



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARTA FILIPA PIRES SEBASTIAN

***Os determinantes para desenvolver Diabetes Mellitus tipo 2:
Estudo de casos e controlos na Região Centro de Portugal***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA GERAL E FAMILIAR

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR LUIZ MIGUEL SANTIAGO

DOUTOR JOÃO TOSTE PESTANA DE ALMEIDA

FEVEREIRO/2022

OS DETERMINANTES PARA DESENVOLVER DIABETES MELLITUS TIPO 2: ESTUDO DE CASOS E CONTROLOS NA REGIÃO CENTRO DE PORTUGAL

Artigo Científico Original

Autores:

Marta Filipa Pires Sebastian ¹

João Toste Pestana de Almeida ²

Luiz Miguel de Mendonça Soares Santiago ³

¹ Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

marta.sebastian19@gmail.com

² Médico Interno de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar

USF Topázio, ACES Mondego

joao.t.pestana@gmail.com

³ Professor Associado com Agregação

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

lsantiago@uc.pt

Índice

Lista de abreviaturas	5
Resumo.....	6
Abstract.....	7
Introdução	8
Materiais e Métodos	10
Resultados	11
Discussão e Conclusão	21
Agradecimentos	24
Referências bibliográficas	25

Lista de abreviaturas

AGJ – Anomalia da glicemia em jejum

DM – Diabetes mellitus

DM2 – Diabetes mellitus tipo 2

EH – Esteatose hepática

GJ – Glicemia em jejum

HbA1c – Hemoglobina glicada A1c

IEH – Índice de esteatose hepática

IMC – Índice de massa corporal

PAb – Perímetro abdominal

PTGO – Prova de tolerância à glicose oral

TDG – Tolerância diminuída à glicose

Tg/HDL – Triglicerídeos/Lipoproteína de alta densidade

TGO – Transaminase glutâmico-oxalacética

TGP – Transaminase glutâmico-pirúvica

USF – Unidade de Saúde Familiar

Resumo

Introdução: A diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença metabólica multifatorial, causada por uma deficiente secreção de insulina e/ou insulinoresistência. Devido à sua elevada prevalência, morbidade e mortalidade, a DM2 tornou-se um problema de saúde global, surgindo a necessidade de identificar os determinantes para desenvolver esta patologia.

Materiais e Métodos: Realizou-se um estudo observacional do tipo caso-controle, com 226 pessoas, numa proporção de 1 caso para cada 2 controles, com sexo e idade semelhantes entre estes 2 grupos. Avaliou-se a associação entre o desenvolvimento de DM2 e a existência de antecedentes familiares de diabetes, as medidas antropométricas individuais, a glicemia em jejum e a presença de esteatose hepática.

Resultados: Uma análise, segundo o teste U de Mann-Whitney, demonstrou que os parâmetros positivamente associados ao desenvolvimento de DM2 foram o índice de massa corporal, o perímetro abdominal e a glicemia em jejum. Os casos apresentaram valores significativamente superiores aos controles, mesmo 3 anos antes do diagnóstico de DM2, com o valor mais alto aos 6 meses de avaliação. Não se comprovou uma associação entre a existência esteatose hepática ou a presença de antecedentes familiares de diabetes e o surgimento de DM2. Numa regressão logística binária, pelo teste R quadrado de Nagelkerke, constatou-se que os valores de glicemia em jejum e de perímetro abdominal são os que melhor podem explicar o diagnóstico de DM2.

Discussão/Conclusão: Existe um período temporal substancial até ao desenvolvimento da DM2 e suas complicações, durante o qual surgem alterações físicas e metabólicas, o que permite o rastreio desta doença nos indivíduos com fatores de risco, mesmo que assintomáticos. A avaliação das variáveis estatisticamente significativas realçou a importância da medição do perímetro abdominal e da glicemia em jejum nestes indivíduos. Nestes casos, é importante uma estratificação do risco, com a implementação de novas medidas de promoção de saúde, através de estratégias modificadoras do estilo de vida, com possível associação a fármacos, como a metformina.

Palavras-Chave: Diabetes; Síndrome Metabólico; Parâmetros Antropométricos; Glicemia em Jejum; Fatores Genéticos; Esteatose Hepática.

Abstract

Introduction: Type 2 diabetes is a multifactorial metabolic disease, caused by impaired insulin secretion and/or insulin resistance. Due to its high prevalence, morbidity and mortality, type 2 diabetes has become a global health problem and the need to identify the factors for developing this pathology has emerged.

Methods: An observational case-control study was carried out with 226 people, in a proportion of 1 case for every 2 controls, with similar gender and age between these 2 groups. The association between the development of type 2 diabetes and the existence of diabetes' family history, individual anthropometric measurements, fasting glycaemia and the presence of hepatic steatosis was assessed.

Results: An analysis, according to the Mann-Whitney U test, showed that the parameters positively associated with the development of type 2 diabetes were body mass index, abdominal circumference and fasting glycaemia. Cases presented significantly higher values than controls, even 3 years before type 2 diabetes diagnosis, with the highest value at 6 months of assessment. An association between the existence of hepatic steatosis or the presence of a diabetes' family history and the onset of type 2 diabetes was not found. A binary logistic regression, using Nagelkerke's R square test, concluded that fasting glycaemia and abdominal circumference values are the best criteria to explain type 2 diabetes diagnosis.

Discussion/Conclusion: There is a substantial time period until the development of type 2 diabetes and its complications, during which physical and metabolic changes appear. These allow the screening of this disease in individuals with risk factors, even if asymptomatic. The evaluation of statistically significant variables highlighted the importance of measuring abdominal circumference and fasting glycaemia in these individuals. In these cases, risk stratification is important, along with the implementation of new health promotion measures, through lifestyle modifying strategies and possible combination with drugs, such as metformin.

Keywords: Diabetes; Metabolic Syndrome; Anthropometric Measurements; Fasting Glycaemia; Genetic Factors; Fatty Liver Disease.

Introdução

A diabetes mellitus tipo 2 é um distúrbio metabólico crônico, caracterizado por hiperglicemia, decorrente de uma deficiente secreção de insulina pelas células β pancreáticas e/ou insulinoresistência nos tecidos-alvo. (1)

Os mecanismos fisiopatológicos que se encontram na base do desenvolvimento desta doença resultam da interação entre fatores genéticos, estilo de vida e fatores ambientais. (2, 3) A DM2 é uma patologia complexa, com múltiplas variantes genéticas na patogénese desta doença a contribuir para a sua heterogeneidade. (4) Recentemente, demonstrou-se a possibilidade de classificar estes doentes em diferentes categorias, com base em variantes genéticas e características fenotípicas dos mesmos. Além disso, constatou-se que, de acordo com o subtipo do doente, este possuiria uma maior tendência para desenvolver determinadas complicações, beneficiando, por isso, de um tratamento mais individualizado. (4, 5)

Cerca de 90% dos doentes com diabetes mellitus (DM) são diabéticos tipo 2, continuando a sua prevalência a aumentar a nível nacional e mundial, bem como a morbidade e mortalidade desta patologia. (6, 7)

Os critérios para o diagnóstico de DM consistem numa glicemia em jejum (GJ) ≥ 126 mg/dl, na presença de sintomatologia clássica (poliúria, polidipsia e/ou polifagia) com glicemia ocasional ≥ 200 mg/dl, numa glicemia ≥ 200 mg/dl às 2 horas na prova de tolerância à glicose oral (PTGO) ou numa hemoglobina glicada A1c (HbA1c) $\geq 6,5\%$. (8, 9)

A maioria dos doentes com DM2 permanecem assintomáticos durante vários anos, identificando-se muitas vezes complicações microvasculares (retinopatia, nefropatia e/ou neuropatia) e macrovasculares (hipertensão arterial, dislipidemia, enfarte agudo do miocárdio e/ou acidente vascular cerebral) no momento do diagnóstico. (6, 10) Em consequência da elevada morbidade associada, os doentes diabéticos apresentam menor qualidade e esperança de vida. (11, 12)

A DM2 constitui um problema de saúde global, pelo que tem sido uma patologia bastante investigada, com o intuito de melhor compreender os mecanismos epidemiológicos e fisiopatológicos que estão na sua origem.

De acordo com a literatura científica, a maioria dos doentes diabéticos tipo 2 apresenta um índice de massa corporal (IMC) elevado, com predomínio da distribuição adiposa a nível abdominal. (13, 14) Além disso, uma história familiar positiva para diabetes também

demonstrou conferir um risco superior, ao da população em geral, para o desenvolvimento desta doença. (1, 2)

A hiperglicemia intermedia é uma condição reversível, associada a um elevado risco para diabetes e doença cardiovascular. Esta caracteriza-se por um aumento dos valores da glicemia em jejum - Anomalia da glicémia em jejum (AGJ) – e/ou na PTGO - Tolerância diminuída à glicose (TDG) – e está presente em muitos dos doentes diabéticos previamente ao seu diagnóstico. (8, 15, 16)

O aumento das transaminases - transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) e transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) -, marcadores de função hepática, está relacionado com a presença de insulinoresistência e, conseqüentemente, o desenvolvimento de DM2, tendo-se demonstrado um maior risco para esta patologia com a inversão da relação TGO/TGP. (17, 18) A esteatose hepática (EH), normalmente associada a uma síndrome metabólica com insulinoresistência, também confere uma maior probabilidade de desenvolver esta doença. (19, 20) Segundo J.-H. Lee et al., o índice de esteatose hepática (IEH), baseado essencialmente na relação TGP/TGO e no IMC, pode ser introduzido como meio de rastreio para identificação de pacientes com esteatose hepática. Este índice mostrou ser um método economicamente mais barato e eficaz na identificação dos indivíduos com necessidade de ecografia abdominal daqueles cujo diagnóstico é possível apenas com esta equação. (21) De acordo com um estudo publicado por Urbina E.M. et al., valores da relação Triglicéridos/Lipoproteína de alta densidade (Tg/HDL) superiores a 3,14 estão associados a insulinoresistência, com possibilidade de progressão para DM2. (22)

Atualmente, considera-se que a diabetes mellitus tipo 2 atingiu proporções epidémicas, surgindo a necessidade de implementar estratégias preventivas a nível populacional, de modo a evitar o desenvolvimento desta patologia, reforçar o diagnóstico precoce, melhorar as abordagens terapêuticas e atrasar ou mesmo prevenir o aparecimento das complicações já referidas. (2, 6, 23)

Esta investigação tem como objetivo identificar situações preditoras do desenvolvimento de DM2, permitindo, assim, uma atuação preventiva, mas também um diagnóstico mais precoce. Como tal, este trabalho pretende avaliar uma associação entre o desenvolvimento de DM2 e a existência de antecedentes familiares de diabetes, o índice de massa corporal, o perímetro abdominal, o valor de glicémia em jejum e/ou a presença de esteatose hepática descrita nos registos de ecografia abdominal, relação TGO/TGP, relação Tg/HDL e índice de esteatose hepática.

Materiais e Métodos

Realizou-se um estudo observacional do tipo caso-controlo em 2021.

Os dados em estudo foram obtidos pelo investigador orientador, após parecer positivo da Comissão de Ética da Administração Regional de Saúde do Centro. A recolha foi feita garantindo o anonimato dos participantes, sem que qualquer dado permitisse a identificação tanto dos casos como dos controlos, cumprindo todos os requisitos de obtenção e coleção de dados aprovados pela Comissão de Ética.

No presente estudo, serviram como casos, os indivíduos com o diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 realizado e incluído de novo no registo de problemas crónicos, entre 2019 e 2021, e, como controlos, pessoas com a mesma idade e sexo, mas sem esta patologia, seguidas na mesma unidade prestadora de cuidados de saúde em Medicina Geral e Familiar, a Unidade de Saúde Familiar (USF) Topázio. Considerou-se uma amostra total de 226 pessoas, com uma proporção de 1 caso para cada 2 controlos. De modo a selecionar os controlos, estes foram colhidos e ordenados por número de processo, sendo posteriormente sorteados através de uma plataforma de aleatorização, em que se escolheram os dois primeiros utentes para cada idade e sexo.

Para efeitos de obtenção de resultados, compararam-se os antecedentes familiares de diabetes, IMC, perímetro abdominal, valor de glicémia em jejum e presença de esteatose hepática descrita nos registos de ecografia abdominal, relação TGO/TGP, relação Tg/HDL e índice de esteatose hepática aos 6 meses, 1 ano, 2 anos e 3 anos antes do diagnóstico de DM2 nos casos ou na data mais próxima, imediatamente anterior ou posterior, nos controlos. Para tal, foram consultados os processos clínicos de cada participante, para pesquisa da informação clínica relativa à avaliação antropométrica, análises laboratoriais e registos de ecografia abdominal dos mesmos, nos períodos temporais supramencionados.

Realizou-se uma estatística descritiva e inferencial, esta segundo a normalidade dos dados numéricos e para variáveis ordinais não paramétrica. Nenhuma das variáveis numéricas tinha distribuição normal, pelo que foi usada uma estatística não paramétrica, o teste U de Mann-Whitney. As variáveis qualitativas, sexo e antecedentes familiares de diabetes, foram avaliadas segundo o teste exato de Fisher. As variáveis estatisticamente significativas foram adicionadas a uma regressão logística binária, de modo a identificar os parâmetros que melhor predizem o desenvolvimento de DM2.

Resultados

O presente estudo foi elaborado através da recolha de dados de avaliações antropométricas e analíticas feitas a uma amostra populacional total de 226 pessoas, ao longo de 3 anos. Assim, avaliaram-se 76 doentes diabéticos e 150 indivíduos sem esta patologia, em proporções semelhantes tanto em sexo como idade. Estudaram-se 106 homens, dos quais 37 (34,9%) possuíam o diagnóstico de DM2, e 120 mulheres, das quais 39 (32,5%) tinham esta doença, $p=0.404 \chi^2$. A idade média dos casos era de $63,4 \pm 11,4$ anos e a dos controlos de $63,4 \pm 12,2$ anos, com uma $p=0,900$, no teste U de Mann-Whitney.

Nenhuma das variáveis numéricas tinha distribuição normal, pelo que foi usada uma estatística não paramétrica.

a) Antecedentes Familiares de Diabetes

Na tabela 1, comparou-se a existência de antecedentes familiares de diabetes entre casos e controlos, sendo possível constatar que não houve uma associação entre a existência de uma história familiar positiva e o desenvolvimento de DM2.

Tabela 1: Comparação dos antecedentes familiares de diabetes mellitus entre casos (diabéticos) e controlos (não diabéticos).

		Casos	Controlos	Total	
Antecedentes Familiares de DM (*)	Sim	n	4	16	20
		%	5,7%	10,7%	9,1%
	Não	n	66	133	199
		%	94,3%	89,3%	90,9%
Total	n	70	149	219	
	%	100%	100%	100%	

Nota: (*) $p=0,171$, Teste exato de Fisher.

Legenda: DM: diabetes mellitus; n: número total de participantes em cada parâmetro avaliado; %: percentagem de participantes em cada parâmetro.

b) Índice de Massa Corporal

De acordo com os resultados obtidos, para o período temporal estudado, verificou-se que, em média, os casos evidenciaram um IMC significativamente superior aos controlos, em todas as avaliações realizadas. Os indivíduos diagnosticados com DM2, entre 2019 e 2021, apresentaram valores de IMC classificados como obesidade grau I (30-34,9), ao passo que os participantes sem esta patologia manifestaram um IMC de excesso de peso (25-29,9) (Tabela 2).

Tabela 2: Comparação dos valores de IMC entre casos (diabéticos) e controlos (não diabéticos) ao longo de 3 anos.

		Média	± dp	Mediana	p (*)
IMC 6M	Casos (n=25)	32,53	8,08	32,80	<0,001
	Controlos (n=43)	27,46	3,63	27,00	
IMC 1A	Casos (n=27)	32,44	5,58	32,70	<0,001
	Controlos (n=64)	27,47	4,15	26,85	
IMC 2A	Casos (n=30)	31,94	4,27	32,00	<0,001
	Controlos (n=69)	27,52	5,06	26,70	
IMC 3A	Casos (n=38)	31,07	4,99	30,15	<0,001
	Controlos (n=65)	27,32	4,61	26,60	

Nota: Os valores a negrito indicam os parâmetros estatisticamente significativos.

Legenda: n: número total de participantes em cada parâmetro avaliado; dp: desvio-padrão; p (*): probabilidade de significância no Teste U de Mann-Whitney; IMC: Índice de Massa Corporal; 6M, 1A, 2A e 3A: avaliação realizada 6 meses, 1 ano, 2 anos e 3 anos antes do diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 nos casos e no mesmo período temporal nos controlos.

c) Perímetro abdominal

Quanto ao perímetro abdominal (PAb), este parâmetro demonstrou ser, em média, significativamente superior nos casos quando comparado com os controlos, em todas as avaliações executadas. A maior diferença entre estes dois grupos observou-se na categoria dos 6 meses, em que os casos apresentaram, em média, o valor mais elevado de perímetro abdominal registado e os controlos o valor mais baixo. Não houve uma diferença estatisticamente significativa aos 3 anos de análise (Tabela 3).

Tabela 3: Comparação do perímetro abdominal entre casos (diabéticos) e controlos (não diabéticos) ao longo de 3 anos.

		Média	± dp	Mediana	p (*)
PAb 6M	Casos (n=14)	113,38	13,54	113,50	0,001
	Controlos (n=18)	92,94	21,21	94,50	
PAb 1A	Casos (n=13)	110,77	11,75	110,00	0,001
	Controlos (n=35)	97,77	10,17	98,00	
PAb 2A	Casos (n=12)	106,83	7,02	105,50	0,005
	Controlos (n=36)	98,04	10,48	98,25	
PAb 3A	Casos (n=21)	102,62	11,33	102,00	0,108
	Controlos (n=38)	97,21	9,79	97,50	

Nota: Os valores a negrito indicam os parâmetros estatisticamente significativos.

Legenda: n: número total de participantes em cada parâmetro avaliado; dp: desvio-padrão; p (*): probabilidade de significância no Teste U de Mann-Whitney; PAb: Perímetro abdominal; 6M, 1A, 2A e 3A: avaliação realizada 6 meses, 1 ano, 2 anos e 3 anos antes do diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 nos casos e no mesmo período temporal nos controlos.

d) Glicemia em jejum

A medição da glicemia em jejum confirmou a presença de valores significativamente mais elevados deste critério nos casos, quando comparados com os controlos. Tanto os casos como os controlos apresentaram um aumento progressivo dos valores de glicemia em jejum ao longo do período temporal estudado. Contudo, no que diz respeito aos indivíduos diabéticos, estes exibiram valores médios superiores a 105 mg/dL, enquanto os valores dos controlos se situaram, em média, entre os 90-100 mg/dL. O valor mais elevado surgiu nos casos, 6 meses antes do diagnóstico, com uma glicemia em jejum média de 119 mg/dL (Tabela 4).

Tabela 4: Comparação dos valores de glicemia em jejum entre casos (diabéticos) e controlos (não diabéticos) ao longo de 3 anos.

		Média	± dp	Mediana	p (*)
GJ 6M	Casos (n=18)	119,78	14,31	121,50	<0,001
	Controlos (n=41)	98,83	8,91	99,00	
GJ 1A	Casos (n=33)	116,70	20,31	114,00	<0,001
	Controlos (n=69)	96,84	9,72	96,00	
GJ 2A	Casos (n=39)	107,79	11,65	111,00	<0,001
	Controlos (n=75)	94,99	10,18	95,00	
GJ 3A	Casos (n=33)	105,94	12,98	109,00	<0,001
	Controlos (n=75)	93,51	10,46	94,00	

Nota: Os valores a negrito indicam os parâmetros estatisticamente significativos.

Legenda: .n: número total de participantes em cada parâmetro avaliado; dp: desvio-padrão; p (*): probabilidade de significância no Teste U de Mann-Whitney; GJ: Glicemia em jejum; 6M, 1A, 2A e 3A: avaliação realizada 6 meses, 1 ano, 2 anos e 3 anos antes do diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 nos casos e no mesmo período temporal nos controlos.

e) Relação TGO/TGP

Relativamente à relação TGO/TGP, não foram encontradas diferenças significativas, em nenhuma das avaliações efetuadas ao longo do período temporal estudado (Tabela 5).

Tabela 5: Comparação da relação TGO/TGP entre casos (diabéticos) e controlos (não diabéticos) ao longo de 3 anos.

		Média	± dp	Mediana	p (*)
TGO/TGP 6M	Casos (n=13)	0,95	0,60	0,84	0,067
	Controlos (n=26)	1,05	0,28	1,05	
TGO/TGP 1A	Casos (n=20)	0,92	0,33	0,93	0,157
	Controlos (n=41)	1,06	0,35	1,08	
TGO/TGP 2A	Casos (n=32)	0,99	0,38	0,95	0,505
	Controlos (n=54)	1,03	0,31	1,00	
TGO/TGP 3A	Casos (n=24)	0,96	0,37	0,85	0,291
	Controlos (n=51)	0,99	0,30	0,93	

Legenda: n: número total de participantes em cada parâmetro avaliado; dp: desvio-padrão; p (*): probabilidade de significância no Teste U de Mann-Whitney; TGO/TGP: relação transaminase glutâmico-oxalacética/transaminase glutâmico-pirúvica; 6M, 1A, 2A e 3A: avaliação realizada 6 meses, 1 ano, 2 anos e 3 anos antes do diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 nos casos e no mesmo período temporal nos controlos.

f) Relação Tg/HDL

No respeitante à avaliação da relação Tg/HDL, também não se obtiveram valores estatisticamente significativos, em nenhuma das avaliações realizadas ao longo dos 3 anos. (Tabela 6).

Tabela 6: Comparação da relação Tg/HDL entre casos (diabéticos) e controlos (não diabéticos) ao longo de 3 anos.

		Média	± dp	Mediana	p (*)
Tg/HDL 6M	Casos (n=16)	2,93	2,02	4,23	0,156
	Controlos (n=39)	2,25	1,58	1,64	
Tg/HDL 1A	Casos (n=29)	3,07	1,53	3,51	0,114
	Controlos (n=63)	2,59	1,67	2,21	
Tg/HDL 2A	Casos (n=35)	3,46	2,95	2,44	0,335
	Controlos (n=74)	2,98	2,58	2,10	
Tg/HDL 3A	Casos (n=31)	3,64	2,63	3,45	0,058
	Controlos (n=72)	3,20	4,00	2,26	

Legenda: n: número total de participantes em cada parâmetro avaliado; dp: desvio-padrão; p (*): probabilidade de significância no Teste U de Mann-Whitney; Tg/HDL: relação Triglicéridos/Lipoproteína de alta densidade; 6M, 1A, 2A e 3A: avaliação realizada 6 meses, 1 ano, 2 anos e 3 anos antes do diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 nos casos e no mesmo período temporal nos controlos.

g) Índice de esteatose hepática

Analisando a tabela 7, verifica-se que não se encontraram diferenças significativas no índice de esteatose hepática, no período temporal estudado.

Tabela 7: Avaliação do índice de esteatose hepática.

		Média	±dp	p (*)
IEH 6M	Casos (n=1)	31,86		0.333
	Controlos (n=5)	46,71	8,787	
IEH 1A	Casos (n=4)	48,05	5,28	0.413
	Controlos (n=5)	43,67	7,85	
IEH 2A	Casos (n=9)	42,23	5,445	0.464
	Controlos (n=12)	44,60	5,230	
IEH 3A	Casos (n=7)	41,67	4,12	1.000
	Controlos (n=8)	41,47	5,99	

Legenda:.n: número total de participantes em cada parâmetro avaliado; dp: desvio-padrão; p (*): probabilidade de significância no Teste U de Mann-Whitney; IEH: índice de esteatose hepática; 6M, 1A, 2A e 3A: avaliação realizada 6 meses, 1 ano, 2 anos e 3 anos antes do diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 nos casos e no mesmo período temporal nos controlos.

h) Esteatose Hepática

Não se comprovou uma associação entre a existência esteatose hepática e o desenvolvimento de DM2, sendo que não se obtiveram valores estatisticamente significativos em nenhuma das avaliações realizadas, durante o período temporal da investigação.

Deve salientar-se que a frequência de registos de esteatose hepática era muito reduzida, não ultrapassando, por ano, os 15, 10, 5 e 6 registos respetivamente aos 3, 2, 1 e meio anos, no agregado de casos e controlos.

i) Regressão logística binária

Efetuu-se uma regressão logística binária, por blocos, para cada uma das variáveis que teve resultados significativamente diferentes entre indivíduos diabéticos e sem esta doença, em modo “Enter”, colocando como variável dependente ser caso ou controlo. (Tabela 8).

Analisaram-se, assim, pelo teste R quadrado de Nagelkerke, as variáveis constantes da Tabela 8, que permitiram verificar que os valores de perímetro abdominal e de glicemia em jejum são os que melhor podem explicar o diagnóstico de DM2.

Tabela 8: Impacto de cada variável estatisticamente significativa no diagnóstico de DM2.

Variável	Verossimilhança de log -2	R quadrado Cox & Snell	R quadrado Nagelkerke
IMC 6M	77,504	0,161	0,220
IMC 1A	91,867	0,187	0,265
IMC 2A	105,672	0,147	0,209
IMC 3A	122,065	0,123	0,169
PAb 6M	31,288	0,325	0,435
PAb 1A	43,148	0,236	0,343
PAb 2A	46,925	0,137	0,203
GJ 6M	40,088	0,423	0,598
GJ 1A	87,504	0,330	0,461
GJ 2A	115,481	0,238	0,329
GJ 3A	108,590	0,202	0,285

Legenda: IMC: Índice de Massa Corporal; PAb: Perímetro abdominal; GJ: Glicemia em jejum; 6M, 1A, 2A e 3A: avaliação realizada 6 meses, 1 ano, 2 anos e 3 anos antes do diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 nos casos e no mesmo período temporal nos controlos.

Discussão e Conclusão

Na análise dos resultados obtidos, verificou-se que os parâmetros positivamente associados ao desenvolvimento de DM2 foram o índice de massa corporal, o perímetro abdominal e a glicemia em jejum. Constatou-se que os indivíduos que desenvolveram esta patologia apresentam valores significativamente superiores aos controlos, mesmo 3 anos antes do diagnóstico deste distúrbio metabólico. Desta forma, compreende-se que há medidas que podem ser tomadas de forma preventiva, pois estes parâmetros permitem-nos identificar as pessoas em risco de desenvolver esta doença vários anos antes do seu aparecimento.

O IMC demonstrou ser um bom preditor do risco de desenvolver DM2, pois a obesidade, correspondente a um índice de massa corporal mais elevado, está associada a uma maior percentagem de tecido adiposo no organismo, responsável por inúmeras alterações metabólicas, como a insulinoresistência. (2, 24)

Relativamente ao perímetro abdominal, concluiu-se que, mesmo 3 anos antes do diagnóstico, os casos já apresentavam uma obesidade abdominal (definida por valores de PAb >88cm e >102cm para o sexo feminino e masculino, respetivamente), que está associada a um risco muito elevado de doença cardiovascular e diabetes. (25)

Por conseguinte, será o IMC o parâmetro ideal para avaliar o risco de DM2? O IMC é calculado apenas com base no peso e altura de um indivíduo, não tendo em conta fatores como a distribuição adiposa ou as percentagens de massa gorda e massa magra. Pelo contrário, o perímetro abdominal permite deduzir com mais precisão a gordura visceral, fator que já demonstrou ter mais impacto no desenvolvimento da DM2 que a gordura global de um indivíduo. (14) Com este estudo, comprovou-se que ambos os critérios são importantes, mas o PAb revelou ser um medidor mais fiável e cujo impacto no cálculo do risco de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 foi superior, algo igualmente verificado noutras investigações. (25-27)

Com este estudo, comprovou-se que os indivíduos com diagnóstico de DM2 apresentam valores alterados da glicemia em jejum muito tempo antes do desenvolvimento desta patologia. De acordo com a Direção Geral da Saúde, uma glicemia em jejum ≥ 110 mg/dL e < 126 mg/dL faz o diagnóstico de hiperglicemia intermédia, neste caso, por uma anomalia da glicemia em jejum, uma categoria de elevado risco para diabetes e doença cardiovascular. (8, 9) Nesta investigação, cerca de 2 anos antes do diagnóstico, os participantes pertencentes ao grupo dos casos exibiram uma glicemia em jejum média de 107 mg/dL e, 1 ano antes do diagnóstico, os mesmos evidenciaram uma glicemia em jejum média

de 116 mg/dL. Deste modo, conclui-se que, a partir deste período temporal, é fundamental intervir de forma ativa na prevenção da DM2, pelo seu elevado risco.

Relativamente à relação TGO/TGP e à relação Tg/HDL, estes parâmetros não revelaram diferenças significativas, tal como o índice de esteatose hepática. Como tal, pode-se assumir que a insulinoresistência hepática não dependerá assim de problemas mensuráveis que avaliem a função celular hepática, ao contrário do expectável.

Os antecedentes familiares de diabetes também não pareceram explicar o desenvolvimento de DM2. Isto poderá estar relacionado com o facto de a diabetes mellitus tipo 2 ser uma doença complexa, multifatorial e poligénica. Atualmente, já foram identificados muitos genes com possível associação a esta patologia, contudo, estes representam um baixo efeito no risco global para desenvolver DM2, contrariamente aos fatores não genéticos, como o estilo de vida e ambiente, que constituem uma porção substancialmente superior na predisposição individual. (3, 28)

De acordo com resultados obtidos, recomenda-se um rastreio para a DM2 nos utentes com fatores de risco, mesmo que assintomáticos. Assim, será possível identificar e estratificar os indivíduos de acordo com o risco e adaptar as estratégias terapêuticas ao mesmo. Estes utentes devem ser acompanhados e avaliados, pelo menos, anualmente. (29)

A generalidade da população diabética tipo 2 exhibe estilos de vida pouco saudáveis, sedentários e com uma alimentação hipercalórica. Como tal, sugere-se uma intervenção cuidadosa a este nível para todos os indivíduos em risco, sendo essencial compreender o que falta para que os mesmos adotem hábitos de vida mais saudáveis. Será que há motivação da parte dos utentes em alterar o estilo de vida? Nos indivíduos com baixo risco para DM2, pode-se apostar inicialmente apenas em estratégias higienodietéticas, com recomendação para uma avaliação nutricional para elaboração de um plano alimentar, em conjunto com um plano de exercício físico, ambos adaptados às necessidades e gostos do utente. Estudos, como o *Diabetes Prevention Program*, demonstraram que uma perda de 7% do peso inicial e o cumprimento de 150 min/semana de exercício físico de intensidade moderada podem levar a uma redução de 58% do risco de desenvolver DM2 ao fim de 3 anos. (29, 30)

Nos indivíduos com elevado risco, algumas investigações demonstraram benefício em associar o uso de metformina às estratégias modificadoras do estilo de vida supramencionadas. (29, 30) Este fármaco foi o que demonstrou maior segurança e eficácia na prevenção de DM2. De acordo com este estudo, consideram-se em elevado risco as pessoas que apresentem um PAb > 88cm ou >102cm para o sexo feminino e masculino, respetivamente, e/ou uma glicemia em jejum ≥ 110 mg/dL e <126 mg/dL.

Adicionalmente, recomenda-se a pesquisa de outros fatores de risco cardiovasculares, como hipertensão arterial, dislipidemia ou consumo de tabaco, pois estão frequentemente presentes nestes indivíduos e aumentam o risco de doença cardiovascular, sendo, por isso, fundamental a sua correção. (29)

A prevalência da DM2 tem aumentado não só na sua generalidade, como também em indivíduos cada vez mais jovens, existindo ainda muitos doentes subdiagnosticados. Como tal, propõe-se que, da mesma forma que devem ser implementadas medidas nos indivíduos em risco, é essencial que haja uma educação para a saúde da população em geral, de modo a que sejam adotados estilos de vida mais saudáveis. Esta formação pode surgir tanto nas escolas como nas consultas de rotina em Medicina Geral e Familiar.

O presente estudo apresenta como limitações o reduzido número de participantes, bem como o facto de a amostra ser constituída apenas por doentes de uma só unidade de prestação de cuidados de saúde em Medicina Geral e Familiar, a USF Topázio. Como tal, a amostra populacional do estudo não foi representativa de toda a região centro ou mesmo do país inteiro, pelo que seria pertinente a realização de uma investigação mais abrangente da nossa população. Acrescente-se ainda que não foram tidos em consideração os níveis socioeconómicos e educacionais dos participantes. Estes fatores influenciam o estilo de vida das pessoas, estando demonstrado que indivíduos com estes indicadores em níveis mais baixos estão associados, geralmente, a estilos de vida menos saudáveis e a uma maior probabilidade de desenvolver DM2. (31) Como última limitação desta investigação, refere-se o tipo de estudo realizado, um estudo observacional caso-controlo. Este tipo de estudo caracteriza-se pela observação de determinada exposição relativamente ao desenvolvimento de certa condição, não sendo a exposição determinada pelo investigador, nem sendo possível uma randomização dos sujeitos relativamente a esta exposição.

Em contrapartida, esta investigação demonstrou, como benefícios e oportunidades, a importância de encontrar parâmetros que nos permitam calcular uma probabilidade plausível de um utente vir a desenvolver DM2, uma patologia crónica de elevada prevalência e com elevado impacto na saúde global dos doentes. Este estudo demonstrou a relevância que certos critérios podem ter na avaliação da saúde de um utente e que podem ser medidos nas consultas de rotina em Medicina Geral e Familiar ou em análises clínicas com baixo custo, permitindo, assim, identificar pessoas em risco para esta patologia. Ademais, revelou ser um estudo muito proveitoso, no sentido em que se percebeu que existe um período temporal substancial até ao desenvolvimento da diabetes mellitus tipo 2 e suas complicações, durante o qual é possível intervir, existindo já estratégias preventivas bastante eficazes. (29)

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, Professor Doutor Luiz Miguel Santiago, por me ter proporcionado a realização deste trabalho, depositando em mim a sua confiança para a elaboração do mesmo. Obrigada pela orientação exemplar, com uma revisão crítica e palavras de incentivo, bem como pela disponibilidade e colaboração totais.

Agradeço ao meu coorientador, Doutor João Pestana, pela ajuda incansável na realização deste trabalho, com todo o seu empenho e cooperação.

Agradeço a toda a minha família, em especial, à minha irmã, mãe, pai, avôs e avós, que estão presentes em todos os momentos da minha vida e são o meu porto de abrigo incondicional. Obrigada por me incentivarem a seguir sempre os meus sonhos e objetivos e por me apoiarem em todas as decisões da minha vida. Obrigada por acreditarem em mim e me mostrarem todos os dias que sou capaz.

Agradeço a todos os meus amigos, que viveram comigo todos os bons e menos bons momentos desta etapa tão importante da minha vida, que estiveram sempre do meu lado a criar excelentes memórias e que nunca me deixaram sozinha ao longo destes anos todos.

A todos os mencionados, o meu mais sincero obrigada.

Referências bibliográficas

1. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17).
2. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet.* 2005;365(9467):1333-46.
3. Laakso M. Biomarkers for type 2 diabetes. *Mol Metab.* 2019;27s(Suppl):S139-s46.
4. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(5):361-9.
5. Lyssenko V, Bianchi C, Del Prato S. Personalized Therapy by Phenotype and Genotype. *Diabetes Care.* 2016;39 Suppl 2:S127-36.
6. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int J Med Sci.* 2014;11(11):1185-200.
7. Kolb H, Martin S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC Med.* 2017;15(1):131.
8. Direção-Geral da Saúde. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. 2011. p. 1–13.
9. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021;44:S15-S33.
10. Tripathi BK, Srivastava AK. Diabetes mellitus: complications and therapeutics. *Med Sci Monit.* 2006;12(7):Ra130-47.
11. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet.* 2017;389(10085):2239-51.
12. Zhao Y, Jiang ZS, Guo CS. New hope for type 2 diabetics: Targeting insulin resistance through the immune modulation of stem cells. *Autoimmunity Reviews.* 2011;11(2):137-42.
13. Eckel N, Mühlenbruch K, Meidtner K, Boeing H, Stefan N, Schulze MB. Characterization of metabolically unhealthy normal-weight individuals: Risk factors and their associations with type 2 diabetes. *Metabolism.* 2015;64(8):862-71.
14. Vazquez G, Duval S, Jacobs DR, Jr., Silventoinen K. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. *Epidemiol Rev.* 2007;29:115-28.
15. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet.* 2012;379(9833):2279-90.
16. Khan RMM, Chua ZJY, Tan JC, Yang Y, Liao Z, Zhao Y. From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(9).

17. Harris EH. Elevated Liver Function Tests in Type 2 Diabetes. *Clinical Diabetes*. 2005;23(3):115-9.
18. De Silva NMG, Borges MC, Hingorani AD, Engmann J, Shah T, Zhang X, et al. Liver Function and Risk of Type 2 Diabetes: Bidirectional Mendelian Randomization Study. *Diabetes*. 2019;68(8):1681-91.
19. Hazlehurst JM, Woods C, Marjot T, Cobbold JF, Tomlinson JW. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Metabolism*. 2016;65(8):1096-108.
20. Lallukka S, Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of type 2 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30(3):385-95.
21. Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2010;42(7):503-8.
22. Urbina EM, Khoury PR, McCoy CE, Dolan LM, Daniels SR, Kimball TR. Triglyceride to HDL-C ratio and increased arterial stiffness in children, adolescents, and young adults. *Pediatrics*. 2013;131(4):e1082-90.
23. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*. 2016;387(10027):1513-30.
24. Safari S, Abdoli M, Amini M, Aminorroaya A, Feizi A. A 16-year prospective cohort study to evaluate effects of long-term fluctuations in obesity indices of prediabetics on the incidence of future diabetes. *Sci Rep*. 2021;11(1):11635.
25. Duclos M. Osteoarthritis, obesity and type 2 diabetes: The weight of waist circumference. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016;59(3):157-60.
26. Hajian-Tilaki K, Heidari B. Is waist circumference a better predictor of diabetes than body mass index or waist-to-height ratio in Iranian adults? *Int J Prev Med*. 2015;6:5.
27. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2012;13(3):275-86.
28. Valaiyapathi B, Gower B, Ashraf AP. Pathophysiology of Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. *Curr Diabetes Rev*. 2020;16(3):220-9.
29. American Diabetes Association. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes - 2021. *Diabetes Care*. 2021;44(S34–S39).
30. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.
31. Bjerregaard LG, Damborg ML, Osler M, Sørensen TIA, Baker JL. Body mass index and height in relation to type 2 diabetes by levels of intelligence and education in a large cohort of Danish men. *Eur J Epidemiol*. 2020;35(12):1167-75.

