

**GEÍSA PEREIRA RUFINO**

**DISTÚRBIOS DO METABOLISMO EM PACIENTES PORTADORES  
DE ESCLEROSE SISTÊMICA – RELATO DE CASO E REVISÃO DE  
LITERATURA**

Trabalho apresentado ao Centro de Ciências Médicas da  
Universidade Federal da Paraíba para conclusão de curso

João Pessoa

2013

**DISTÚRBIOS DO METABOLISMO EM PACIENTES PORTADORES  
DE ESCLEROSE SISTÊMICA – RELATO DE CASO E REVISÃO DE  
LITERATURA**

Presidente da banca: Prof. Dr. Eutília Andrade Medeiros Freire

**BANCA EXAMINADORA**

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Rosália Gouveia Filizola

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Marivânia da Costa Santos

Aprovada em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

# **DISTÚRBIOS DO METABOLISMO EM PACIENTES PORTADORES DE ESCLEROSE SISTÊMICA – RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA**

Geísa Pereira Rufino<sup>a</sup>, Eutília Andrade Medeiros Freire<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Graduanda em Medicina pela Universidade Federal da Paraíba

<sup>b</sup>Doutora em Reumatologia pela Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP; Professora-Adjunta do Departamento de Medicina Interna na UFPB  
Universidade Feredal da Paraíba – Departamento de Medicina Interna

**Autor correspondente:** Geísa Pereira Rufino

Rua Iolanda Henrique Cavalcante, nº 20, apto 701.

Bairro Bessa. João Pessoa – PB

E-mail: [geisarufino2@gmail.com](mailto:geisarufino2@gmail.com)

**Resumo:** Distúrbios metabólicos estão associados a doenças auto-imunes. Há importante associação de Esclerose Sistêmica (ES) e alterações metabólicas, principalmente ao hipotireoidismo subclínico, que compromete a função pulmonar, piora o acometimento cutâneo, altera perfil lipídico e glicídico dos pacientes portadores de ES. Neste artigo, fazemos uma revisão desses distúrbios a despeito de um relato de caso. Os reumatologistas devem atentar à solicitação de hormônio estimulante da tireóide (TSH), tiroxina livre (T4 livre) e triiodotironina livre (T3 livre), além de anticorpo anti-tireoperoxidase e ultrassonografia de tireóide durante acompanhamento de pacientes portadores de esclerose sistêmica.

**Palavras-chave:** Escleroderma Sistêmico; Hipotireoidismo; Metabolismo

## **Introdução**

A Esclerose sistêmica (ES) é uma doença inflamatória sistêmica crônica idiopática. Embora sua etiopatogenia não seja totalmente conhecida, há três vertentes principais em sua fisiopatologia: hiperatividade de fibroblastos, microangiopatia endoproliferativa e distúrbios imunológicos sugestivos de autoimunidade. Esta última tem sua expressão majoritária caracterizada pela presença de altos níveis séricos de auto-anticorpos voltados contra constituintes do núcleo e, principalmente, do nucléolo<sup>1</sup>.

Desordens da função tireoideana são associadas a doenças autoimunes, particularmente em ES<sup>2</sup>. Estudos anteriores demonstraram a alta prevalência de hipotireoidismo em portadores de ES, sendo de 2,4 a 26% a prevalência da doença clinicamente manifesta, enquanto que o hipotireoidismo subclínico, variou de 3,5 a 26%<sup>3-11</sup>. Já o hipertireoidismo é considerado raro em pacientes portadores de ES, com estudos caso-controle apontando que não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos<sup>3,4</sup>.

Em nosso serviço, observa-se alta prevalência de distúrbios metabólicos entre os pacientes portadores de esclerose sistêmica. A presença destas comorbidades podem alterar o curso clínico da doença de base, dificultando o manejo dos pacientes acometidos. Faz-se necessário revisar, de forma abrangente, os distúrbios metabólicos associados à ES, a fim de que haja aumento da qualidade e expectativa de vida de pacientes portadores de ES.

## **Relato de caso**

M.A.G.S, 25 anos, foi encaminhada do Hospital Regional de Patos-PB referindo fraqueza, anorexia, mal-estar e lesões ulceradas em 2º e 3º quirodáctilos direito.

Na admissão, referia história de fenômeno de Raynaud há 10 anos e artrite de joelhos, cotovelos, tornozelos e punhos, bilateralmente há oito anos. Apresentava-se em bom estado geral, consciente e orientada, com fásclies esclerodérmica, necrose de 2º e 3º quirodáctilos direito, lesões ulceradas em pododáctilos e edema sem cacifo em membros inferiores. Sua pele era ressecada e escurecida. O restante do exame físico não evidenciava alterações, exceto por um baço palpável a 2 cm do rebordo costal esquerdo.

Dentre os exames complementares, o hemograma evidenciava leucopenia com  $1915/\text{mm}^3$  com 42% de linfócitos típicos e 49% de segmentados, hormônio estimulante da tireóide (TSH) de 9,21 e tiroxina livre (T4 livre) de 0,83, fator reumatóide negativo, anticorpo anticardiolipina IgM e IgG negativos, anti-RNP reagente  $>240$  U/mL e anti SCL-70 não reagente, dosagem de C3, C4 e CH50 mostram consumo de complemento e eletroforese de proteínas evidenciando hipergamaglobulinemia policlonal. Além destes exames, foi solicitada espirometria, cujo laudo mostrou distúrbio ventilatório restritivo de grau moderado. Estudo ecográfico da tireóide foi sugestivo de tireoidite crônica.

Foi solicitado ecocardiograma, cuja avaliação mostrou: ritmo cardíaco regular, diâmetros cavitários e espessuras parietais normais, função sistólica global e segmentar do ventrículo esquerdo preservados em repouso, função diastólica normal, valvas cardíacas com abertura e mobilidades preservados. Através do doppler, foi revelado escape mitral, insuficiência tricúspide mínima e estimativa de pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) de 40 mmHg.

Tomografia computadorizada de tórax não mostrou alterações de parênquima pulmonar.

Uma vez que a PSAP sugeriu hipertensão pulmonar (HAP), foi solicitado cateterismo cardíaco – método padrão ouro para diagnóstico de HAP. Este exame evidenciou PSAP de 36 mmHg, o que configura hipertensão pulmonar de grau discreto

e, de acordo com avaliação do serviço de pneumologia, deve seguir em conduta expectante.

Durante internação hospitalar, realizou tratamento com levotiroxina 50 mcg por dia por apresentar hipotireoidismo subclínico sintomático, apresentando melhora das lesões cutâneas após início da terapia.

Dessa maneira, a paciente segue o tratamento em uso de omeprazol 20 mg, duas vezes ao dia; cilostazol 50 mg, duas vezes ao dia; nifedipina 10 mg, 3 vezes ao dia; ácido acetil salicílico 100 mg ao dia e hidroxicloroquina 400 mg ao dia.

## **Discussão**

Hipotireoidismo subclínico é definido como elevação de hormônio estimulante da tireóide (TSH) além do limite superior de normalidade, associado a tiroxina livre (T4 livre) e triiodotironina livre (T3 livre) normais. Já o hipertireoidismo subclínico é a diminuição da TSH sérico com níveis normais de T3 e T4 livre<sup>4</sup>.

Embora o hipotireoidismo subclínico associe-se a diversas doenças autoimunes, o rastreamento desta patologia ainda não é realizado de rotina em pacientes portadores de ES.

É importante realizar dosagem de TSH, T4 livre e T3 livre, além da pesquisa de auto-anticorpos<sup>4</sup>. A positividade do anticorpo anti-tireoperoxidase (anti-TPO) é mais alta nos grupo de paciente portadores de ES do que no grupo controle<sup>3</sup>, além de estar associado ao maior risco de manifestar hipotireoidismo, naqueles pacientes com a doença subclínica. Em adição, a presença de anti-TPO confere maior risco de desenvolver doença cardiovascular, quando se compara a pacientes anti-TPO negativos<sup>4</sup>.

Outro parâmetro que deve ser avaliado é o volume da glândula, através de ultrasonografia. Glândulas pequenas, isto é, com volume inferior a 6 ml foram significativamente mais frequentes nos grupos de pacientes portadores de esclerose sistêmica do que nos grupos controle. Ainda, os pacientes portadores de ES apresentam uma padrão de glândula hipoecóica, comparados a paciente de grupo controle. A hipoecogenicidade é geralmente um sinal de inflamação do tecido<sup>3,12-14</sup>.

Através da microscopia, não há um critério padrão para o diagnóstico de tireoidite autoimune. Embora inflamação crônica com predomínio de linfócitos seja uma característica importante, em alguns casos a fibrose da glândula predomina<sup>5</sup>.

Mas a fibrose da glândula tireóide é uma característica da esclerose sistêmica ou consequência de uma tireoidite autoimune? A presença de fibrose grave frequentemente foi observada em paciente portador de ES e evidência sorológica de tireoidite autoimune. Entretanto, a fibrose também foi evidenciada em pacientes portador de ES sem qualquer evidência histológica ou sorológica de tireoidite<sup>5</sup>.

Em estudo recente, Antonelli e colaboradores avaliaram a incidência de disfunções tireoidianas clínicas e subclínicas em um vasto grupo de mulheres portadoras de ES, tendo como grupo controle, mulheres de mesma idade, mesma área geográfica e quantidades semelhantes de ingestão de iodo. Após *follow-up* de 73 meses no grupo dos casos e 94 meses no grupo dos controles, o estudo mostrou uma alta incidência de hipotireoidismo subclínico (7,8% nos casos vs. 1,7% nos controles), positividade de anti-TPO (27% nos casos vs. 13% nos controles), padrão de hipoecogenicidade tireoideana (32% nos casos vs. 15% nos controles)<sup>15</sup>.

As pesquisas de Becker e colaboradores<sup>16</sup> e Gashes e colaboradores<sup>17</sup>, mostraram apenas um caso de ES dentre 506 pacientes com tireoidite crônica autoimune e 218 pacientes com doença autoimune da tireóide, respectivamente – minimizando a

importância da associação. Entretanto, Kahl e colaboradores<sup>8</sup>, em um estudo prospectivo, demonstraram que 18 de 77 (23%) pacientes portadores de ES, clinicamente eutireóides, apresentavam testes anormais da função da tireóide. Dentre esses pacientes, oito (10%) apresentavam hipotireoidismo subclínico, dos quais quatro tinham anticorpos antitireoideanos. Estes resultados confirmam os de Gordon e colaboradores<sup>5</sup>, que encontraram em pacientes portadores de ES, 14% com fibrose tireoideana grave e 25% com hipotireoidismo. Além disso, 86% destes pacientes com hipotireoidismo apresentavam anticorpos antitireoideanos.

O estudo de De Keyser e colaboradores<sup>9</sup> avaliou 39 pacientes portadores de ES para a presença de doença tireoideana e, dentre eles, dois pacientes apresentavam hipotireoidismo clínico e outros sete eram eutireóides, mas com níveis de TSH compatíveis com hipotireoidismo subclínico. Os anticorpos antitireoideanos eram positivos em 18% dos pacientes. Estes achados apontam a maior frequência de hipotireoidismo clínico e subclínico em pacientes portadores de ES, que parece ser de natureza autoimune.

O estudo de Molteni e colaboradores<sup>11</sup> avaliou a frequência de anticorpos antitireoideanos e analisou sua associação com antígenos HLA tipo II em 85 pacientes com esclerodermia. A proporção de pacientes com anticorpo anti-tireoglobulina (anti-TG) e anticorpo anti-tireoperoxidase (anti-TPO) foram 12% e 19%, respectivamente. Pacientes com anticorpo anti-TPO apresentaram maior frequência do alelo HLA-DR15, sugerindo que o alelo pode ser o marcador imunogênico para a formação dos anticorpos anti-tireoperoxidase.

Com relação às formas de acometimento da doença, a pesquisa de Gordon e colaboradores avaliou 52 casos fatais de esclerose sistêmica e evidenciou que os pacientes com hipotireoidismo associado apresentavam calcinose subcutânea, fenômeno



de Raynaud, hipomotilidade esofágica, esclerodactilia e múltiplas telangiectasias com mais frequência, em comparação com o grupo controle<sup>5</sup>.

De acordo com observações dos pesquisadores, pacientes portadores de ES e hipotireoidismo subclínico apresentam manifestações cutâneas mais intensas e que melhoram apenas com o início da terapia com levotiroxina. Embora no estudo de Kandeel e colaboradores o tratamento de reposição de hormônios tireoideanos não tenha curado a urticária das pacientes com tireoidite de Hashimoto, ele demonstrou que a doença tireoideana favorece o depósito vascular de fibrina, que foi encontrado nas pacientes com urticária crônica idiopática<sup>18</sup>.

A doença pulmonar é a principal causa de morte em pacientes com esclerose sistêmica. Manifestações pulmonares em pacientes portadores de ES incluem hipertensão arterial pulmonar (HAP), e fibrose pulmonar. A incidência de HAP é de 15 – 35% em pacientes com a forma limitada de esclerodermia e de 30% em pacientes com a forma difusa. Nestes últimos, a HAP frequentemente associa-se a fibrose pulmonar<sup>19</sup>.

O estudo de McNearney e colaboradores<sup>19</sup>, que avaliou 203 pacientes portadores de ES, mostrou que hipotireoidismo, comprometimento cardíaco, níveis de creatinina sérica e maior número de anos de educação são fatores de risco independentes e inversamente associados com a capacidade de difusão de monóxido de carbono.

Outro estudo dividiu os pacientes em dois grupos, de acordo com a duração da doença: grupo A, no qual os pacientes tinham menos de 3 anos do diagnóstico de ES e grupo B para os pacientes com mais de três anos de doença. Em relação aos níveis de T4 livre, a diferença entre os dois grupos foi significativa, mostrando que os níveis hormonais são maiores quanto menor for o tempo de doença ( $p=0,05$ ). No grupo A, quanto maiores os níveis de T4 livre, maior a capacidade de difusão de monóxido de

carbono ( $p < 0,01$ ). Enquanto que no grupo B, o hipotireoidismo manifesto correlacionou-se com a restrição de movimentos articulares ( $p < 0,01$ )<sup>2</sup>.

Shahin e colaboradores<sup>2</sup> sugerem que a correlação positiva entre a capacidade de difusão de monóxido de carbono e os níveis de T4 livre podem ser explicados por processo imune em atividade, especialmente naqueles pacientes com menor tempo de duração da doença.

Independente de presença de ES, após revisar a literatura, Silva e colaboradores<sup>20</sup> observaram que em pacientes com hipertireoidismo é comum encontrarmos hipertensão arterial pulmonar associada. Enquanto que entre amostras de pacientes com HAP, foi comum encontrar doença auto imune da tireoide associada, principalmente o hipotireoidismo. Além disso, relatou que o tratamento da doença tireoideana reverteu a doença pulmonar.

Com relação ao metabolismo lipídico, Kotyla<sup>21</sup> e colaboradores, através de estudo caso controle, demonstraram que o nível de colesterol total (CT) em pacientes com disfunção tireoideana e ES foi maior em comparação com os controles saudáveis. Entre os pacientes com ES, a função da glândula não tem impacto sobre o nível de colesterol HDL (c-HDL), não sendo estatisticamente significante os valores entre pacientes eutireoideos e hipotireoideos. Entretanto, em todos os subgrupos de pacientes portadores de ES, houve maior nível de colesterol LDL (c-LDL), em comparação com controles saudáveis. Observou-se nenhuma diferença no nível de c-LDL entre pacientes com hipotireoidismo e eutireoideos.

Os níveis de triglicérides em todos os grupos de pacientes portadores de ES foram significativamente mais elevados do que nos controles saudáveis. O subgrupo com hipotireoidismo teve um nível de triglicéridos significativamente mais elevado do que os pacientes portadores de ES com função tireoideana normal ( $P = 0,04$ ).

Adicionalmente, observou-se que os níveis de triglicérides em pacientes portadores de ES e hipotireoidismo eram mais elevados quando comparados com os controles apenas hipotireóides.

O perfil lipídico em pacientes portadores de ES predispõe ao desenvolvimento precoce de doença macrovascular e complicações cardiovasculares graves. Hipotireoidismo é uma frequente causa reversível da hiperlipidemia em que o colesterol plasmático normalmente sobe mais do que os triglicérides.

Uma vez que não foram observadas diferenças entre pacientes portadores de ES e função normal ou anormal da glândula tireóide em relação a seus níveis de colesterol total, HDL-colesterol e LDL-colesterol, pode-se especular que a ES tem uma influência superveniente em CT total, c-HDL e c-LDL e minimiza o efeito da tireóide sobre o metabolismo do colesterol.

Fleischmajer e Faludi<sup>22</sup>, em estudo preliminar, estudaram biópsias de rim de pacientes portadores de esclerodermia e encontraram espessamentos difusos ou focais da membrana basal glomerular e hialinização de arteríolas – alterações também encontradas em biópsias de rim de pacientes com diabetes melitus (DM). Desenvolveram, então, estudo de caso controle para avaliar, em pacientes portadores de ES, dosagem de insulina plasmática e testes de tolerância oral a glicose (TOTG). Os casos eram 15 pacientes portadores de ES (sem uso de glicocorticóide ou qualquer outro medicamento que alterasse o metabolismo de glicose) e nenhum antecedente pessoal de diabetes, enquanto os controles foram constituídos de 11 pacientes normais e 16 pacientes diabéticos. Foi encontrada alta incidência de TOTG anormal em pacientes portadores de esclerodermia, semelhante ao padrão observado em pacientes portadores de DM. A dosagem de insulina plasmática revelou hiperinsulinismo ou atraso na liberação do hormônio após administração de glicose.

Em contrapartida, a manutenção de níveis elevados de glicemia pode ser responsável pela estimulação de fibroblastos para produzir grandes quantidades de colágeno depositado na pele – o que faz do DM um diagnóstico diferencial de ES. Haustein<sup>23</sup>, Rosenbloom e Frias<sup>24</sup> e Buckingham e colaboradores<sup>25</sup> reportaram casos de pacientes DM dependentes de insulina que apresentaram lesões de pele semelhantes as da esclerodermia. Haustein descreveu dois casos clínicos em que pacientes insulino dependentes há mais de 20 anos apresentaram esclerodactilia e esclerose das mãos e antebraços, bem como contratura leve e inchaço das articulações distais. Curiosamente, os órgãos internos não estavam envolvidos e autoanticorpos característicos para a esclerodermia eram negativos. A melhora do metabolismo da glicose melhorou o quadro articular de ambos pacientes.

O estudo de Davies e colaboradores<sup>26</sup> descreveu a distribuição celular de fator de crescimento vascular do endotélio (VEGF) e do transportador de glicose através de membranas celulares (GLUT-1) através de biópsias da pele do antebraço de pacientes portadores de esclerodermia em diferentes estágios de acometimento cutâneo. Nos pacientes com a forma cutânea limitada, com calcinose, houve aumento da intensidade de coloração do GLUT-1 nos queratinócitos – indicativo de resposta isquêmica, relevante nestes pacientes que também apresentavam maior duração do fenômeno de Raynaud.

### **Considerações finais**

Observamos que há um prejuízo importante ao metabolismo de pacientes portadores de ES. É importante que os reumatologistas estejam atentos aos distúrbios metabólicos que acometem estes pacientes, uma vez que tais condições agravam o quadro clínico, comprometem a eficiência do tratamento, bem como a evolução da

doença ao longo do tempo. Sugerimos que aqueles pacientes com maior risco (TSH no limite superior de normalidade, positividade de anti-TPO, padrão hipocogênico da glândula a USG, pequeno volume glandular) devem ter a função tireoideana avaliada periodicamente, para que o tratamento mais apropriado seja instituído.

## REFERÊNCIAS

- 1- Andrade LEC, Leser PG. Auto-anticorpos na Esclerose Sistêmica (ES). Rev. Bras. Reumatol 2004; 44: 215-223.
- 2- Shahin AA, Abdoh S, Abdelrazik M. Prolactin and thyroid hormones in patients with systemic sclerosis: correlations with disease manifestations and activity. Z Rheumatol 2002; 61:703–709.
- 3- Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Cazzato M, Ferrari SM, Sebastiani M et al. Clinical and subclinical autoimmune thyroid disorders in systemic sclerosis. Eur J Endocrinol 2007; 156: 431–437.
- 4- Marasini B, Ferrari PA, Solaro N, Selmi C. Thyroid Dysfunction in Women with Systemic Sclerosis. Ann N Y Acad Sci 2007; 1108: 305–311.
- 5- Gordon MB, Klein I, Dekker A, Rodnan GP, Medsger TA Jr. Thyroid disease in progressive systemic sclerosis: increased frequency of glandular fibrosis and hypothyroidism. Ann Intern Med 1981; 95: 431–435.
- 6- Schwarz W, Schell H & Hornstein OP. Serum levels of thyreotropin in progressive scleroderma. Arch Dermatol Res 1981; 271: 451–453.
- 7- Serup J, Hangdrup H. Thyroid hormones in generalized scleroderma. A controlled study. Acta Derm Venereol 1986; 66: 35–38.
- 8- Kahl LE, Medsger TA Jr, Klein I. Prospective evaluation of thyroid function in patients with systemic sclerosis (scleroderma). J Rheumatol 1986; 13: 103–107.
- 9- De Keyser L, Narhi DC, Furst DE, Huberman AK, Ross R, Clements J, et al. Thyroid dysfunction in a prospectively followed series of patients with progressive systemic sclerosis. J Endocrinol Investig 1990; 13: 161–169.
- 10- Molnar I, Balazs C, Szabo E, Czirjak L. Anti-thyroid antibodies and hypothyroidism in systemic sclerosis. J Endocrinol Investig 1992; 15: 311.

- 11- Molteni M, Barili M, Eisera N, Scrofani S, Mascagni B, Zulian C, et al. Anti-thyroid antibodies in Italian scleroderma patients: association of anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) antibodies with HLA-DR15. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 529–534.
- 12- Antonelli A, Fallahi P, Nesti C, Pupilli C, Marchetti P, Takasawa S et al. Anti-CD38 autoimmunity in patients with chronic autoimmune thyroiditis or Graves' disease. *Clin Exp Immunol* 2001; 126: 426–431.
- 13- Antonelli A, Rotondi M, Fallahi P, Romagnani P, Ferrari SM, Paolicchi A et al. Increase of interferon-gamma inducible alpha chemokine CXCL10 but not beta chemokine CCL2 serum levels in chronic autoimmune thyroiditis. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 171–177.
- 14- Antonelli A, Rotondi M, Fallahi P, Romagnani P, Ferrari SM, Buonamano A et al. High levels of circulating CXC chemokine ligand 10 are associated with chronic autoimmune thyroiditis and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5496–5499.
- 15- Antonelli A, Fallahi P, Ferrari SM, Mancusi C, Giuggioli D, Colaci M et al. Incidence of thyroid disorders in systemic sclerosis: results from a longitudinal follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98: 1198-202.
- 16- Becker KL, Ferguson RH, McConahey WM. The connective tissue diseases and symptoms associated with Hashimoto's thyroiditis. *N Engl J Med* 1963; 268: 277–280.
- 17- Gashes F, Delaire L, Nadalon S, Loustaud-Ratti V, Vidal E. Fréquence des maladies autoimmunes chez 218 atteints de pathologies thyroïdiennes autoimmunes. *Ann Méd Int* 1998;19:173–179.

- 18- Kandeel AA, Zeid M, Helm T, Lillie MA, Donahue E, Ambrus Jr JL. Evaluation of chronic urticaria in patients with Hashimoto thyroiditis. *Clin Immunol* 2001; 21:335–347.
- 19- Mcnearney TA, Reveille JD, Fischbach M, Friedman AW, Lisse JR, Goel N et al. Pulmonary Involvement in Systemic Sclerosis: Associations With Genetic, Serologic, Sociodemographic, and Behavioral Factors. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 318-326.
- 20- Silva DR, Gazzana MB, John AB, Siqueira DR, Maia ALS, Barreto SSM. Pulmonary arterial hypertension and thyroid disease. *J Bras Pneumol* 2009;35: 179-185
- 21- Kotyla PJ, Gozdzik J, Lewicki M, Kotulska AT, Kucharz EJ. Serum lipid profile in patients with systemic sclerosis: relationship to the thyreometabolic state. *Rheumatol Int* 2006; 26: 583–584
- 22- Fleischmajer R, Faludi G. A study of carbohydrate metabolism in scleroderma. *J Invest Dermatol* 1969; 52: 326-328
- 23- Hausteil UF. Scleroderma-like lesions in insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol* 1999; 13: 50-53
- 24- Rosenbloom AL, Frias JL. Diabetes mellitus, short stature and joint stiffness - a new syndrome. *Clin Res* 1974; 22: 92
- 25- Buckingham BA, Uitto J, Sandberg C. Scleroderma-like changes in insulin-dependent diabetes mellitus: clinical and biochemical studies. *Diabetes Care* 1984;7:163-169.
- 26- Davies CA, Jeziorska M, Freemont AJ, Herrick AL. The differential expression of VEGF, VEGFR-2, and GLUT-1 proteins in disease subtypes of systemic sclerosis. *Hum. Pathol* 2006; 37: 190– 197



