

INDUÇÃO DA SÍNDROME METABÓLICA EM RATOS PELO TRATAMENTO AGUDO E CRÔNICO DE DEXAMETASONA.

VALE, Bruno Nunes¹
TEIXEIRA, Halbanara Louyse²
JUBÉ, Jéssica Karla Borges³
BERTO, Aline Matos de Carvalho⁴
LOPES, *Vinícius Gabriel Costa*⁵
OGAWA, Wataro Nelson⁶

RESUMO

Introdução: Glicocorticoides são frequentes na prática clínica, atuam como imunossupressores e anti-inflamatórios, imitando o cortisol. Apesar das vantagens, o uso inadvertido pode acarretar malefícios como dessensibilização à insulina, dislipidemia, obesidade centrípeta e hipertensão arterial, caracterizando assim a síndrome metabólica. Objetivo:

¹Docente do Curso de Farmácia Mestre em Ciências Farmacêuticas (USP), Centro Universitário Unirg, Gurupi/TO. E mail para correspondência: brunofarmaburiti@hotmail.com

²Acadêmica do Curso de Farmácia, Centro Universitário Unirg, Gurupi/TO.

³Farmacêutico Generalista, Centro Universitário Unirg, Gurupi/TO;

⁴Docente do Curso de Farmácia Mestre em Medicina Tropical e Saúde Pública (UFG), Centro Universitário Unirg, Gurupi/TO.

⁵Acadêmico do Curso de Medicina, Centro Universitário Unirg, Gurupi/TO.

⁶Docente do Curso de Medicina Doutor em Fisiologia Humana (USP), Centro Universitário Unirg, Gurupi/TO.

Correlacionar peso corporal, comportamento hídrico e alimentar, peso e conteúdo de ácido ascórbico (AA) das glândulas suprarrenais e parâmetros bioquímicos de ratos submetidos ao tratamento com dexametasona (DEXA) em condições aguda e crônica. Material e Método: Sessenta ratos *Wistar*, pesando aproximadamente 350 g, divididos em grupos controle (GC-) e grupos DEXA (GD-) com períodos de tratamento semelhantes (24, 48, 120, 240 e 480 horas). Os GC- foram tratados com salina e os GD- com DEXA via intraperitoneal. Foram coletados dados de: ingestão hídrica e alimentar, peso corporal. Uma vez sacrificados, retiradas alíquotas de sangue e dosados de: colesterol total, proteínas totais e glicose assim como pesadas as adrenais e mensurados seus respectivos teores de AA. Foi utilizado ANOVA seguido de *Tukey* com $p < 0,05$. Resultados: Houve redução no peso corpóreo em todos os grupos experimentais mesmo com aumento da ingestão hídrica e alimentar em todos os grupos exceto no GD-480h; obteve-se atrofia da glândula adrenal nos GD-240h e GD-480h; observou-se depleção de AAA nos grupos GD-48h, GD-240h e GD-480h; glicemia estava aumentada em todos os grupos experimentais. A lipólise e a proteólise foram observadas em todos os grupos experimentais. Conclusão: O uso de DEXA tanto em curto quanto em longo prazo desencadeia alterações metabólicas profundas, contemplando os critérios da síndrome metabólica.

Palavras-chave: Glicocorticoides, Síndrome Metabólica, Ascorbato.

METABOLIC SYNDROME INDUCTION BY ACUTE AND CHRONIC TREATMENT IN RATS WITH DEXAMETHASONE

ABSTRACT

Glucocorticoids are common in clinical practice, act as immunosuppressants and antiinflammatories, imitating cortisol. Despite the advantages, the inadvertent use can cause harm as desensitization to insulin, dyslipidemia, central obesity and hypertension, characterizing the metabolic syndrome. Objective: To correlate body weight, water and food behavior, weight and ascorbic acid content (AA) of the adrenals and biochemical parameters in rats submitted to treatment with dexamethasone (DEXA) in acute and chronic conditions. Material and Methods: Sixty Wistar rats weighing approximately 350 g were divided into control group (CG) and DEXA groups (DG) with similar periods of treatment (24, 48, 120, 240 and 480 hours). The CG were treated with saline and the DG with DEXA intraperitoneally. Data were collected from: water and food intake, body weight. Once sacrificed, blood aliquots withdrawn and assayed for: total cholesterol, total protein and glucose as weighed and measured their adrenal AA content. ANOVA followed by Tukey was used with $p < 0.05$. Results: There was a reduction in body weight in all experimental groups even with increased water intake and feed in all groups except the DG-480h; was obtained atrophy of the adrenal gland in DG-240h and 480h DG-; Depletion was observed in the AAA DG-48h groups, DG and DG-240h-480h, glucose was increased in all the experimental groups. The lipolysis and proteolysis were observed in all experimental groups. Conclusion: The use of DEXA both short and long-term triggers profound metabolic changes, considering the criteria of the metabolic syndrome.

Keywords: Glucocorticoids, Metabolic Syndrome, Ascorbate

1. INTRODUÇÃO

Os glicocorticoides (GC) constituem uma das classes farmacológicas mais prescritas no mundo em variadas condições clínicas, seu uso reduziu consideravelmente a morbimortalidade de indivíduos portadores de enfermidades graves, como doenças autoimunes, processos alérgicos, transplantes de órgãos. Os corticosteroides são hormônios derivados do colesterol, secretados pela região cortical na zona fasciculada das glândulas adrenais envolvidos em diversas funções fisiológicas e também quando exigidos na adaptação a situações de estresse (ANTI, GIORGI e CHAHADE, 2008). A administração clínica da dexametasona (DEXA) no tratamento de doenças inflamatórias tem sido associada a efeitos metabólicos adversos, tais como osteoporose, aterosclerose, hipertensão, hiperlipidemia, obesidade abdominal e resistência à insulina, intolerância à glicose, um quadro clínico com frequência observado nas Síndromes Metabólica (SM) e de Cushing (VIVIER, 2004; AMBIEL e ROSELINO, 2014).

A SM vem ganhando destaque no contexto epidemiológico mundial possivelmente associada ao aumento da prevalência de obesidade e estilo de vida sedentário (YAMAOKA e TANGO, 2012). Estudos em populações distintas, como a mexicana, a norte americana e a asiática, revelam prevalências elevadas da SM, sendo que a depender do critério utilizado e das características do grupo populacional analisado, as taxas variam de 12,4% a 28,5% em homens e de 10,7% a 40,5% em mulheres (OH et al. 2004; FORD e GILES, 2003). Os quatro elementos identificados e que compreendem à síndrome são independentes entre grupos étnicos (YAMAOKA e TANGO, 2012) e gênero (GOLBIDI, MESDAGHINIA e LAHER, 2012; AMBIEL e ROSELINO, 2014).

Estudos baseados na população brasileira estimam uma prevalência de SM em aproximadamente 30% em indivíduos acima dos 25 anos de idade (WAJCHENBERG et al., 2009; Ambiel e Roselino, 2014). Trabalhos mais antigos descrevem a prevalência desta patologia acometendo 38.4% das

mulheres e 18,6% dos homens, entre 25 e 87 anos de idade (FERRARI, 2007). Observando apenas jovens de 23 a 25 anos, mostrou-se prevalência de SM de 4,8 e 10,7%, em mulheres e homens, respectivamente (BARBIERI et al. 2006). Sabe-se a respeito da estreita relação entre a idade e o desenvolvimento da síndrome, contrariando essa relação nas últimas décadas a proporção de casos de SM tem aumentado de modo exponencial nas faixas etárias mais jovens (WAJCHENBERG et al., 2009; AMBIEL e ROSELINO, 2014).

Considerando sua expressividade relativamente elevada no país é importante destacar a associação da SM com a doença cardiovascular, aumentando a

mortalidade geral em cerca de 1,5 vezes e a cardiovascular em cerca de 2,5 vezes (GANG et al. 2004). O aparecimento precoce da SM na população brasileira, cuja mortalidade por infarto do miocárdio em homens com menos de 55 anos chega a ser 3 a 4 vezes maior do que em países desenvolvidos (SALAROLI et al. 2007).

Diante disto, o objetivo desta pesquisa foi de correlacionar o consumo hídrico e alimentar, o peso corporal, os dados bioquímicos (glicose, colesterol total e proteínas totais) assim como o peso das glândulas suprarrenais, aspectos dos quais são utilizados para a diagnose da síndrome, de ratos submetidos ao tratamento com DEXA tanto em condições agudas como crônicas.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 ANIMAIS E TRATAMENTOS

Foram utilizados 60 ratos *Wistar* machos adultos, com mesma idade, cerca de 100 dias (400-450g), provenientes do biotério da Unirg. Todos os experimentos foram realizados no laboratório de Fisiologia e Biofísica do Centro Universitário Unirg-Campus II.

Os animais foram mantidos com livre acesso à água e alimento, em temperatura de 27 ± 2 °C e em ciclo de iluminação de 12 horas (claro/escuro), com início do período claro às 7h, alimentados com ração Nuvilab CR-1[®]. Os ratos foram acomodados em número máximo de quatro animais por caixa de polipropileno com dimensões 41 x 34 x 16 cm, forradas com palha

de arroz seca. Esses animais foram habituados por um período de pelo menos sete dias no novo ambiente em local adjacente ao laboratório, com finalidades de aclimação e condições ambientais controladas e higienizadas.

Os ratos foram divididos em dois grupos: controle (GC-) e dexametasona (GD-). Cada grupo foi subdividido em dois subgrupos de acordo com o regime cronológico de tratamento. Esses subgrupos eram: um dia (GC-24h, GD-24h), dois dias (GC-48h, GD-48h), cinco dias (GC-120h, GD-120h), dez dias (GC-240h, GD-240h) e vinte dias (GC-480h, GD-480h) após o início do tratamento com

solução salina a 0,9% de NaCl (1ml/100 g) ou com fosfato dissódico de dexametasona 1mg/Kg de peso corpóreo. Os períodos compreendidos até 120h são classificados como intervalos agudos, enquanto os períodos acima deste são considerados crônicos (ACCORSI-MENDONÇA et al. 2004).

Todos os animais receberam injeção pela via intraperitoneal diária pela manhã sempre nos mesmos horários (entre 7:30 e 8:30 h) de solução salina ou de fosfato dissódico de dexametasona de acordo com o tempo de tratamento delineado para cada subgrupo.

2.2 PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE DADOS

Na noite anterior ao último dia de tratamento, os animais do GC- e do GD- foram submetidos a jejum por um período de dez horas.

No dia do experimento, os ratos do GC- e do GD- foram anestesiados em câmara de eutanásia contendo 100 mg de halotano. Após constatação que os animais estavam anestesiados pela ausência dos reflexo pupilar e tátil, foram retirados 1 ml de sangue por punção intracardíaca e a glândula suprarrenal esquerda excisado para

posterior procedimento metodológico. A eutanásia foi realizada por dose excessiva de halotano e perfuração diafragmática e injeção cardíaca de KCl concentrado.

Foram coletados os dados de peso corpóreo diariamente durante os dias de tratamento em balança eletrônica (*Filizola*).

A glicemia foi quantificada por meio de fitas (*Roche – Diagnostics*) e glicosímetro a partir do sangue coletado. Proteína total e colesterol

total foram dosados de acordo com as instruções do fabricante contidos em kits específicos (*DOLES*) por métodos

enzimáticos e mensurados no espectrofotômetro (marca Celm, modelo E-225 D).

2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICAS

Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média (EPM) do número (n) de animais de cada experimento. Teste t de “*student*” independente foi utilizado para comparação do grupo GC- com seu respectivo GD-. Análise de variância de uma via (*one way - ANOVA*), para grupos emparelhados e não

emparelhados, seguido de *post test Tukey* foi utilizada para comparação múltipla de valores paramétricos. O nível de significância foi de 5% e foram considerados significativos valores de $P < 0,05$. O programa utilizado para a análise estatística foi o GraphPad Prism.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através destes resultados serão feitas possíveis associações com as características observadas na síndrome metabólica como hiperglicemia, hiperlipidemia (lipólise) e proteinúria (proteólise).

Nota-se uma diminuição no consumo alimentar nos animais GD-

24h até GD-240h, com exceção no grupo GD-480h, sugerindo nos indivíduos desse grupo um comportamento de polifagia em condições crônicas de uso de DEXA (Figura 1).

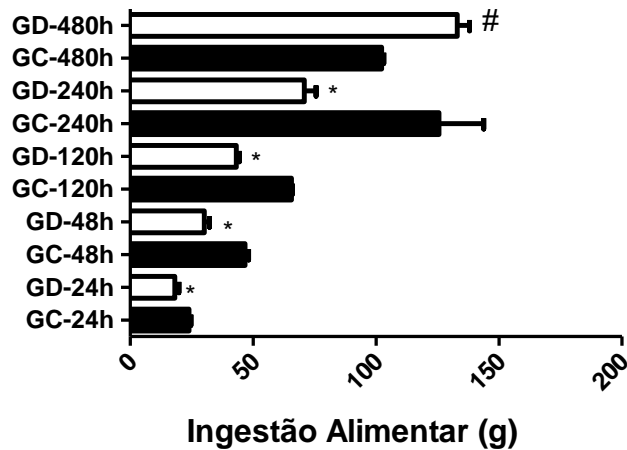


Figura 1: Ingestão alimentar (média \pm EPM) nos ratos controle e tratados com DEXA. * redução significativa ($P < 0,01$); # aumento significativo ($P < 0,01$).

Observa-se que houve redução do consumo hídrico nos animais GD-240h enquanto nos animais GD-480h este consumo foi significativamente

maior, sendo indicativo de polidipsia (Figura 2).

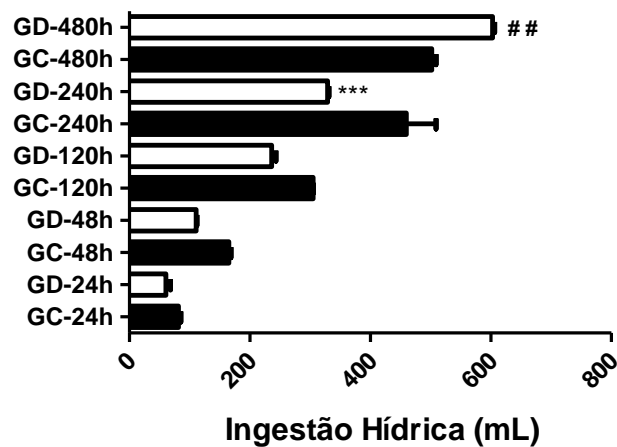


Figura 2: Ingestão hídrica (média \pm EPM) nos ratos controle e tratados com DEXA. ***redução significativa ($P < 0,0001$); ## aumento significativo ($P < 0,001$).

A polifagia observada no grupo GD-480h, pode ser devido à lipólise e perda de peso corporal observada neste grupo o que por sua vez pode ter reduzido os níveis séricos de leptina, um hormônio da saciedade secretada pelos adipócitos (BENATTI

e LANCHA, 2007; PEREIRA et. al., 2012; YAMAOKA e TANGO, 2012), sendo que quanto maior a quantidade de tecido adiposo, mais leptina é produzida e liberada na corrente sanguínea e, que, também a perda ou ganho de peso corporal parecem

provocar, respectivamente, a diminuição e o aumento das concentrações de leptina sérica e também indivíduos com sinais de hipercortisolismo apresentam um quadro de poliúria, polidipsia e polifagia (ROMÃO e ANTUNES, 2012), o que vem corroborar com os resultados obtidos.

Pesquisas realizadas por Albino Júnior et al. (2004); Pinheiro et al. (2009); Santos, Rafacho e Bosqueiro (2007) mostram que, após dois dias de administração de DEXA, há redução significativa de massa corporal em relação a animais controle, confirmando os resultados mostrados na Figura 3 referente ao peso corporal e na Figura 5 relativo às proteínas totais. A justificativa de tais resultados foi atribuída à redução da massa

muscular em parte como resultado da inibição da síntese proteica somada a um aumento da proteólise. Nota-se uma diminuição significativa do peso corporal nos grupos GD-120h até GD-480h, isto possivelmente devido aos animais destes grupos sofrerem ação de lipólise e proteólise significativa induzida pela DEXA, confirmado com resultados apresentados nas Figuras 4 e 5, onde, respectivamente, nota-se um aumento significativo de colesterol total nos grupos GD-24h, GD-120h, GD-240h e GD-480h comparados aos dos controles e uma elevação expressiva na concentração de proteínas totais nos grupos GD-48h, GD-120h e GD-240h em relação aos seus respectivos controles.

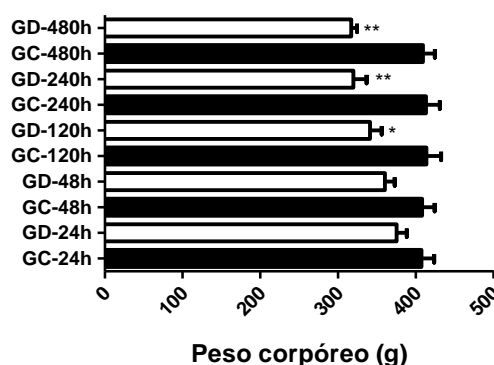


Figura 3: Peso corpóreo (média ± EPM) nos ratos controle e tratados com DEXA. * diminuição significativa ($P < 0,01$). ** diminuição significativa ($P < 0,001$).

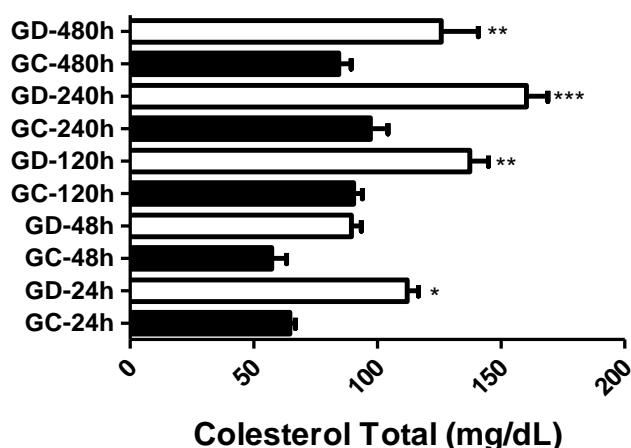


Figura 4: Concentração de colesterol total (média \pm EPM) nos ratos controle e tratados com DEXA. * aumento significativo ($P < 0,01$). ** aumento significativo ($P < 0,001$). *** aumento significativo ($P < 0,0001$).

Há evidências de que o tratamento com DEXA em ratos acompanha inúmeros efeitos colaterais de fundo metabólico como, por exemplo, a hiperlipidemia (lipólise) (PARDI et al. 2009; PINHEIRO et al.

2009; WAJCHENBERG et al., 2009; PEREIRA et al., 2012), resultado que está de acordo com os mostrados na Figura 4.

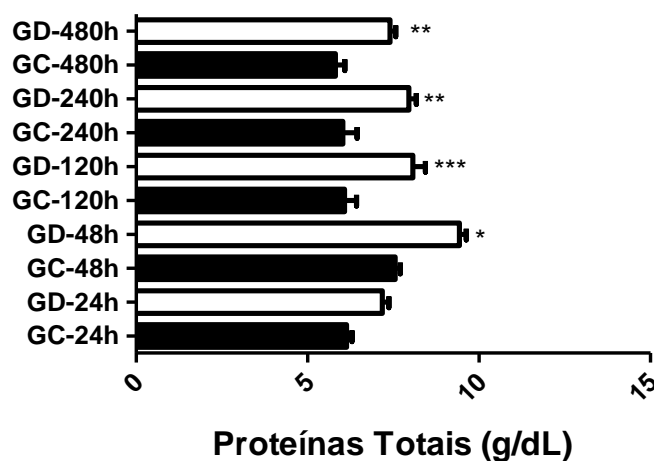


Figura 5: Concentração de proteínas totais (média \pm EPM) nos ratos controle e tratados com DEXA. * aumento significativo ($P < 0,01$). *** aumento significativo ($P < 0,0001$).

Estudos realizados por Pinheiro et al. (2009), Silva et al. (2010) e Souza et al. (2009), mostram resultados que também estão de acordo com os deste estudo, onde foram evidenciados alterações no perfis proteico e lipídico (Figuras 4 e 5), traços comuns após tratamento com DEXA.

A administração crônica de DEXA em ratos resulta em hiperglicemia (PINHEIRO et al. 2009; WANG, 2005; BENATTI e LANCHA, 2007), sendo que outras pesquisas realizadas nas mesmas condições também mostram resultados semelhantes e que a principal alteração metabólica do excesso de cortisol é a resistência insulínica de maneira tempo-dependente (MATOS, MOREIRA e GUEDES, 2003; SANTOS, RAFACHO e BOSQUEIRO, 2007). Os GC inibem a captação de glicose pelos tecidos periféricos e estimulam a gliconeogênese e a glicogenólise, além disso, aumentam o nível plasmático de glicose e de proteínas totais (VEGIOPOULOS e HERZIG, 2010). Estudos em humanos que fazem uso crônico de GC, também apontam para hiperglicemia,

resistência à insulina e intolerância à glicose (KIM et al., 2011; LASANG e HUSTAK, 2011; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2012; GONZALEZ-GONZALEZ et al., 2013).

Observou-se um aumento significativo na concentração de glicose em todos os grupos experimentais, em relação aos respectivos controles, resultados que sugerem o mecanismo de ação já conhecido da DEXA em promover dessensibilização periférica à insulina por diminuição na densidade de receptores de captação e de transportadores de glicose incorporados na membrana celular (Figura 6). O corticoide ativa os processos e as vias metabólicas da gliconeogênese e a glicogenólise no fígado, aumentando a concentração de glicose na corrente sanguínea. Em resposta à elevação da glicemia, há estimulação das células beta do pâncreas na produção de mais insulina evoluindo para hiperinsulinemia e o quadro clínico de exaustão, agravando a resistência à insulina com a instalação do quadro hiperglicêmico permanente.

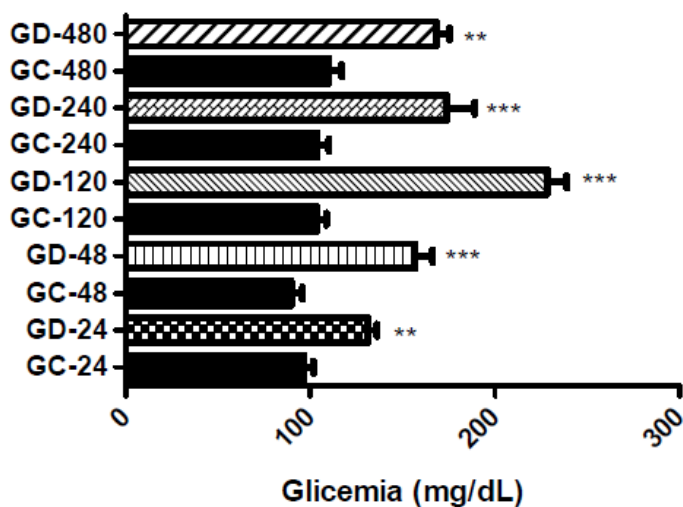


Figura 6: Glicemia (média \pm EPM) nos ratos controle e tratados com DEXA. * aumento significativo ($P < 0,01$). ** aumento significativo ($P < 0,001$).

Degeneração hidrópica foi visualizada no fígado somente em um dos tratamentos crônicos, constatado nos animais do grupo GD-480h. De acordo com os dados obtidos sugere um desequilíbrio na bomba de sódio e potássio, onde o sódio fica retido no

meio intracelular e o potássio no meio extracelular. O sódio no interior da célula faz com que a mesma retenha mais líquido, assim caracterizando um aumento no volume do órgão, coloração e brilho característico.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com o observado em relação à epidemiologia e às repercussões clínicas em curto e em longo prazo, nota-se a importância do conhecimento acerca da síndrome metabólica. Nesse contexto destaca-se a relevância do estudo dos seus fatores de risco como o uso de glicocorticoides que constituem um das classes farmacológicas mais

utilizadas no mundo para o tratamento das mais distintas afecções.

Os resultados obtidos vão ao encontro do que a literatura descreve em relação às possíveis alterações provocadas pelos GC, notando-se, portanto a importância da prescrição e uso adequado dessa medicação, tendo a consciência de seus riscos e benefícios.

REFERÊNCIAS

ACCORSI-MENDONÇA, D.; CORRÊA, F.M.A.; PAIVA, T.B.; SOUZA, H.P.; LAURINDO, F.R.M.; OLIVEIRA, A.M. The balloon catheter induces an increase in contra lateral carotid artery reactivity to angiotensin II and phenylephrine. **British Journal of Pharmacology**; v. 142, p. 79–88,2004.

ANTI, S.M.A.; GIORGI, R.D.N.; CHAHADE, W.H. Anti-inflamatórios hormonais: Glicocorticoides. **Einstein.**; v. 6, S. 1, p. 159-S65, 2008.

BARBIERI, M.A.; BETTIOL, H.; SILVA, A.A.M.; CARDOSO, V.C.; SIMÕES, V.M.F.; GUTIERREZ, M.R.P.; CASTRO, J.A.S.; VIANNA, E.S.O.; FOSS, M.C.; DOS SANTOS, J.E.; QUEIROZ, R.G.P. Health in early adulthood: the contribution of the 1978/1979 Ribeirão Preto birth cohort. **Braz. J. Med. Biol. Res.** v. 39, p. 1041-55, 2006.

BENATTI, F.B.; LANCHI, A.H. Leptina e exercício físico aeróbio: implicações da adiposidade corporal e insulina. **Rev Bras Med Esporte**, v. 13, n. 4 , 2007.

FERRARI, C.K.B. Atualização: Fisiopatologia e Clínica da Síndrome Metabólica. **Arquivos Catarinenses de Medicina.** v. 36, n. 4, p. 90-95. 2007.

FORD, E.S.; GILES, W.H. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. **Diabetes Care**, v. 26, p. 575–581, 2003.

GANG, H.; QIAO, Q.; TUOMILEHTO, J.; BALKAU, B.; BORCH-JOHNSEN, K. Pyorala K for the DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. **Arch Intern Med**, v. 164, p. 1066–1076, 2004.

GOLBIDI, S.; MESDAGHINIA, A.; LAHER, I. Exercise in the Metabolic Syndrome. **Hindawi Publishing Corporation Oxidative Medicine and Cellular Longevity.** v. 2012, p. 1-13, 2012.

MATOS, A.F.G.; MOREIRA, R.O.; GUEDES, E.P. Aspectos neuroendócrinos da síndrome metabólica. **Arq Bras Endocrinol Metab** v. 47, n.4, 2003.

OH, J-Y; HONG Y.S.; Sung, Y-A.; CONNOR-BARRETT, E. Prevalence and factor analysis of metabolic syndrome in an urban Korean population. **Diabetes Care**, v. 27, p. 2027–2032, 2004.

PARDI, A.C.R.; GONÇALVES, T.M.; SEVERI, M.T.M.; MENEZES, R.C.M.; SILVA, C.A. Sensibilizadores da Insulina Alteram a Ação Muscular da Dexametasona: Perfil Metabólico. **Latin American Journal of Pharmacy.** v. 28, n. 4,p. 490-4, 2009.

PINHEIRO, C.H.J.; SOUSA, W.M.; OLIVEIRA, J.; MARINHO, M.J.F; MOTTA, R.; SMITH, M.M.R.L.; SILVA, C.A.B. Exercício Físico Previne Alterações Cardiometabólicas induzidas pelo Uso Crônico de glicocorticoides. **Arq Bras Cardiol.** v. 93, n. 4,p. 400-408, 2009.

ROMÃO, F.G.; ANTUNES, M.I.P.P. Hipoadrenocorticismo em cães. **Vet. e Zootec.** v. 19, n.1, p. 044-054, 2012.

SALAROLI, L.B.S; BARBOSA, G.C.; MILL, J.G.; MOLINA, M.C.B. Prevalência de Síndrome Metabólica em Estudo de Base Populacional, Vitória, ES – Brasil. **Arq Bras EndocrinolMetab.** v. 51. p. 1143-1152. 2007.

SANTOS, C.L.; RAFACHO, A.; BOSQUEIRO, J.R. Efeitos da administração de dexametasona in vivo sobre glicemia, insulinemia e substratos circulantes são dependentes do tempo de tratamento. **Biosci. J., Uberlândia**, v. 23, n. 3, p. 101-110, 2007.

SILVA, C.A.; RIBEIRO, C.B.; ARRUDA, E.J.; MARTINS, T. Propriedades glicostáticas de eritrócitos de ratos tratados com dexametasona. **Scientia Medica (Porto Alegre)**. v. 20, n. 3, p. 218-222, 2010.

SOUZA, J.; MOLENA-FERNANDES, C.A.; BATISTA, M.R.; SILVA, F.P.; BERSANI-AMADO, C.A.; CUMAN, R.K.N. Efeito do tratamento com etanol sobre a gliconeogênese em ratos intolerantes à glicose. **Maringá**, v. 31, n. 2, p. 125-132, 2009.

VEGIOPOULOS, A.; HERZIG, S. Glucocorticoids, Metabolism and Metabolic Diseases. **Molecular and Cellular Endocrinology**. v. 275, n. 1-2, p. 43-61, 2007.

VIVIER, Anthony. **Atlas de Dermatologia Clínica**, 3.^aed. Elsevier, 2004.

WANG, M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. **Nutrition & Metabolism**. v. 2, n. 3,p. 1-14, 2005.

YAMAOKA, K.; TANGO, T. Effects of lifestyle modification on metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. **BMC Medicine**.v. 10, n. 138, p. 1-35, 2012.

LAROLI, L. B.; BARBOSA, G. C.; MILL, J. G. MOLINA, M. C. B. Prevalence of metabolic syndrome in20. population-based study, Vitória, ES-Brazil. **Arq Bras Endocrinol Metabol.**;v. 51, p. 1143-52, 2007.

AMBIEL, M. V. E ROSELINO, A. M. Prevalence of Metabolic Syndrome and its components in a Brazilian sample of pemphigus patients. **An. Bras. Dermatol.**v. 89, n.5, p. 752-6, 2014.

WAJCHENBERG, B. L.; NERY, M.; CUNHA, M. R.; SILVA, M. E. Adipose tissue at the crossroads in the development of the metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.** v. 53, n. 2, p. 145-50, 2009.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION: Diagnosis and classification of diabetesmellitus. **Diabetes Care**.n. 35, S. 1, p.64–71, 2012.

KIM, S. Y.; YOO, C. G.; LEE, C. T. CHUNG, H. S., et al: Incidence and risk factors of steroid-induced diabetes in patients with respiratory disease. **J. Korean. Med. Sci.** v. 26, n.2, p.264–7, 2011.

LANSANG, M. C.; HUSTAK, L. K. Glucocorticoid-induced diabetes and adrenal suppression: How to detect and manage them. **Cleve. Clin. J. Med.**, v. 78, n. 11, p. 748–56, 2011.

GONZALEZ-GONZALEZ et al. Hyperglycemia related to high-dose glucocorticoid use in noncritically ill patients. **Diabetol. Metab. Syndr.**v. 5, n. 18, 2013.

PEREIRA, C. D.; AZEVEDO, I.; MONTEIRO, R.; MARTINS, M. J. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1: relevance of its modulation in the pathophysiology of obesity, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. **Diabetes Obes. Metab.** v. 14, n. 10, p.869-81, 2012.

Recebido em:22/12/2015
Aprovado em: 08/04/2016