

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:**  
**ENDOCRINOLOGIA**

**DIMENSÕES, CONTEÚDO DE GORDURA E PERFUSÃO DO**  
**PÂNCREAS EM PACIENTES COM DIABETES:**  
**AVALIAÇÃO POR MÉTODOS DE IMAGEM**

**TESE DE DOUTORADO**

**TIAGO SEVERO GARCIA**

Porto Alegre, dezembro de 2016

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:**  
**ENDOCRINOLOGIA**

**DIMENSÕES, CONTEÚDO DE GORDURA E PERFUSÃO DO**  
**PÂNCREAS EM PACIENTES COM DIABETES:**  
**AVALIAÇÃO POR MÉTODOS DE IMAGEM**

**TIAGO SEVERO GARCIA**

**Orientadora: Profa. Dra. Cristiane Bauermann Leitão**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Endocrinologia.

Porto Alegre, dezembro de 2016



## **DEDICATÓRIA**

Ao Colégio Barão do Rio Branco,

Ao Colégio Farroupilha,

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre,

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

## AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Profa. Dra. Cristiane Bauermann Leitão, pela serenidade, pela motivação, pela disponibilidade e, sobretudo, pela qualidade da orientação e pelo seu imenso conhecimento científico. Foi uma experiência muito prazerosa ter sido teu aluno, uma verdadeira honra. Espero poder transmitir aos meus futuros alunos os ensinamentos que recebi de ti. Querida Cris, entre tantas palavras, há três que melhor traduzem meu sentimento em relação a ti, desde o nosso trabalho no tempo da residência médica até o fim dessa tese: admiração, respeito e gratidão.

Aos pacientes do *Institut Jules Bordet* que, mesmo passando por momentos difíceis de suas vidas, aceitaram voluntariamente participar dessa pesquisa.

Aos doutores Jean-Luc Engelholm, Michaël Vouche e Marc Lemort, médicos radiologistas do *Institut Jules Bordet*, por terem aceitado a ideia e por terem colaborado com competência e gentileza nas várias fases da pesquisa.

À doutora Lissandra Dal Lago, médica oncologista do *Institut Jules Bordet*, cujo apoio desde as fases iniciais foi fundamental para o desenvolvimento da pesquisa.

À minha esposa Tatiana, pelo apoio, pela compreensão, pelo suporte, pelo exemplo. Devo muito dessa tese a ti, amor.

Às minhas filhas Marina e Cecília, meu encanto, minha inspiração. Cada abraço e cada beijo que o papai recebe de vocês duas são a coisa mais linda que há.

Aos meus pais Jussara e Vilnei e aos meus irmãos Isadora e Márcio, pelo carinho de sempre, pela companhia. Essa tese é também o resultado da nossa história.

## SUMÁRIO

<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	<b>v</b>
<b>LISTA DE TABELAS E FIGURAS</b> .....	<b>vii</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>ix</b>
<b>RESUMO</b> .....	<b>11</b>
<b>CAPÍTULO 1</b> .....	<b>12</b>
<b>Introdução</b> .....	<b>12</b>
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	<b>16</b>
<b>Pancreatic size and fat content in diabetes: a systematic review and meta-analysis of imaging studies</b> .....	<b>16</b>
<b>CAPÍTULO 3</b> .....	<b>48</b>
<b>Intra- and interobserver variability in pancreatic CT perfusion</b> .....	<b>48</b>
<b>CAPÍTULO 4</b> .....	<b>71</b>
<b>Pancreatic perfusion in patients with type 2 diabetes mellitus using perfusion computed tomography</b> .....	<b>71</b>
<b>PERSPECTIVAS FUTURAS</b> .....	<b>93</b>
<b>ANEXO 1</b> .....	<b>95</b>
<b>Pancreatic volume in diabetes mellitus</b> .....	<b>95</b>

## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

### Capítulo 2

<b>Table 1.</b> Summary of studies evaluating pancreas size and fat content by imaging methods in diabetes .....	40
<b>Table 2.</b> Newcastle-Ottawa quality assessment of studies included in meta-analyses.....	41
<b>Figure 1.</b> Flowchart of study selection .....	42
<b>Figure 2 (A).</b> Forest plot comparing pancreas volume (cm <sup>3</sup> ) in type 1 diabetic patients with a control group .....	43
<b>Figure 2 (B).</b> Forest plot comparing pancreas volume (cm <sup>3</sup> ) in type 2 diabetic patients with a control group .....	44
<b>Figure 2 (C).</b> Forest plot comparing fat content (%) in type 2 diabetic patients with a control group.....	45
<b>Supplemental Figure S1.</b> Search strategy used in the study .....	46
<b>Supplemental Figure S2.</b> Bubble plot of the relation between diabetes duration (years) and pancreatic volume (cm <sup>3</sup> ) in type 1 diabetic patients. ....	47

### Capítulo 3

<b>Table 1.</b> Protocol of CT acquisition.....	60
<b>Table 2.</b> Intra-observer variability. Paired differences for pancreatic perfusion parameters for each reader on both reading sessions .....	61
<b>Table 3.</b> Interobserver variability. Paired differences for pancreatic perfusion parameters between readers 1 and 2 considering both reading sessions .....	62
<b>Table 4.</b> Interobserver correlation of pancreatic perfusion parameters .....	63

<b>Figure 1 (A).</b> Perfusion CT image processing .....	64
<b>Figure 1 (B).</b> CT ROI positioning .....	65
<b>Figure 1 (C).</b> Perfusion CT curves for BF, BV, MTT and TTP .....	66
<b>Figure 2 (A).</b> BF (mL/100mL/s) in whole pancreas: Bland-Altman plot for mean difference between reader 1 and reader 2. ULA: 95% upper limit of agreement. LLA: 95% lower limit of agreement. ....	67
<b>Figure 2 (B).</b> BV (mL/100mL) in whole pancreas: Bland-Altman plot for mean difference between reader 1 and reader 2. ULA: 95% upper limit of agreement. LLA: 95% lower limit of agreement. ....	68
<b>Figure 2 (C).</b> MTT (s) in whole pancreas: Bland-Altman plot for mean difference between reader 1 and reader 2. ULA: 95% upper limit of agreement. LLA: 95% lower limit of agreement.....	69
<b>Figure 2 (D).</b> TTP (s) in whole pancreas: Bland-Altman plot for mean difference between reader 1 and reader 2. ULA: 95% upper limit of agreement. LLA: 95% lower limit of agreement.....	70
 <b>Capítulo 4</b>	
<b>Table 1.</b> Protocol of CT acquisition.....	87
<b>Table 2.</b> Clinical and laboratory characteristics of patients.....	88
<b>Table 3.</b> Mean values of BF, BV, MTT and TTP of both readers in both sessions.....	89
<b>Table 4.</b> Mean values of BF, BV, MTT and TTP of each reader in both sessions.....	90
<b>Figure 1 (A).</b> Blood volume color-coded map.....	91
<b>Figure 1 (B).</b> Left: ROI placed in pancreatic head. Right: perfusion curves and values.....	92



## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ASL</b>	<i>Arterial spin labeling</i>
<b>BF</b>	<i>Blood flow</i>
<b>BMI</b>	<i>Body mass index</i>
<b>BV</b>	<i>Blood volume</i>
<b>CCC</b>	<i>Concordance correlation coefficient</i>
<b>CI</b>	<i>Confidence interval</i>
<b>CT</b>	<i>Computed tomography</i>
<b>DM</b>	Diabetes melito ou <i>diabetes mellitus</i>
<b>DM1</b>	Diabetes melito tipo 1
<b>DM2</b>	Diabetes melito tipo 2
<b>FIPE</b>	Fundo de Incentivo à Pesquisa e Ensino
<b>HbA1c</b>	<i>Glycated hemoglobin</i>
<b>HCPA</b>	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
<b>I<sup>2</sup></b>	<i>I-squared</i>
<b>kVp</b>	<i>Kilovolt peak</i>
<b>MeSH</b>	<i>Medical Subject Headings</i>
<b>MRI</b>	<i>Magnetic resonance imaging</i>
<b>MTT</b>	<i>Mean transit time</i>
<b>RM</b>	Ressonância magnética
<b>ROI</b>	<i>Region of interest</i>

<b>SD</b>	<i>Standard deviation</i>
<b>TC</b>	Tomografia computadorizada
<b>TTP</b>	<i>Time to peak</i>
<b>T1DM</b>	<i>Type 1 diabetes mellitus</i>
<b>T2DM</b>	<i>Type 2 diabetes mellitus</i>
<b>US</b>	Ultrassonografia ou <i>ultrasound</i>
<b>UFRGS</b>	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
<b>WMD</b>	<i>Weighted mean difference</i>

Esta tese de doutorado será apresentada no formato exigido pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia. Ela será constituída de uma introdução em português e de três artigos em inglês, estes formatados conforme as exigências das respectivas revistas médicas às quais serão submetidos para avaliação e posterior publicação. Os artigos em inglês desta tese são um artigo do tipo Revisão Sistemática e Meta-Análise e dois do tipo Artigo Original.

## RESUMO

A maioria dos estudos com ultrassonografia (US), tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) mostra que as dimensões do pâncreas são reduzidas em pacientes com diabetes, quando comparados com grupo controle. Dados sobre a perfusão pancreática em pacientes com diabetes são escassos na literatura. Essa tese tem por objetivo avaliar características do pâncreas nos exames de imagem que possam trazer uma melhor compreensão da patogênese e da fisiopatologia do diabetes.

Primeiramente, realizamos uma revisão sistemática com metanálise de estudos que utilizaram métodos de imagem (US, TC ou RM) para a medida das dimensões – diâmetro, área ou volume - e do conteúdo de gordura do pâncreas em pacientes com diabetes tipo 1 (DM1) ou tipo 2 (DM2). Demonstramos que as dimensões pancreáticas são menores nos pacientes com DM1 ou DM2 em comparação com indivíduos sem diabetes. Além disso, o conteúdo de gordura do pâncreas é maior em pacientes com DM2.

Com o intuito de investigar uma possível causa para a redução do volume do pâncreas em pacientes com diabetes, buscamos estudar a vascularização pancreática por meio de TC perfusional. Inicialmente, fizemos um estudo para avaliar a variabilidade intra e interobservador para a medida dos parâmetros de perfusão pancreática por TC (fluxo sanguíneo, volume sanguíneo, tempo de trânsito médio, tempo para o pico de realce), demonstrando que existe uma boa concordância nessas medidas, mesmo entre radiologistas com diferentes níveis de experiência. Em sequência, realizamos um estudo comparando esses parâmetros de perfusão pancreática por TC entre pacientes com DM2 e indivíduos sem diabetes. Mostramos que o volume sanguíneo que perfunde o pâncreas e o seu tempo de trânsito médio pelo órgão são menores em pacientes com DM2 em comparação com indivíduos não diabéticos.

## CAPÍTULO 1

### **Introdução**

O diabetes melito é uma doença progressiva caracterizada por hiperglicemia crônica (1) no contexto de resistência à ação da insulina (2) e/ou disfunção e morte das células beta (3). O pâncreas tem um papel central na patogênese e na fisiopatologia do diabetes (4). Entretanto, a avaliação das características desse órgão por métodos de imagem em pacientes com diabetes permanece incompleta.

A maioria dos estudos com ultrassonografia (US), tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) mostra que as dimensões do pâncreas são reduzidas em pacientes com diabetes, quando comparados com grupo controle (5-7). No que diz respeito ao conteúdo de gordura do pâncreas, seu aumento está associado a uma menor secreção de insulina (8).

Apesar de representar cerca de 1 a 2% da massa total do pâncreas, as ilhotas de Langerhans recebem de 10 a 23% do fluxo sanguíneo pancreático (9, 10). Muitos estudos avaliaram os valores normais dos parâmetros de perfusão pancreática por TC (11, 12), alterações da perfusão pancreática em doenças do pâncreas (13-18) e modificações da perfusão pancreática pós-terapia oncológica (19). A avaliação dos parâmetros de perfusão pancreática em pacientes com diabetes, no entanto, ainda não foi adequadamente realizada. O único estudo que se dedicou a investigar a perfusão pancreática em pacientes com diabetes melito tipo 2 (DM2) mostrou diferenças de

perfusão de acordo com a duração do diabetes, mas não foi incluído grupo controle (20). Além disso, há poucos dados na literatura a respeito da variabilidade intra e interobservador na interpretação dos parâmetros da perfusão pancreática e os observadores são uma potencial fonte de variabilidade na performance de um teste diagnóstico (21). Portanto, a variabilidade intra e interobservador das medidas da perfusão pancreática devem ser definidas, a fim de garantir a reprodutibilidade das leituras radiológicas.

Diante do exposto, esta tese tem três objetivos:

- Avaliar as dimensões e o conteúdo de gordura do pâncreas em pacientes com diabetes;
- Medir a variabilidade intra e interobservador entre radiologistas na leitura dos parâmetros de perfusão pancreática na TC;
- Comparar quantitativamente os parâmetros de perfusão pancreática por TC em pacientes com DM2 e indivíduos não diabéticos.

## Referências

1. Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions. *Diabetes care*. 2016;39 Suppl 1:S4-5. Epub 2015/12/24.
2. Cnop M, Vidal J, Hull RL, Utzschneider KM, Carr DB, Schraw T, et al. Progressive loss of beta-cell function leads to worsening glucose tolerance in first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2007;30(3):677-82. Epub 2007/03/01.
3. Brozzi F, Nardelli TR, Lopes M, Millard I, Barthson J, Igoillo-Esteve M, et al. Cytokines induce endoplasmic reticulum stress in human, rat and mouse beta cells via different mechanisms. *Diabetologia*. 2015;58(10):2307-16. Epub 2015/06/24.
4. Butler AE, Janson J, Soeller WC, Butler PC. Increased beta-cell apoptosis prevents adaptive increase in beta-cell mass in mouse model of type 2 diabetes: evidence for role of islet amyloid formation rather than direct action of amyloid. *Diabetes*. 2003;52(9):2304-14. Epub 2003/08/28.
5. Alzaid A, Aideyan O, Nawaz S. The size of the pancreas in diabetes mellitus. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1993;10(8):759-63. Epub 1993/10/01.
6. Lim S, Bae JH, Chun EJ, Kim H, Kim SY, Kim KM, et al. Differences in pancreatic volume, fat content, and fat density measured by multidetector-row computed tomography according to the duration of diabetes. *Acta diabetologica*. 2014;51(5):739-48. Epub 2014/03/29.
7. Macauley M, Percival K, Thelwall PE, Hollingsworth KG, Taylor R. Altered volume, morphology and composition of the pancreas in type 2 diabetes. *PloS one*. 2015;10(5):e0126825. Epub 2015/05/08.
8. Rosqvist F, Iggman D, Kullberg J, Cedernaes J, Johansson HE, Larsson A, et al. Overfeeding polyunsaturated and saturated fat causes distinct effects on liver and visceral fat accumulation in humans. *Diabetes*. 2014;63(7):2356-68. Epub 2014/02/20.
9. Stamm BH. Incidence and diagnostic significance of minor pathologic changes in the adult pancreas at autopsy: a systematic study of 112 autopsies in patients without known pancreatic disease. *Human pathology*. 1984;15(7):677-83. Epub 1984/07/01.
10. Putzke HP, Friedrich G. [Pancreatopathy in diabetes mellitus]. *Zentralblatt für allgemeine Pathologie u pathologische Anatomie*. 1986;131(1):37-41. Epub 1986/01/01. Pankreatopathie bei Diabetes mellitus.

11. Miles KA, Hayball MP, Dixon AK. Measurement of human pancreatic perfusion using dynamic computed tomography with perfusion imaging. *The British journal of radiology*. 1995;68(809):471-5. Epub 1995/05/01.
12. Li HO, Sun C, Xu ZD, Miao F, Zhang DJ, Chen JH, et al. Low-dose whole organ CT perfusion of the pancreas: preliminary study. *Abdominal imaging*. 2014;39(1):40-7. Epub 2013/11/22.
13. Bize PE, Platon A, Becker CD, Poletti PA. Perfusion measurement in acute pancreatitis using dynamic perfusion MDCT. *AJR American journal of roentgenology*. 2006;186(1):114-8. Epub 2005/12/17.
14. D'Onofrio M, Gallotti A, Mantovani W, Crosara S, Manfrin E, Falconi M, et al. Perfusion CT can predict tumoral grading of pancreatic adenocarcinoma. *European journal of radiology*. 2013;82(2):227-33. Epub 2012/11/07.
15. Delrue L, Blanckaert P, Mertens D, Van Meerbeeck S, Ceelen W, Duyck P. Tissue perfusion in pathologies of the pancreas: assessment using 128-slice computed tomography. *Abdominal imaging*. 2012;37(4):595-601. Epub 2011/08/04.
16. Kandel S, Kloeters C, Meyer H, Hein P, Hilbig A, Rogalla P. Whole-organ perfusion of the pancreas using dynamic volume CT in patients with primary pancreas carcinoma: acquisition technique, post-processing and initial results. *European radiology*. 2009;19(11):2641-6. Epub 2009/05/28.
17. Klauss M, Stiller W, Fritz F, Kieser M, Werner J, Kauczor HU, et al. Computed tomography perfusion analysis of pancreatic carcinoma. *Journal of computer assisted tomography*. 2012;36(2):237-42. Epub 2012/03/27.
18. Klauss M, Stiller W, Pahn G, Fritz F, Kieser M, Werner J, et al. Dual-energy perfusion-CT of pancreatic adenocarcinoma. *European journal of radiology*. 2013;82(2):208-14. Epub 2012/10/16.
19. Park MS, Klotz E, Kim MJ, Song SY, Park SW, Cha SW, et al. Perfusion CT: noninvasive surrogate marker for stratification of pancreatic cancer response to concurrent chemo- and radiation therapy. *Radiology*. 2009;250(1):110-7. Epub 2008/11/06.
20. Cui B, Zhao C, He J, Zhang X. Whole-organ CT perfusion imaging of the pancreas in patients with type 2 Diabetes. *Chinese Journal of Medical Imaging Technology*. 2011;27(8):1629-32.
21. Mower WR. Evaluating bias and variability in diagnostic test reports. *Annals of emergency medicine*. 1999;33(1):85-91. Epub 1998/12/29.



## **PERSPECTIVAS FUTURAS**

Nessa tese, demonstramos que o volume e a densidade do pâncreas encontram-se reduzidos em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2). No entanto, não há dados até o momento que permitam estabelecer se esses fenômenos já se encontram presentes nos pacientes antes do aparecimento da doença. Sendo assim, há que se investigar se a redução do volume e da densidade pancreática são fatores de risco para o desenvolvimento de DM2. Com esse intuito, desenvolvemos um projeto de um estudo de coorte retrospectiva a ser executado a partir de 2017, com o objetivo de 1) avaliar se o volume pancreático reduzido é preditor para o desenvolvimento de DM2; 2) avaliar se a densidade pancreática diminuída é preditora para o desenvolvimento de DM2 e 3) identificar um ponto de corte de volume e de densidade pancreática a partir do qual o risco de DM2 aumenta de forma clinicamente significativa. Há vários fatores de risco já conhecidos para o desenvolvimento do DM2, como história familiar de DM2, obesidade, dieta não saudável, sedentarismo e história de diabetes gestacional. Tendo em vista o alto impacto do DM2 na saúde pública, o conhecimento de outros fatores de risco, além dos já conhecidos, pode trazer novas possibilidades na prevenção da doença.

No que diz respeito à perfusão pancreática no diabetes, que observamos ser diferente entre os pacientes com DM2 e indivíduos não diabéticos no que diz respeito ao volume de sangue que perfunde o pâncreas e ao tempo de trânsito médio do sangue nesse órgão, é necessário verificar o substrato anatomopatológico dessas modificações para confirmar a hipótese de que estes resultados indicam doença microvascular

pancreática. Um estudo voltado para a avaliação anatomopatológica da microvascularização pancreática em pacientes com diabetes poderia trazer mais informações sobre as possíveis causas da redução do volume de sangue que perfunde o pâncreas nesses pacientes.

