o aumento tanto da prevalência das co-morbidades clínicas quanto dos custos de tratamento (Guo et al, 2008).

2.2. Principais co-morbidades clínicas

A maioria dos pacientes bipolares, independente do sexo e da idade apresenta pelo menos uma co-morbidade psiquiátrica ou doença clínica (McIntyre et al, 2007). As condições médicas gerais mais comumente encontradas em co-morbidade com o THB são as doenças cardiovasculares e as de natureza metabólica – obesidade, diabetes e síndrome metabólica.

2.2.1. Doenças cardiovasculares

A associação entre doenças cardiovasculares e transtornos do humor, particularmente a depressão, é bem estabelecida (Musselman et al, 1998). Existe um corpo de evidências crescente indicando que a população de pacientes bipolares também é afetada de forma diferenciada, tanto da população em geral quanto de outros transtornos psiquiátricos, por doenças cardiovasculares (Newcomer, 2006). A combinação THB/doença cardiovascular está intimamente relacionada não somente a um pior prognóstico clínico de

ambas as condições, mas também a maior mortalidade (Tsai et al, 2005; Laursen et al, 2007).

Como já foi dito, os principais estudos relacionados à co-morbidades clínicas têm priorizado os chamados transtornos mentais graves. Nessas populações, têm sido identificadas elevadas prevalências de fatores de risco para doenças cardiovasculares, bem como uma alta taxa de doença já estabelecida, principalmente acidente vascular cerebral, doença coronariana, dislipidemia e hipertensão arterial (Newcomer, 2006).

Apesar do importante influência do uso de antipsicóticos, principalmente de segunda geração, na associação transtornos mentais graves/doença cardiovascular (Correl et al, 2006; Mackin et al, 2007), cabe ressaltar que estudos comparativos têm demonstrado que pacientes bipolares apresentam risco tão grande, se não maior, de apresentarem eventos cardiovasculares adversos quanto pacientes esquizofrênicos (Birkenaes et al, 2007, Kilbourne et al, 2007).

2.2.2. Doenças metabólicas

Obesidade

A obesidade pode ser conceituada como um excesso de tecido gorduroso em relação à massa magra corporal. Tanto obesidade quanto sobrepeso são definidos baseados no índice de massa corporal (IMC), que é calculado dividindo o peso (em quilogramas) pela altura (em metros) elevada ao

quadrado. Baseando-se no IMC é possível classificar-se o indivíduo em peso saudável (IMC <25); sobrepeso (IMC entre 25 e 30); obesidade classe I (IMC entre 30 e 35); obesidade classe II (IMC entre 35 e 40) e obesidade classe III (IMC >40) (National Institutes of Health, 1998).

Estudos epidemiológicos com amostras clínicas e comunitárias têm evidenciado um epidemia de obesidade nas últimas décadas. A alta prevalência da obesidade está documentada nos pacientes com THB e freqüentemente é um complicador para o tratamento. O ganho de peso associado ao tratamento é um importante fator de não-adesão e a presença de obesidade está associada a maior morbidade clínica e a piores desfechos psiquiátricos (Keck and McElroy, 2003).

Pacientes bipolares obesos têm maior risco de apresentar outros correlatos de obesidade, tais como hipertensão e diabetes (McElroy et al, 2002), apresentam maior número de episódios de humor, episódios mais difíceis de tratar e maior risco de recaída (Fagiolini et al, 2003), além de maior número de tentativas de suicídio ao longo da vida e mais ideação suicída no momento da avaliação (Fagiolini et al, 2004; Wang et al, 2006). Na tentativa de integrar os diversos fatores contribuintes, Wildes e colaboradores (2006) apresentaram um modelo biopsicossocial-comportamental para o complexo fenômeno da obesidade no THB (figura 1).

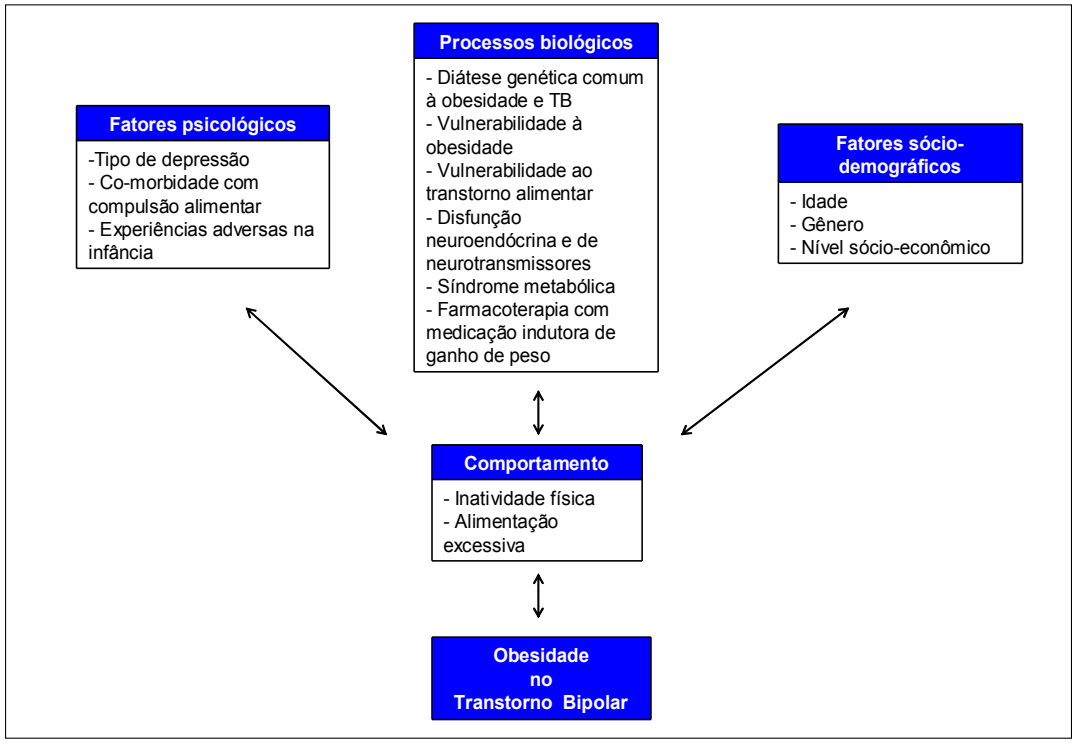

Figura 1. Modelo Biopsicossocial-comportamental da obesidade no transtorno bipolar (Wildes et al, 2006)

Apesar das causas exatas da obesidade em pacientes bipolares ainda permanecem obscuras, há evidência suficiente da relevância dos fatores biológicos, psicológicos e socio-demográficos no desencadeamento e manutenção do quadro. Mesmo que para um paciente em particular haja uma maior relevância de um fator sobre outro, em última instância serão afetados o comportamento alimentar e a atividade física, principais determinantes da obesidade (Wildes et al, 2006).

Diabetes

Assim como o THB, o diabetes é uma doença conhecida há séculos, com um impacto bastante significativo nos dias atuais. De uma maneira geral,

pode ser conceitualizado como um conjunto de alterações no metabolismo nutricional resultando em anormalidades nos níveis circulantes de glicose e, freqüentemente, de lipídeos (American Diabetes Association, 2006). A doença é causada por basicamente dois mecanismos: diminuição da secreção de insulina acompanhada ou não de resistência à ação da insulina. O tipo mais comum de diabetes, chamado de diabetes tipo 2, está intimamente relacionado à obesidade e é visto como um dos mais significativos problemas de saúde pública atual (Stumvoll et al, 2005).

Os dados disponíveis indicam uma prevalência aumentada de alterações no metabolismo da glicose em algumas populações psiquiátricas, particularmente os pacientes com transtornos do humor e psicose. Tais observações são anteriores aos modernos estudos epidemiológicos e à ampla disponibilidade de tratamento psicofarmacológico, indicando um possível mecanismo fisiopatológico comum. Os relatos dessas alterações não se limitaram apenas aos pacientes, mas também aos parentes de primeiro grau, que apresentavam maiores taxas de resistência à insulina, intolerância à glicose e diabetes mellitus quando comparados a controles (McIntyre et al, 2007).

Estudos com populações clínicas e comunitárias que utilizaram diversas técnicas de avaliação do metabolismo da glicose confirmaram os achados dos estudos iniciais (McIntyre et al, 2005). Além disso, o diabetes mellitus e o THB apresentam características fisiopatológicas comuns em nível genético, molecular, celular, fisiológico e comportamental, as quais podem

ajudar a explicar o alto grau de co-morbidade entre as duas entidades clínicas (figura 2).

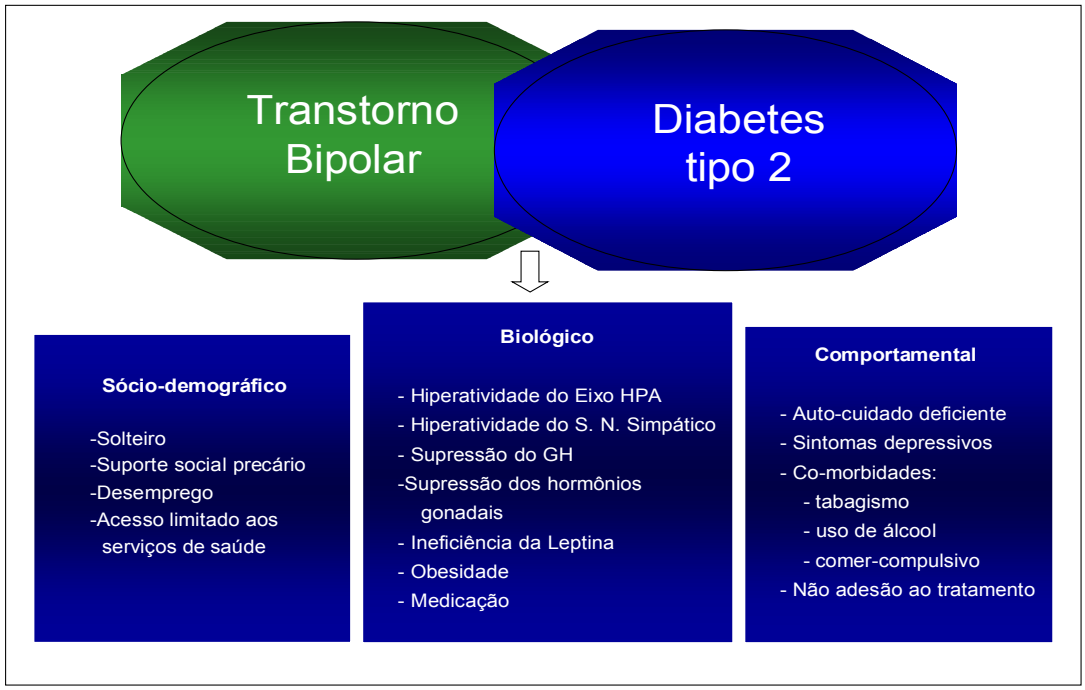

Figura 2. Características comuns entre o transtorno de humor bipolar e o diabetes tipo 2 (McIntyre et al, 2005)

Resistência à Insulina

Um conceito que tem sido bastante estudado nas últimas décadas é o de resistência à insulina. A insulina é um hormônio chave no controle do metabolismo energético, facilitando a entrada de glicose nas células, particularmente nos músculos e no tecido adiposo. Além disso, tem uma importante ação no fígado, estimulando o armazenamento de glicose na forma de glicogênio. Em relação ao metabolismo dos lipídios, a insulina estimula a formação de ácidos graxos a partir da glicose e inibe a degradação dos triglicerídeos e a liberação de ácidos graxos na corrente sanguínea (Sharma et al, 2008).

A sensibilidade à disponibilidade de glicose mediada pela insulina varia substancialmente na população. Diversos fatores podem estar relacionados à resistência à ação da insulina nas células (figura 2) (Lann e LeRoith, 2007).

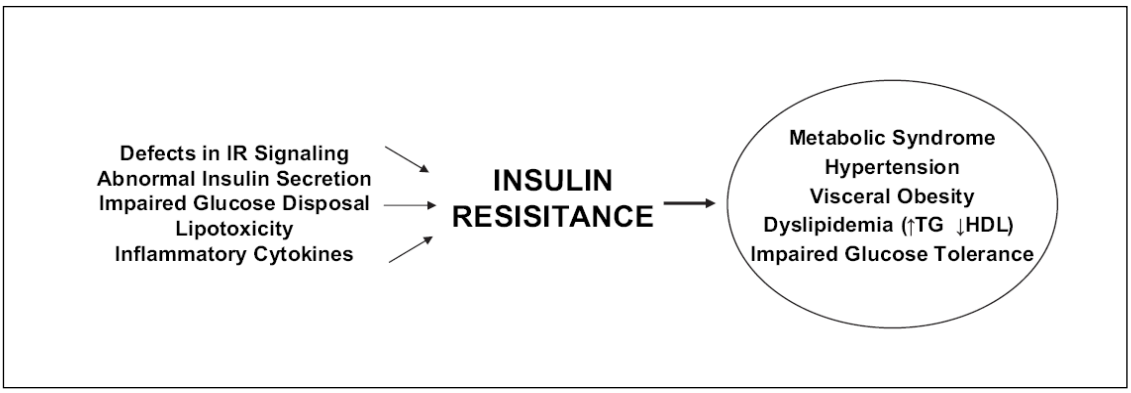

Figura 2. Mecanismos fisiopatológicos da resistência à insulina e suas conseqüências (Lann e LeRoith, 2007)

A maioria dos indivíduos são capazes de manter o nível de insulina necessário para manter a glicemia perto dos níveis fisiológicos, por meio de hiperinsulinemia compensatória. Porém, se por um lado o aumento da produção de insulina pelo pâncreas previne o aparecimento de hiperglicemia, os indivíduos resistentes à insulina estão em risco aumentado de apresentar intolerância à glicose, dislipidemia e hipertensão arterial e, conseqüentemente, em maior risco de eventos cardiovasculares (Reaven, 2005).

O termo síndrome de resistência à insulina (SRI) é utilizado para descrever um conjunto de anormalidades (tabela 3) que está relacionado a desfechos clínicos que ocorrem de maneira mais freqüente em indivíduos hiperinsulinêmicos/resistentes à insulina. A SRI não é uma doença em si, mas uma alteração fisiológica que aumenta a probabilidade do paciente apresentar tais desfechos (tabela 4) (Reaven, 2004).

Tabela 3. Anormalidades associadas à resistência à insulina e hiperinsulinemia
Intolerância à glicose
Dislipidemia
Disfunção endotelial
Aumento de fatores pró-inflamatórios
Alterações hemodinâmicas
Alterações no metabolismo do ácido úrico
Aumento da secreção de testosterona
Alterações respiratórias no sono

Tabela 4. Desfechos clínicos associados à resistência à insulina
Diabetes tipo 2
Doença cardiovascular
Hipertensão arterial
Síndrome de ovários policísticos
Esteatose hepática não-alcoólica
Alguns tipos de câncer
Apnéia do sono

Síndrome metabólica

A partir do crescente interesse pela síndrome de resistência à insulina, surgiram diversas tentativas de operacionalizar o diagnóstico de indivíduos em risco para doença cardiovascular e iniciar tratamento. O conjunto de alterações metabólicas, todos fatores de risco para doença cardiovascular, tem aumentado sua prevalência de forma importante nas duas últimas décadas, associado à epidemia global de obesidade e diabetes (Eckel et al, 2005).

A primeira descrição de um agrupamento de alterações metabólicas foi feito por Kylin em 1923, ao relatar a associação de hiperglicemia, gota e hipertensão com desfechos cardiovasculares negativos (Bermudes et al, 2007). Em 1988, Reaven propôs o termo Síndrome X para identificar os fatores de risco de dislipidemia, hiperglicemia e hipertensão (Reaven, 1988). Desde então, diversas definições foram propostas para o que se convencionou chamar de síndrome metabólica (SM) (Expert Panel, 2001; Grundy et al, 2005; Alberti et al, 2006).

Apesar das diversas definições correntes da síndrome, suas manifestações incluem intolerância à glicose (diabetes tipo 2, diminuição da tolerância à glicose e alteração na glicemia de jejum), resistência à insulina, obesidade central, dislipidemia e hipertensão. A tabela 1 apresenta os três conjuntos de critérios mais utilizados atualmente para a definição de SM.

Tabela 1. Definições atuais da síndrome metabólica

NCEP-ATP III (Expert Panel, 2001)

1. Três ou mais das seguintes condições:

a. obesidade central: circunferência da cintural > 102 cm (homens) e > 88 cm (mulheres)

b. trigliceridemia > 150 mg/dl

c. níveis de HDL < 40 mg/dl (homens) e < 50 mg/dl (mulheres)

d. pressão arterial > 130/> 85 mmHg

e. glicemia de jejum > 110 mg/dl

NCEP-ATP III modificado (Grundy et al, 2005)

1. Três ou mais das seguintes condições:

a. obesidade central: circunferência da cintura > 102 cm (homens) e > 88 cm (mulheres)

b. trigliceridemia > 150 mg/dl ou uso de medicação para dislipidemia

c. níveis de HDL < 40 mg/dl (homens) e < 50 mg/dl (mulheres) ou uso de medicação para dislipidemia

d. pressão arterial > 130/> 85 mmHg ou uso de medicação anti-hipertensiva

e. glicemia de jejum > 100 mg/dl ou uso de medicação hipoglicemiante

IDF (International Diabetes Federation) (Alberti et al, 2006)

1. Obesidade central (circunferência da cintura > 94 cm para homens europeus ou > 88 cm para mulheres européias)

2. Duas ou mais das seguintes condições:

a. trigliceridemia > 150 mg/dl ou tratamento específico para essa anormalidade lipídica.

b. níveis sangüíneos de HDL < 40 mg/dl para homens ou < 50 mg/dl para mulheres, ou tratamento específico para essa anormalidade lipídica.

c. pressão sistólica > 130 mmHg ou pressão diastólica > 85 mmHg, ou tratamento específico para hipertensão previamente diagnosticada.

d. glicemia de jejum > 100 mg/dl, ou diagnóstico prévio de DM tipo II.

Diversos estudos têm relatado uma alta prevalência de SM em pacientes bipolares em diversas populações clínicas (Fagiolini et al, 2005; Yumru et al, 2007; Teixeira e Rocha, 2007; Cardenas et al, 2008; Garcia-Portilla et al, 2008; van Winkel et al, 2008). Todos relatam uma alta prevalência da doença, variando entre 18,3% (estudo belga) e 49% (estudo americano), porcentagens consideravelmente maiores do que as da população de referência nos diversos países em que foram realizados os inquéritos. Na maioria dos estudos, o uso de antipsicóticos atípicos e o uso de múltiplas medicações psiquiátricas estiveram associados à maior prevalência de SM (tabela 2).

Tabela 2. Estudos de prevalência da síndrome metabólica (SM) em pacientes bipolares

Estudo	País	N total (mulheres)	Média de Idade	Prevalência	Observação
Fagiolini et al, 2005	EUA	171 (61%)	46,90	30% Homens: 31% Mulheres: 29%	Pacientes com SM com mais história de tentativas de suicídio
Yumru et al, 2007	Turquia	125 (37,6%)	34,52	32% Homens: 29,5% Mulheres: 36,2%	Pacientes em uso de Antipsicóticos atípicos apresentaram maior prevalência de SM.
Teixeira e Rocha, 2007	Brasil	47 (54,7%)	47,45	38,3% Homens: 25% Mulheres: 42,9%	Estudo incluiu somente pacientes internados
Cardenas et al, 2008	EUA	98 (8,2%)	50,75	49% Homens: 48,9% Mulheres: 50%	Uso de carbamazepina foi fator protetor para SM
Garcia-Portilla et al, 2008	Espanha	194 (50,8%)	46,56	22,4% Homens: 19,3% Mulheres: 25,9%	-
Van Winkel et al, 2008	Bélgica	60 (56,7%)	45,3	18,3% Homens: 19,2 Mulheres: 17,3	Comparou diversos critérios para definição da SM.

2.3. Resistência à Insulina, Síndrome Metabólica e THB

Apesar de ter surgido como um correlato de resistência à insulina existe um debate sobre a correspondência entre esta e o diagnóstico de SM. Parte da controvérsia pode estar relacionada à definição dos componentes da SM, os quais foram escolhidos por serem sensíveis e clinicamente utéis, mas não necessariamente refletem resistência à insulina subjacente.

Estudos que tentaram identificar a associação entre as definições de SM e resistência à insulina apontaram que pode haver uma dissociação entre essas duas situações clínicas e que alguns critérios são mais sensíveis que outros (Cheal, 2004; Sierra-Johnson, 2006; Sesti, 2007; Oliveira, 2007). Na maioria dos estudos, a sensibilidade do diagnóstico de SM para identificar a resistência à insulina variou entre 46 e 54%. Dentre os critérios individuais destacam-se a circunferência da cintura, variável relacionada à quantidade de gordura intra-abdominal, como preditor de resistência à insulina (Wahrenberg et al, 2005).

Apesar da associação entre o transtorno bipolar e alterações metabólicas ser bem documentada, poucos estudos avaliaram especificamente a resistência à insulina em pacientes bipolares. Hung e colaboradores (2007) estudaram uma pequena amostra de homens bipolares deprimidos e encontraram uma relação inversa entre os sintomas depressivos e índices de reistência à insulina. Nessa mesma linha, Stemmle e colaboradores (2008) relataram altas taxas de dislipidemia e resistência à insulina em mulheres com THB do tipo II não-medicadas.

Existem poucos estudos sobre alterações metabólicas em pacientes bipolares em nosso meio. Além disso, até o momento, nenhum estudo procurou identificar a correspondência entre as diferentes definições de SM e resistência à insulina em pacientes bipolares, bem como possíveis variáveis clínicas mais associadas à resistência à insulina nessa população.

3. OBJETIVOS

Objetivo geral

- Verificar a associação entre resistência à insulina e diagnóstico de síndrome metabólica em pacientes com transtorno de humor bipolar

Objetivos específicos

- Determinar a prevalência de resistência à insulina em uma amostra de pacientes bipolares

- Determinar a prevalência de síndrome metabólica em uma amostra de pacientes bipolares

- Verificar a associação entre as diferentes definições de síndrome metabólica e de seus respectivos critérios e resistência à insulina em uma amostra de pacientes bipolares

4. METODOLOGIA

MATERIAL E MÉTODOS

População:

Pacientes com diagnóstico de THB pelos critérios do DSM-IV-TR atendidos no PROTAHBI – Programa de Transtorno do Humor Bipolar do Serviço de Psiquiatria do HCPA, com idade superior a 18 anos e com capacidade de entender e fornecer consentimento informado.

Delineamento:

Estudo transversal de prevalência

Descrição do estudo:

Os pacientes foram avaliados durante suas consultas no PROTAHBI do Serviço de Psiquiatria do HCPA. Na visita inicial, foram coletados dados demográficos, clínicos e de uso de medicações, aferidas as medidas antropométricas (peso, altura, circunferência da cintura, cálculo do IMC), sinais vitais (pulso e duas medidas de presão arterial), e solicitados os exames laboratoriais (glicemia de jejum, TSH, perfil lipídico – triglicerídeos, colesterol total e HDL-colesterol e o nível sérico de insulina), que foram realizados na manhã do dia seguinte no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Na segunda visita, realizada na próxima consulta da rotina ambulatorial, foram aferidos novamente os sinais vitais e verificados os resultados dos

exames Nesta ocasião os pacientes foram informados dos resultados dos exames e orientados quanto à necessidade de tratamento. Os pacientes que necessitaram de tratamento especializado e não possuíam acompanhamento clínico foram encaminhados à rede do Sistema Único de Saúde ou para tratamento privado conforme sua preferência ou necessidade.

Diagnóstico de resistência à insulina e de síndrome metabólica:

A resistência à insulina foi avaliada por meio do *homeostatic model assessment – insulin resistance* (HOMA-IR) (Matthews et al, 1985). O HOMA-IR foi calculado pela fórmula:

[glicemia de jejum (mmol/L) x insulinemia de jejum (mU/L) / 22.5]

De acordo com dados publicados para a população brasileira (Geloneze et al, 2006), os pacientes com escore no HOMA-IR > 2.71 foram classificados como resistentes à insulina.

Foram utilizadas três definições de SM: National Cholesterol Educational Program - Treatment Adult Panel III (NCEP-ATP III); NCEP-ATP III modificado; e International Diabetes Federation (IDF), conforme anteriormente descrito na tabela 1.

Análise Estatística

A análise estatística foi feita por meio do software SPSS versão 15.0. Foram calculadas a sensibilidade, a especificidade, e os valores preditivos positivo e negativo dos critérios individuais, bem como das definições de SM em relação aos grupos dicotomizados de pacientes – resistentes e não-resistentes à insulina. Foi realizada análise de regressão linear múltipla para testar os diferentes critérios de SM como preditores do índice HOMA-IR. Por último, a fim de avaliar a relação entre os critérios de SM e o HOMA-IR foram geradas curvas ROC (receiver operator characteristics) para comparação das áreas-sob-a-curva.

5. ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa foi realizado em consonância com as “Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos”, aprovadas pelo Conselho Nacional de Saúde, resolução número 196, de 1996, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (GPPG 06-245).

Foi obtido termo de “consentimento livre e esclarecido” elaborado pela equipe de pesquisa, previamente à inclusão do paciente no estudo. (anexo 1). Foi assegurada a ausência de vinculação da concordância em participar do estudo com a continuidade do atendimento no Programa de Transtorno de Bipolar (PROTAHBI).

6. ARTIGO

Submetido ao *Journal of Clinical Psychiatry*

Waist circumference as a simple and meaningful means to assess insulin resistance among outpatients with bipolar disorder

Fabiano A. Gomes[1], M.D.; Pedro V. Magalhães[1], M.D., M.Sc.;
Maurício Kunz[1,2], M.D., M.Sc.; Leonardo E. Silveira[1]; Fernanda Weyne[1];
Ana C. Andreazza[1], Ph.D.; Keila M. Ceresér[1], Ph.D.;
Tânia W. Furlanetto[3], M.D., Ph.D. and Flávio Kapczinski[1], M.D., Ph.D.

(1) Bipolar Disorders Program & Molecular Psychiatry Laboratory, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil;
(2); Mood Disorders Center, University of British Columbia, Vancouver, Canada;
(3) Department of Internal Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate insulin resistance (IR) among outpatients with bipolar disorder (BD) in order to determine clinical correlates of IR in this patient population.

METHOD: We performed a cross-sectional study in sixty-five DSM-IV-TR BD patients consecutively assessed from January to August 2007 at the Bipolar Disorder Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. IR was diagnosed using the homeostatic model assessment – insulin resistance (HOMA-IR). Metabolic syndrome (MS) diagnosis and metabolic variables were assessed using three definitions: National Cholesterol Educational Program – Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III); NCEP-ATP III modified criteria and International Diabetes Federation (IDF).

RESULTS: IR was present in 43.1% of the sample (women 40%, men 44.4%). The prevalence of MS defined by the NCEP-ATP III criteria was 32.3%, NCEP-ATP III modified was 40% and IDF was 41.5%. NCEP-ATP III modified criteria showed the best trade-off between sensitivity (78.6%) and specificity (89.2%) to detect insulin resistance. Waist circumference was the best clinical parameter associated with IR in the linear regression model (B=0.014, SE 0.002, t=6.18, p<0.001). Areas under ROC curves were similar for waist circumference and different MS definitions (chi2=2.98, df=3, p=0.39).

CONCLUSIONS: Currently MS criteria may provide reasonable sensitivity and specificity for the detection of insulin resistance in patients with bipolar disorder. Waist circumference may be a simple and inexpensive means to predict insulin resistance in this population.

KEYWORDS: insulin resistance; metabolic syndrome; waist circumference; bipolar disorder.

INTRODUCTION

The insulin resistance syndrome was first proposed by Reaven[1] under the term Syndrome X in order to emphasize the importance of insulin resistance (IR) and compensatory hyperinsulinemia in cardiovascular morbidity. IR have been associated not only to the development of type 2 diabetes, dyslipidemia, arterial hypertension, cardiovascular disease and cancer[2] but also to impairment of functioning and cognitive decline.[3] The metabolic syndrome (MS) is a clinical concept that emerged as a proxy for IR in order to diagnose individuals at increased risk for cardiovascular disease who needed appropriate care.

Some of the controversy on the correspondence of the MS to IR may be related to the definition of its components, since they are designed to be sensitive and clinically useful but do not necessarily reflect subjacent insulin resistance. Current criteria for MS include measures of abdominal obesity, elevated blood pressure, triglycerides and fasting blood glucose as well as decreased HDL-cholesterol levels. [4-6] Increased intra-abdominal fat, as measured by waist circumference, have been consistently regarded as an important contributor to insulin resistance in several studies .[7-9]

Bipolar disorder (BD) is associated with increased morbidity and mortality due to general medical conditions such as cardiovascular disease, obesity and diabetes.[10] Some recent studies have addressed the prevalence of the MS in BD patients from different countries, reporting alarming rates ranging form 16.7% to 49%.[11-13] Nonetheless, only a few recent studies have specifically addressed the issue of IR in BD using validated methods. Hung et al[14] studied a small sample of non-obese young males and found an inverse relationship between unipolar

and bipolar depression and insulin resistance. In the same vein, Stemmle et al[15] found high rates of hyperlipidemia and insulin resistance in untreated women with bipolar II disorder. Although preliminary, these data has added some insights into the underlying pathophysiology of previous findings of increased metabolic disturbances in patients with bipolar disorder.[16,17]

We performed a cross-sectional study in a sample of outpatients with rigorously defined BD to assess the prevalence of IR. We further explored the correspondence of individual MS criteria, as defined by different consensus statements, with IR in order to determine its best clinical correlates in this population.

METHODS

The study was a cross-sectional analysis of outpatients with BD, 18 years or older, consecutively recruited from January to August 2007 from the Bipolar Disorders Program of the Hospital de Clínicas, Porto Alegre, Brazil. The study was approved by the Hospital Institutional Review Board and patients gave written informed consent before entering the study. All patients met DSM-IV-TR criteria for BD, diagnosed with the SCID-I,[18] confirmed by two senior psychiatrists.

Clinical, demographic, anthropometrical and metabolic measures were assessed at the first visit. These included height and weight, body mass index (BMI), waist circumference and blood pressure. Patients were requested to have a fasting blood sample drawn the next day to evaluate fasting serum glucose, insulin, total and high density cholesterol (HDL) and triglycerides levels. Patients had a second study visit to receive test results and counseling. Medical referral was provided for those who needed treatment.

Insulin resistance was evaluated with the homeostatic model assessment – insulin resistance (HOMA-IR).[19] The HOMA-IR was calculated as [fasting glucose (mmol/L) x fasting insulinemia (mU/L) / 22.5]. Following recent published data for the Brazilian population, we classified patients with a HOMA-IR score > 2.71 as insulin resistant.[20] Three definitions of the MS were applied: National Cholesterol Educational Program - Treatment Adult Panel III (NCEP-ATP III),[4] NCEP-ATP III modified criteria[5] and International Diabetes Federation (IDF).[6]

Sensitivity and specificity were calculated for individual criteria as well as for definitions of MS in relation to dichotomized IR. Standard ROC curves were generated for comparison of areas-under-the-curve. The HOMA-IR index was log-transformed for the multiple linear regression analysis, and the components of MS were tested as predictors using backward selection of variables. All tests were two-tailed.

RESULTS

Sixty-five patients were included in the study. Of these, 69.2% were female (mean age 46 ± 12.5) and 30.8% male (mean age 44.6 ± 12.4). Most patients were on multiple medications (median 2 IQR 2 – 3). Median values for HOMA-IR were 2.27 (IQR 1.48 – 4.39) and for insulin 9.25 (IQR 6.98 – 15.52). The prevalence of IR was 43.1% (women 40%, men 44.4%). Demographic and clinical data are shown in table 1. The prevalence of the MS defined by the NCEP-ATP III definition was 32.3% (women 24.4%, men 50%), NCEP-ATP III modified was 40% (women 35.6%, men 50%) and IDF was 41.5% (women 35.6%, men 55%). Performance of individual MS criteria and criteria sets is displayed in Table 2.

In the multiple linear regression model, waist circumference (B=0.014, SE 0.002, t=6.18, p<0.001), blood glucose (B=0.002, SE=0.0004, t=5.79, p< 0.001), and systolic (B=-0.006, SE 0.001, t=4.11, p<0.001) and diastolic BP (B=0.011, SE 0.0033, t=3.32, p=0.002), were retained as predictors of IR. Age, triglycerides and HDL cholesterol were dropped from the model. The multiple linear regression model explained 67% of the variance in IR.

Finally, we constructed ROC curves for different definitions and for waist circumference. Areas-under-the-curve largely overlapped, and there was no significant difference between the four sets (Figure 1; chi2=2.98, df=3, p=0.39).

DISCUSSION

In the present study we found high rates of IR and MS in patients with bipolar disorder. Current MS definitions (NCEP-ATP III, NCEP-ATP III modified and IDF) and each of their components differed in terms of sensitivity and specificity to detect IR. NCEP-ATP III modified criteria were the MS definition most closely associated with IR, with the best trade-off between sensitivity and specificity, maximizing the clinical utility of MS criteria. We also found that waist circumference was the strongest clinical parameter associated with IR in this population of BD patients.

Some studies have investigated the association of current MS definitions and IR and have found varying sensitivity among different criteria. Hsieh et al[21] applied the modified NCEP-ATP III criteria and found a sensitivity of 47% and a positive predictive value of 64.8% to detect IR by the steady-state plasma glucose concentration (SSPGC). Similar patterns of dissociation between the diagnosis of the MS and IR have been consistently demonstrated in other studies.[22-25] Sierra-Johnson et al[26] studied a well-defined white non-Hispanic population and found similar results using the same criteria for the MS and the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. Using ROC analysis, waist circumference alone was a better predictor of IR than the diagnosis of the MS; the same findings were reported by Wahrenberg et al[27] in healthy volunteers.

The clinical importance of waist circumference as a unique indicator of body fat distribution has been repeatedly stressed.[28] Even modest reductions of abdominal adiposity have been associated with improvement in several

cardiometabolic risk factors, including hyperinsulinemia.[29] The replication of waist circumference as the best individual predictor of insulin resistance in our sample is relevant, as different populations groups do not allow a simple definition of abdominal obesity that could be applied uniformly.[30]

Although we found no studies directly addressing the relationship between MS and IR, Hung et al[14] found an association between two correlates of insulin resistance in non-obese males with BD. Insulin sensitivity was significantly lower and acute insulin response to intravenous glucose was significantly higher in this population and there was an inverse correlation of depressive symptoms and insulin sensitivity. Stemmle et al[15] studied a small sample of unmedicated depressed women with BD. The findings of increased rates of IR (estimated by the HOMA-IR), obesity and hyperlipidemia in untreated patients add to the notion that metabolic dysfunctions may also be attributable to the disorder itself.

Our findings about the correspondence between insulin resistance and waist circumference in patients with BD may be related to abnormalities in the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. Mood episodes are associated with hyperactivity of the HPA axis and persistent dysfunction during remission may have prognostic value since they are related to both depressive and manic relapses.[31,32] Therefore, patients with BD may be chronically exposed to hypercortisolism which is thought to play a central role in visceral obesity, not only in non-psychiatric controls but particularly in patients with major depression.[33,34]

This study has some limitations and must be interpreted with caution. We studied a small sample and all patients were on psychotropic medications, most on more than one, and some may have an effect on insulin resistance.[35] Nonetheless, even if these patients are not representative of the general bipolar population and thus of the whole spectrum of bipolar disorder, they are likely to represent those more severely affected and impaired, which are typically seen in tertiary care facilities.

IR is associated with several metabolic abnormalities such as impaired glucose homeostasis, dyslipidemia, endothelial dysfunction and inflammation,[36] which may in turn be related to future complications such as cardiovascular disease and cognitive deficits usually seen in BD.[37,38] This report shows that the use of different MS criteria in patients with BD may have implications for the detection of insulin resistance, and two conclusions follow directly. Firstly, reasonable sensitivity and specificity can be achieved with currently used criteria. And secondly, waist circumference - a simple and inexpensive measure - may be a meaningful and practical way to predict IR in BD patients.

REFERENCES

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-1607.

2. Lann D, LeRoith D. Insulin resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome. Med Clin North Am 2007;91:1063-1077.

3. Taylor VH, MacQueen GM. Cognitive dysfunction associated with metabolic syndrome. Obes Rev 2007;8:409-418.

4. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-2497.

5. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005;112:2735-2752.

6. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med 2006;23:469-480.

7. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Marti;nez-Valls J, Carmena R. Abdominal obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome in a southern European population. Eur J Intern Med 2003;14:101-106.

8. Türkoglu C, Duman BS, Günay D, Cagatay P, Ozcan R, Büyükdevrim AS. Effect of abdominal obesity on insulin resistance and the components of the metabolic syndrome: evidence supporting obesity as the central feature. Obes Surg 2003;13:699-705.

9. Karter AJ, D'Agostino RB Jr, Mayer-Davis EJ, Wagenknecht LE, Hanley AJ, Hamman RF, Bergman R, Saad MF, Haffner SM; IRAS investigators. Abdominal obesity predicts declining insulin sensitivity in non-obese normoglycaemics: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Diabetes Obes Metab 2005;7:230-238.

10. Kupfer DJ. The increasing medical burden in bipolar disorder. JAMA 2005;293:2528-2530.

11. Fagiolini A, Frank E, Scott JA, Turkin S, Kupfer DJ. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. Bipolar Disord 2005;7:424-430.

12. Cardenas J, Frye MA, Marusak SL, Levander EM, Chirichigno JW, Lewis S, Nakelsky S, Hwang S, Mintz J, Altshuler LL. Modal subcomponents of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. J Affect Disord 2008;106:91-97.

13. van Winkel R, De Hert M, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, Peuskens J. Prevalence of diabetes and the metabolic syndrome in a sample of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord 2008;10:342-348.

14. Hung YJ, Hsieh CH, Chen YJ, Pei D, Kuo SW, Shen DC, Sheu WH, Chen YC. Insulin sensitivity, proinflammatory markers and adiponectin in young males with different subtypes of depressive disorder. Clin Endocrinol (Oxf) 2007;67:784-789.

15. Stemmle PG, Kenna HA, Wang PW, Hill SJ, Ketter TA, Rasgon NL. Insulin resistance and hyperlipidemia in women with bipolar disorder. J Psychiatr Res. Forthcoming 2008.

16. Rasgon NL, Altshuler LL, Gudeman D, Burt VK, Tanavoli S, Hendrick V, Korenman S. Medication status and polycystic ovary syndrome in women with bipolar disorder: a preliminary report. J Clin Psychiatry 2000;61:173-178.

17. Rasgon NL, Altshuler LL, Fairbanks L, Elman S, Bitran J, Labarca R, Saad M, Kupka R, Nolen WA, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, Keck PE Jr, Leverich G, Grunze H, Walden J, Post R, Mintz J. Reproductive function and risk for PCOS in women treated for bipolar disorder. Bipolar Disord 2005;7:246-259.

18. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I). New York: Biomedics Research Department; 1998.

19. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985;28:412-419.

20. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixtured population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. Diabetes Res Clin Pract 2006;72:219-220.

21. Hsieh CH, Pei D, Hung YJ, Kuo SW, He CT, Lee CH, Wu CZ. Identifying subjects with insulin resistance by using the modified criteria of metabolic syndrome. J Korean Med Sci 2008;23:465-469.

22. Cheal KL, Abbasi F, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, Ford ES. Relationship to insulin resistance of the adult treatment panel III diagnostic criteria for identification of the metabolic syndrome. Diabetes 2004;53:1195-1200.

23. Sesti G, Capaldo B, Cavallo Perin P, Del Prato S, Frittitta L, Frontoni S, Hribal ML, Marchesini G, Paolisso G, Piatti PM, Solini A, Bonora E; Group of Italian Scientists of Insulin Resistance. Correspondence between the International Diabetes Federation criteria for metabolic syndrome and insulin resistance in a cohort of Italian nondiabetic Caucasians: the GISIR database. Diabetes Care 2007;30:e33.

24. Oliveira EP, de Lima MD, de Souza ML. Metabolic syndrome, its phenotypes, and insulin resistance by HOMA-IR. Arq Bras Endocrinol Metabol 2007;51:1506-1515.

25. Pivatto I, Bustos P, Amigo H, Acosta AM, Arteaga A. Association between proinsulin, insulin, proinsulin/insulin ratio, and insulin resistance status with the metabolic syndrome. Arq Bras Endocrinol Metabol 2007;51:1128-1133.

26. Sierra-Johnson J, Johnson BD, Allison TG, Bailey KR, Schwartz GL, Turner ST. Correspondence between the adult treatment panel III criteria for metabolic syndrome and insulin resistance. Diabetes Care. 2006;29:668-672.

27. Wahrenberg H, Hertel K, Leijonhufvud BM, Persson LG, Toft E, Arner P. Use of waist circumference to predict insulin resistance: retrospective study. BMJ 2005;330:1363-1364.

28. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, Kelley DE, Leibel RL, Nonas C, Kahn R; Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO; Obesity

Society; American Society for Nutrition; American Diabetes Association. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from shaping America's health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, the Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. Diabetes Care 2007;30:1647-1652.

29. Balkau B, Picard P, Vol S, Fezeu L, Eschwège E; DESIR Study Group. Consequences of change in waist circumference on cardiometabolic risk factors over 9 years: Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). Diabetes Care 2007;30:1901-1903.

30. Misra A, Wasir JS, Vikram NK. Waist circumference criteria for the diagnosis of abdominal obesity are not applicable uniformly to all populations and ethnic groups. Nutrition 2005;21:969-976.

31. Vieta E, Gasto C, Martinez de Osaba MJ, Nieto E, Canto TJ, Otero A, Vallejo J. Prediction of depressive relapse in remitted bipolar patients using corticotrophin-releasing hormone challenge test. Acta Psychiatr Scand 1997;95:205-211.

32. Vieta E, Martínez-De-Osaba MJ, Colom F, Martínez-Arán A, Benabarre A, Gastó C. Enhanced corticotropin response to corticotropin-releasing hormone as a predictor of mania in euthymic bipolar patients. Psychol Med 1999;29:971-978.

33. Weber-Hamann B, Hentschel F, Kniest A, Deuschle M, Colla M, Lederbogen F, Heuser I. Hypercortisolemic depression is associated with increased intra-abdominal fat. Psychosom Med 2002;64:274-277.

34. Kopf D, Westphal S, Luley CW, Ritter S, Gilles M, Weber-Hamann B, Lederbogen F, Lehnert H, Henn FA, Heuser I, Deuschle M. Lipid metabolism

and insulin resistance in depressed patients: significance of weight, hypercortisolism, and antidepressant treatment. J Clin Psychopharmacol 2004;24:527-531.

35. Baptista T, De Mendoza S, Beaulieu S, Bermúdez A, Martinez M. The metabolic syndrome during atypical antipsychotic drug treatment: mechanisms and management. Metab Syndr Relat Disord 2004;2:290-307.

36. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. Endocrinol Metab Clin North Am 2004;33:283-303.

37. McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, Woldeyohannes HO, Law CW, Miranda A, Fulgosi D, Kennedy SH. Should Depressive Syndromes Be Reclassified as "Metabolic Syndrome Type II"? Ann Clin Psychiatry 2007;19:257-264.

38. Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, Frey BN, Gomes FA, Tramontina J, Kauer-Sant'anna M, Grassi-Oliveira R, Post RM. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. Neurosci Biobehav Rev 2008;32:675-692.

Table 1. Demographic and clinical data of BD patients.

Variable	All patients (n=65)	Insulin-resistant (n=28)	Non insulin-resistant (n=37)
Age: mean ± SD *	45.6 ± 12.4	49.1 ± 12.9	42.9 ± 11.5
Female sex: n (%)	45 (69.2)	20 (71.4)	25 (67.6)
Years of education: mean ± SD	9.2 ± 4.2	8.5 ± 4.6	9.6 ± 3.9
Years of illness: mean ± SD	17.6 ± 12.1	18.6 ± 13.6	16.8 ± 10.9
Use of medication			
Antidepressants: n (%)	08 (12.3)	04 (14.3)	04 (10.8)
Typical antipsychotics: n (%)	17 (26.2)	07(25.0)	10 (27.0)
Atypical antipsychotics: n (%)	24 (36.9)	09 (32.1)	15 (40.5)
Mood stabilizer[a]: n (%)	60 (92.3)	25 (89.3)	35 (94.6)

Legend: SD: standard deviation; [a] lithium, valproate and carbamazepine alone or in combination; * p=0.043 for difference between groups.

Table 2. Performance of clinical parameters in identifying the presence of insulin resistance in bipolar disorder patients.

Clinical parameter	Sensitivity	Especificity	Positive predictive value	Negative predictive value
NCEP ATP III definition	64,3	91,9	85.7	77.3
NCEP ATP III modified definition	78,6	89,2	84.6	84.6
IDF definition	78,6	86,5	81.5	84.2
Waist circumference (men > 102 cm, women > 88 cm)	82,1	37,8	50	73.7
Waist circumference (men > 94 cm, women > 80 cm)	100,0	16,2	47.5	100
Fasting glucose (≥ 110 mg/dL)	53,6	94,6	88.2	72.9
Fasting glucose (≥ 100 mg/dL)	71,4	83,8	76.9	79.5
Blood pressure (≥ 130 x 85 mmHg)	64,3	70,3	62.1	72.2
Triglycerides (≥ 150 mg/dL)	64,3	81,1	72	75
HDL cholesterol (men ≤ 40 mg/dL, women ≤ 50 mg/dL)	71,4	75,7	69	77.8

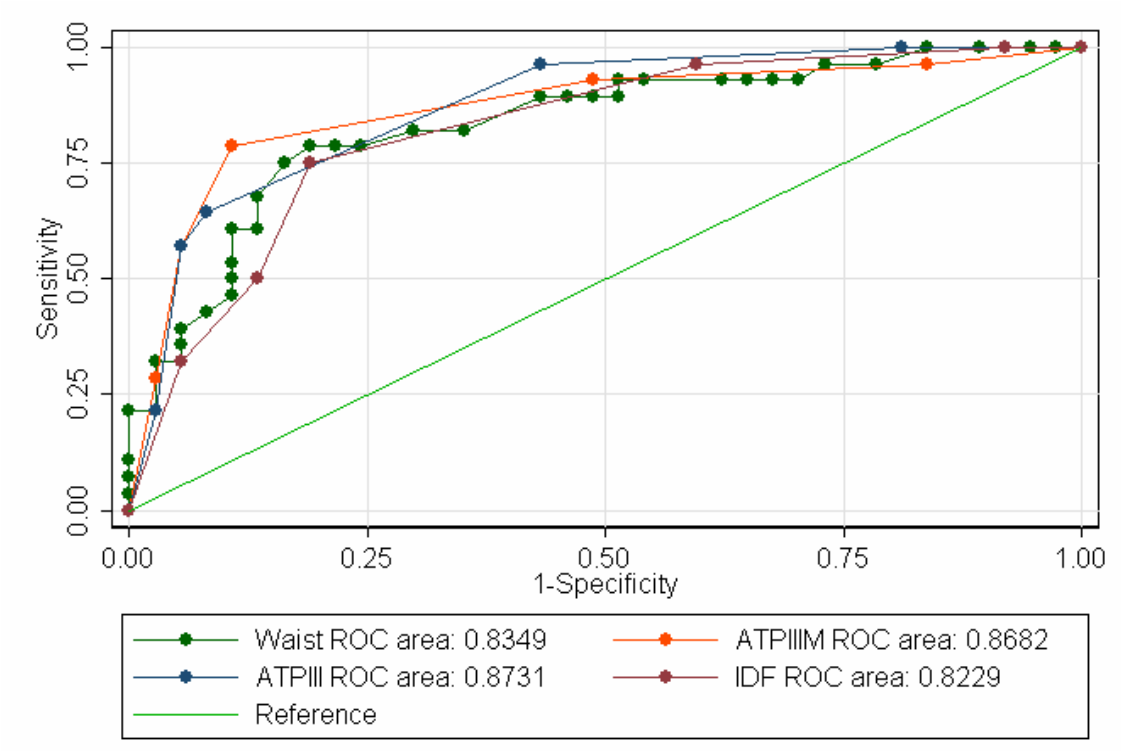

Figure 1. ROC curves and AUC of three definitions of the metabolic syndrome and waist circumference. There is no statistical difference among the four sets (chi2=2.98, df=3, p=0.39)

Legend: ROC: Receiver Operator Characteristics; AUC: area-under-the-curve; ATP III: National Cholesterol Educational Program - Treatment Adult Panel III criteria; ATP IIIM: National Cholesterol Educational Program - Treatment Adult Panel III modified criteria; IDF: International Diabetes Federation criteria.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo encontramos uma alta prevalência de resistência à insulina e síndrome metabólica em uma amostra de pacientes bipolares em tratamento ambulatorial. Houve uma boa associação entre os diferentes critérios de síndrome metabólica e resistência à insulina avaliada por meio do HOMA-IR. Além disso, foi possível identificar um parâmetro clínico simples e praticamente sem custos bastante relacionado à resistência à insulina nessa população.

A análise por meio das curvas ROC demonstrou que a circunferência da cintura foi a variável metabólica estudada mais associada à resistência à insulina (tabela 3). Além disso, foi permitido avaliar quais os valores ótimos para cada parâmetro metabólico nessa população (tabela 4).

Tabela 3. Desempenho das variáveis metabólicas em relação à resistência à insulina

Variável	Área sob a curva ROC
Circunferência abdominal	0,835
Glicemia de jejum	0,827
Razão cintura-quadril	0,781
Triglicerídeos	0,773
HDL colesterol	0,719
Pressão arterial diastólica	0,628
Pressão arterial sistólica	0,574

Tabela 4. Valores ótimos para detecção de resistência à insulina na população estudada

Variável	Valor ótimo
Circunferência abdominal	94 cm
Glicemia de jejum	92 mg/dL
Triglicerídeos	136 mg/dL
HDL colesterol	40 mg/dL
PA diastólica	80 mg/dL
PA sistólica	120 mg/dL

Os diversos parâmetros estudados estiveram associados a diferentes acurácias diagnósticas na detecção de resistência à insulina, refletidas pelos diferentes valores de sensibilidade e especificidade. Conseguiu-se obter uma boa relação sensibilidade/ especificidade com os critérios do NCEP-ATP III modificado, com o qual houve um aumento da sensibilidade em relação ao NCEP-ATP III, mantendo-se a especificidade.

Além disso, é importante ressaltar que os valores preditivos, tanto positivo quanto negativo, das diversas definições foram bastante satisfatórios. Diferentemente da sensibilidade e da especificidade, que são características inerentes do teste diagnóstico, os valores preditivos são dependentes da prevalência da anormalidade na população (probabilidade pré-teste) (Fletcher e Fletcher, 2006). Desta forma, é preciso considerar que a população em questão possui alta prevalência da anormalidade estudada (43,1%), o que no caso de testes muito específicos pode resultar em um maior valor preditivo positivo. Por outro lado, caso o objetivo seja o rastreamento de uma anormalidade com um

potencial deletério significativo, o uso de uma definição sensível torna-se imperativo.

Estudos em amostras clínicas e populacionais, tanto de pacientes com alterações metabólicas quanto em voluntários normais, demonstraram uma baixa correspondência entre as definições de síndrome metabólica e a resistência à insulina (Reaven, 2006). É provável que, em parte, tais achados estejam relacionados ao fato de uma avaliação objetiva de resistência à insulina não fazer parte dos critérios atuais. Além disso, o diagnóstico de SM pode ser feito a partir de múltiplas combinações de critérios, algumas das quais estão menos relacionadas à resistência à insulina (Yudkin, 2007).

Os estudos com diferentes populações de pacientes bipolares têm documentado uma alta prevalência de alterações metabólicas, particularmente a obesidade. A obesidade visceral, avaliada de uma forma genérica pelo IMC ou de um modo mais específico pela circunferência abdominal, está intimamente relacionada à resistência à insulina (Lemieux, 2001). É possível que os pacientes bipolares, pela elevada prevalência de obesidade visceral, representem um grupo particular no qual a resistência à insulina é particularmente prevalente, possibilitando uma maior superposição com a SM.

Há evidências de que os mecanismos fisiopatológicos do THB, essencialmente as manifestações extra-cerebrais, afetam os diversos sistemas fisiológicos (cardiovascular, inflamatório, imunológico, eixos hormonais) durante os episódios de humor e nas fases de remissão. Tais alterações, particularmente o hipercortisolismo e o estresse oxidativo, associadas ao efeito deletério sobre o

metabolismo dos estabilizadores do humor e antipsicóticos, provavelmente contribuem para o aumento da co-morbidade com as doenças físicas, que aumentam com a idade e com o tempo de evolução da doença (Kapczinski et al, 2008).

É possível que a resistência à insulina e a hiperinsulinemia desempenhem um papel fundamental, tanto no início quanto na perpetuação, desses processos, ao mesmo tempo adaptativos e deletérios, subjacentes ao transtorno do humor bipolar. Para que tal hipótese seja comprovada, no entanto, são necessários estudos controlados, com seguimento longitudinal, preferencialmente com pacientes em diferentes estágios da doença.

Apesar das múltiplas co-morbidades clínicas associadas ao THB estarem associadas a um pior prognóstico clínico e psiquiátrico, as condições médicas gerais são frequentemente não-diagnosticadas e tratadas de forma inadequada nessa população (Cradock-O'Leary et al, 2002). Na maioria dos casos, o psiquiatra é o único profissional responsável pelo atendimento médico do paciente, o que aumenta a necessidade da avaliação e o tratamento das alterações metabólicas a fim de prevenir o desenvolvimento de futuras complicações.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med 2006;23:469-480.

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2006;29 Suppl 1:S43-48.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association. 2004.

Belmaker RH. Bipolar disorder. N Engl J Med. 2004;351:476-486.

Bermudes RA, Keck Jr PE, McElroy SL. Managing metabolic abnormalities in the psychiatrically ill. A clinical guide for psychiatrists. Arlington, American Psychiatric Publishing, 2007.

Birkenaes AB, Opjordsmoen S, Brunborg C, Engh JA, Jonsdottir H, Ringen PA, Simonsen C, Vaskinn A, Birkeland KI, Friis S, Sundet K, Andreassen OA. The level of cardiovascular risk factors in bipolar disorder equals that of schizophrenia: a comparative study. J Clin Psychiatry. 2007;68:917-923.

Cardenas J, Frye MA, Marusak SL, Levander EM, Chirichigno JW, Lewis S, Nakelsky S, Hwang S, Mintz J, Altshuler LL. Modal subcomponents of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. J Affect Disord. 2008;106:91-97.

Cheal KL, Abbasi F, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, Ford ES. Relationship to insulin resistance of the adult treatment panel III diagnostic criteria for identification of the metabolic syndrome. Diabetes 2004;53:1195-1200.

Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs. J Clin Psychiatry. 2006;67:575-583.

Cradock-O'Leary J, Young AS, Yano EM, Wang M, Lee ML. Use of general medical services by VA patients with psychiatric disorders. Psychiatr Serv. 2002;53:874-878.

Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet 2005;365:1415-1428.

Evans DL, Charney DS. Mood disorders and medial illness: a major public health problem. Biol Psychiatry. 2003;54:177-180.

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-2497.

Fagiolini A, Kupfer DJ, Houck PR, Novick DM, Frank E. Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder. Am J Psychiatry. 2003;160:112-117.

Fagiolini A, Kupfer DJ, Rucci P Scott JA, Novick DM, Frank E . Suicide attempts and ideation in patients with bipolar disorder. J Clin Psychiatry. 2004;65:509-514.

Fagiolini A, Frank E, Scott JA, Turkin S, Kupfer DJ. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. Bipolar Disord. 2005;7:424-430.

Fenn HH, Bauer MS, Alshuler L, Evans DR, Williford WO, Kilbourne AM, Beresford TP, Kirk G, Stedman M, Fiore L. Medical comorbidity and health-related quality of life in bipolar disorder across the adult age span. J Affect Disord. 2005;86:47-60.

Fletcher RH, Fletcher SW. Epidemiologia Clínica. Elementos essenciais. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.

Frye MA, Calabrese JR, Reed ML, Wagner KD, Lewis L, McNulty J, Hirschfeld RMA. Use of health care services among persons who screen positive for bipolar disorder. Psychiatr Serv. 2005;56:1529-1533.

Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Benabarre A, Sierra P, Perez J, Rodriguez A, Livianos L, Torres P, Bobes J. The prevalence of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. J Affect Disord. 2008;106:197-201.

Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005;112:2735-2752.

Guo JJ, Keck Jr PE, Li H, Jang R, Kelton CML. Treatment cost and health care utilization for patients with bipolar disorder in a large managed care population. Value Health. 2008;11:416-423.

Jakovljevic M, Crncevic Z, Ljubicic D, Babic D, Topic R, Saric M. Mental disorders and metabolic syndrome: fatamorgana or warning reality? Psychiatr Danub. 2007;19:76-86.

Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, Frey BN, Gomes FA, Tramontina J, Kauer-Sant'anna M, Grassi-Oliveira R, Post RM. Allostatic load in bipolar disorder: Implications for pathophysiology and treatment. Neurosci Biobehav Rev. 2008;32:675-692.

Keck PE, McElroy SL. Bipolar disorder, obesity, and pharmacotherapy-associated weight gain. J Clin Psychiatry. 2003;64:1426-1435.

Kilbourne AM, Cornelius JR, Han X, Pincus HA, Shad M, Salloum I, Conigliaro J, Haas GL. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. 2004;6:368-373.

Kilbourne AM, Brar JS, Drayer RA, Xu X, Post EP. Cardiovascular disease and metabolic risk factors in male patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder. Psychosomatics. 2007;48:412-417.

Krishnan KRR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. Psychosom Med. 2005; 67:1-8.

Kupfer DJ. The increasing medical burden in bipolar disorder. JAMA.. 2005;293:2528-2530.

Lann D, LeRoith D. Insulin resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome. Med Clin North Am. 2007;91:1063-1077.

Laursen TM, Munk-Olsen T, Nordentoft M, Mortensen PB. Increased Mortality among patients admitted with major psychiatric disorders: a register-based study comparing mortality in unipolar depressive disorder, bipolar affective disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2007;68:899-907.

Lemieux S. Contribution of visceral obesity to the insulin resistance syndrome. Can J Appl Physiol. 2001;26:273-290.

Mackin P, Bishop D, Watkinson H, Gallagher P, Ferrier IN. Metabolic disease and cardiovascular risk in people treated with antipsychotics in the community. Br J Psychiatry. 2007;191:23-29.

McElroy SL, Frye MA, Suppes T, Dhavale D, Keck Jr PE, Leverich GS, Altshuler L, Denicoff KD, Nolen WA, Kupka R, Grunze H, Walden J, Post RM. Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder. J Clin Psychiatry. 2002;63:207-213.

McIntyre RS, Konarski JZ, Misener VL, Kennedy SH. Bipolar disorder and diabetes mellitus: epidemiology, etiology, and treatment implications. Ann Clin Psychiatry. 2005;17:83-93.

McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, Woldeyohannes HO, Law CW, Miranda A, Fulgosi D, Kennedy SH. Should Depressive Syndromes Be Reclassified as "Metabolic Syndrome Type II"? Ann Clin Psychiatry. 2007;19:257-264.

McIntyre RS, Soczynska JK, Beyer JL, Woldeyohannes H, Law C, Miranda A, Konarski JZ, Kennedy SH. Medical comorbidity in bipolar disorder: reprioritizing unmet needs. Curr Opin Psychiatry. 2007;20:406-416.

Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A, Bauer M. Bipolar disorder. Lancet. 2002;359:241-247.

Musselman DI, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. Arch Gen Psychiatry. 1998;55:580-592.

National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute: Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. Bethesda, National Institutes of Health, 1998.

Newcomer JW. Medical risk in patients with bipolar disorder and schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2006;67 (suppl 9):25-30.

Ohsfeldt RL, Lage MJ, Rajagopalan K. Medication use, service utilization, and medical costs associated with new episodes of bipolar disorder: evidence from a retrospective claims database. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2007;9:280-286.

Oliveira EP, de Lima MD, de Souza ML. Metabolic syndrome, its phenotypes, and insulin resistance by HOMA-IR. Arq Bras Endocrinol Metabol 2007;51:1506-1515.

Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-1607.

Reaven GM. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. Endocrinol Metab Clin North Am. 2004;33:283-303.

Reaven GM. Insulin resistance, the insulin resistance syndrome, and cardiovascular disease. Panminerva Med. 2005;47:201-210.

Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? Am J Clin Nutr. 2006 Jun;83(6):1237-1247.

Sesti G, Capaldo B, Cavallo Perin P, Del Prato S, Frittitta L, Frontoni S, Hribal ML, Marchesini G, Paolisso G, Piatti PM, Solini A, Bonora E; Group of Italian Scientists of Insulin Resistance. Correspondence between the International Diabetes Federation criteria for metabolic syndrome and insulin resistance in a cohort of Italian nondiabetic Caucasians: the GISIR database. Diabetes Care 2007;30:e33.

Sharma MD, Garber AJ, Farmer JA. Role of insulin signaling in maintaining energy homeostasis. Endocr Pract. 2008;14:373-380.

Sierra-Johnson J, Johnson BD, Allison TG, Bailey KR, Schwartz GL, Turner ST. Correspondence between the adult treatment panel III criteria for metabolic syndrome and insulin resistance. Diabetes Care. 2006;29:668-672.

Soreca I, Fagiolini A, Frank E, Houck PR, Thompson WK, Kupfer DJ. Relationship of general medical burden, duration of illness and age in patients with bipolar I disorder. J Psychiatr Res. 2008;42:956-961.

Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. Lancet. 2005;365:1333-46.

Teixeira PJ, Rocha FL. The prevalence of metabolic syndrome among psychiatric inpatients in Brazil. Rev Bras Psiquiatr. 2007;29:330-336.

Thompson WK, Kupfer DJ, Fagiolini A, Scott JA, Frank E. Prevalence and clinical correlates of medical comorbidities in patients with bipolar I disorder: analysis of acute-phase data from a randomized clinical trial. J Clin Psychiatry. 2006;67:783-788.

Tsai SY, Lee CH, Kuo CJ, Chen CC. A retrospective analysis of risk and protective factors for natural death in bipolar disorder. J Clin Psychiatry. 2005;66:1586-1591.

van Winkel R, De Hert M, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, Peuskens J. Prevalence of diabetes and the metabolic syndrome in a sample of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord. 2008;10:342-348.

Wahrenberg H, Hertel K, Leijonhufvud BM, Persson LG, Toft E, Arner P. Use of waist circumference to predict insulin resistance: retrospective study. BMJ 2005;330:1363-1364.

Wang PW, Sachs GS, Zarate CA, Marangell LB, Calabrese JR, Goldberg JF, Sagduyu K, Miyahara S, Ketter TA. Overweight and obesity in bipolar disorders. J Psychiatr Res. 2006;40:762-764.

Wildes JE, Marcus MD, Fagiolini A. Obesity in patients with bipolar disorder: a biopsychisocial-behavioral model. J Clin Psychiatry. 2006;67:904-915.

Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre R, Sharma V, Silverstone P, Alda M, Baruch P, Beaulieu S, Daigneault A, Milev R, Young LT, Ravindran A, Schaffer A, Connolly M, Gorman CP;

Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. Bipolar Disord. 2005;7 Suppl 3:5-69.

Yudkin JS. Insulin resistance and the metabolic syndrome--or the pitfalls of epidemiology. Diabetologia. 2007;50:1576-1586.

Yumru M, Savas HA, Kurt E, Kaya MC, Selek S, Savas E, Oral ET, Atagun I. Atypical antipsychotics related metabolic syndrome in bipolar patients. J Affect Disord. 2007;98:247-252.

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO:

Nome:_____ Data de Nascimento:_____

Médico Supervisor: Fabiano Gomes

Antes de participar deste estudo, gostaríamos que você tomasse conhecimento do que ele envolve. Damos abaixo alguns esclarecimentos sobre dúvidas que você possa ter. Em caso de qualquer outra dúvida quanto ao estudo, o que ele envolve e sobre os seus direitos, você deverá contatar o Dr. Fabiano Gomes ou o Dr. Flávio Kapczinski, pelo telefone (051)21018845.

Qual o objetivo desta pesquisa?
Identificar fatores de risco para doenças cardiovasculares – pressão alta, aumento da glicemia, aumento de colesterol e triglicerídeos, obesidade e síndrome metabólica nos pacientes com transtorno bipolar.

O que acontecerá neste estudo?
Você se encontrará com os pesquisadores em duas ocasiões. Primeiramente, você responderá a um questionário com um dos avaliadores deste projeto e serão realizadas medidas de peso, altura, circunferência abdominal e pressão arterial. Depois, serão solicitados, através do seu psiquiatra, seus exames de rotina do PROTAHBI. Após a realização destes exames você terá um segundo encontro com os pesquisadores em que serão feitas novas medidas da pressão arterial e você saberá o resultado dos exames e receberá orientações.

Quais os benefícios em participar deste estudo?
A sua participação neste estudo poderá proporcionar, no âmbito pessoal, a identificação de algum problema não antes conhecido. No âmbito coletivo, poderá ajudar na aquisição de maior conhecimento a respeito do transtorno bipolar, principalmente a relação deste com outras doenças.

Quais são os direitos dos participantes?
Os pesquisadores deste estudo podem precisar examinar seus registros, a fim de obter informações para este estudo. No entanto, seus registros médicos serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados deste estudo poderão ser enviados para publicação em um jornal científico, mas você não será identificado por nome. Sua participação no estudo é voluntária. Caso você decida não participar, isto não afetará em nada o seu tratamento.

Quais são os riscos que envolvem este estudo?
Este estudo possui riscos mínimos próprios do procedimento de coleta de sangue.

Quais são as responsabilidades dos participantes?
Os participantes deste estudo comprometem-se a comparecer às consultas marcadas, bem como responder o mais verdadeiramente possível o questionário dos pesquisadores.

1. Recebi uma explicação completa do objetivo do estudo, dos procedimentos envolvidos e o que se espera de minha pessoa.

2. Estou ciente de que tenho total liberdade de desistir do estudo a qualquer momento e que esta desistência não irá, de forma alguma, afetar meu tratamento psiquiátrico ou qualquer tratamento futuro neste hospital.

3. Estou ciente de que a informação nos meus registros médicos é essencial para a avaliação dos resultados do estudo. Concordo em liberar esta informação sob o entendimento de que ela será tratada confidencialmente, ou seja, não serei referido por nome em qualquer relatório relacionado a este estudo. Da minha parte, não devo restringir, de forma alguma, o uso dos resultados que possam surgir deste estudo.

4. Concordo total e voluntariamente em fazer parte deste estudo; tenho mais de 18 anos.

Assinatura do Paciente
Ass:
Data:

Assinatura do Familiar Responsável pelo Paciente
Ass:
Data:

Assinatura do Médico Supervisor
Ass:
Data:

Livros Grátis

(http://www.livrosgratis.com.br)

Milhares de Livros para Download:

Baixar livros de Administração
Baixar livros de Agronomia
Baixar livros de Arquitetura
Baixar livros de Artes
Baixar livros de Astronomia
Baixar livros de Biologia Geral
Baixar livros de Ciência da Computação
Baixar livros de Ciência da Informação
Baixar livros de Ciência Política
Baixar livros de Ciências da Saúde
Baixar livros de Comunicação
Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE
Baixar livros de Defesa civil
Baixar livros de Direito
Baixar livros de Direitos humanos
Baixar livros de Economia
Baixar livros de Economia Doméstica
Baixar livros de Educação
Baixar livros de Educação - Trânsito
Baixar livros de Educação Física
Baixar livros de Engenharia Aeroespacial
Baixar livros de Farmácia
Baixar livros de Filosofia
Baixar livros de Física
Baixar livros de Geociências
Baixar livros de Geografia
Baixar livros de História
Baixar livros de Línguas

Baixar livros de Literatura
Baixar livros de Literatura de Cordel
Baixar livros de Literatura Infantil
Baixar livros de Matemática
Baixar livros de Medicina
Baixar livros de Medicina Veterinária
Baixar livros de Meio Ambiente
Baixar livros de Meteorologia
Baixar Monografias e TCC
Baixar livros Multidisciplinar
Baixar livros de Música
Baixar livros de Psicologia
Baixar livros de Química
Baixar livros de Saúde Coletiva
Baixar livros de Serviço Social
Baixar livros de Sociologia
Baixar livros de Teologia
Baixar livros de Trabalho
Baixar livros de Turismo