



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

FRANCISCA DELFIM BANDEIRA PINTO

**DIABETES MELLITUS TIPO 2: CONTRIBUTOS PARA A IDENTIFICAÇÃO DE
COMPLICAÇÕES FUTURAS. ESTUDO DE CASO-CONTROLO MULTICÊNTRICO.**

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA GERAL E FAMILIAR

Trabalho realizado sob a orientação de:

INÊS ROSENDO
BÁRBARA OLIVEIROS

FEVEREIRO/2021

DIABETES *MELLITUS* TIPO 2: CONTRIBUTOS PARA A IDENTIFICAÇÃO DE COMPLICAÇÕES FUTURAS. ESTUDO DE CASO-CONTROLO MULTICÊNTRICO.

Artigo científico original

Francisca Delfim Bandeira Pinto,¹ Inês Rosendo,¹⁻² Beatriz Henriques Antunes,³ Mónica Mota,⁴ Paula Neves,⁴ Pedro Joel Vasconcelos,⁴ Salomé Costa e Silva,⁵ Sofia Cardoso de Oliveira,⁵ Susana Martins,⁶ Bárbara Oliveiros.^{1,7-8}

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

²USF Coimbra Centro, Coimbra, Portugal

³UCSP Vouzela, Viseu, Portugal

⁴UCSP São Pedro do Sul, Viseu, Portugal

⁵USF Pulsar, Coimbra, Portugal

⁶USF Penela, Coimbra, Portugal

⁷Laboratório de Bioestatística e Informática Médica, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

⁸Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Contacto: franciscadelfim@gmail.com

Trabalho final do 6.º ano médico com vista à atribuição do grau de Mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina.

Fevereiro de 2021

ÍNDICE

SIGLAS E ABREVIATURAS	6
RESUMO	7
ABSTRACT	9
INTRODUÇÃO	11
MATERIAL E MÉTODOS	13
Desenho do estudo	13
Seleção de participantes	13
Recolha de dados.....	13
Análise de dados	14
RESULTADOS	15
Caracterização da amostra	15
Análise de resultados	15
DISCUSSÃO	19
Limitações do estudo.....	21
Sugestões.....	21
CONCLUSÃO.....	22
REFERÊNCIAS	23
ANEXOS.....	26

SIGLAS E ABREVIATURAS

ARS – Administração Regional de Saúde

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CSP – Cuidados de Saúde Primários

DCV – Doença Cardiovascular

DM2 – Diabetes *mellitus* tipo 2

EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio

HbA_{1c} – Hemoglobina Glicada

HOMA2-B – Homeostatic Model Assessment 2 - beta-cell function

HOMA2-IR – Homeostatic Model Assessment 2 - insulin resistance

IECA – Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina

IMC – Índice de Massa Corporal

IR – Insuficiência Renal

RD – Retinopatia Diabética

TFG – Taxa de Filtração Glomerular

UCSP – Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados

USF – Unidade de Saúde Familiar

RESUMO

Introdução: A diabetes *mellitus* é um problema de saúde pública a nível global cuja incidência e prevalência aumenta de ano para ano. Elaborou-se este estudo na senda da descoberta de características antropométricas e laboratoriais mensuráveis em consulta de cuidados de saúde primários (CSP) que possam antever o desenvolvimento das complicações macro e microvasculares características da diabetes *mellitus* do tipo 2 (DM2), causadoras de importante morbimortalidade.

Métodos: O estudo consiste num caso-controlo multicêntrico, onde se procedeu à consulta dos ficheiros de doentes com DM2, diagnosticados há mais de 10 anos, na plataforma SClínico® de várias Unidades de Saúde Familiar (USF) e Unidades de Cuidados de Saúde Personalizados (UCSP) pertencentes à Administração Regional de Saúde (ARS) do Centro. Consultaram-se registos de variáveis antropométricas, laboratoriais e complicações. A análise estatística foi realizada usando o teste de *Wilcoxon* para comparar os dois momentos de avaliação (2016 e 2021), o teste binomial para avaliar a proporção de valores que se alteraram e comparar as alterações nos dois sentidos e, por fim, regressão logística com o objetivo de identificar preditores de desenvolvimento de cada uma das complicações.

Resultados: Identificaram-se possíveis preditores de desenvolvimento de complicações à distância de 5 anos: a hemoglobina glicada (HbA_{1c}) tanto para a doença cardiovascular (DCV) (*odds ratio*=2,134, $p=0,051$) como para a insuficiência renal (IR) (*odds ratio*=2,854, $p=0,021$) e necessidade de tratamento com insulina (*odds ratio*=6,988, $p=0,006$); a toma de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) para a IR (*odds ratio*=5,755, $p=0,038$); a taxa de filtração glomerular (TFG) para a retinopatia diabética (RD) (*odds ratio*=1,094, $p=0,057$) e o colesterol total para a necessidade de iniciar terapêutica insulínica (*odds ratio*=0,936, $p=0,040$).

Discussão: A atual investigação encontrou possíveis associações entre os valores de HbA_{1c} e o desenvolvimento de DCV, IR e a necessidade de iniciar terapêutica insulínica, o que confirma que um correto controlo metabólico é essencial para evitar o aparecimento destas complicações. Também a toma de IECA mostrou ser preditor para o desenvolvimento de IR o que contraria o efeito nefroprotetor esperado, contudo, temos de ter em conta que estes indivíduos já poderiam estar a evoluir para IR aquando do início da terapêutica. A TFG mostrou estar associada ao desenvolvimento de RD, devendo, por isso, ser um parâmetro importante a monitorizar. Por fim, o

colesterol total mostrou ser preditor para a necessidade de iniciar terapêutica insulínica, o que deverá ser objeto de estudos posteriores. As limitações do estudo prenderam-se essencialmente com a recolha dos dados: a subjetividade inter-observador e a ausência de registos e codificação de variáveis na plataforma SClínico®.

Conclusão: O estudo permitiu concluir que as variáveis HbA_{1c}, TFG, colesterol total e toma de IECA são possíveis preditores no desenvolvimento das complicações em estudo. Deste modo, a monitorização destas variáveis em consultas de CSP é imperativa e o seu controlo capaz de prevenir o aparecimento de complicações relacionadas com a DM2.

Palavras-chave: Diabetes *mellitus* tipo 2; Doença Cardiovascular; Insuficiência Renal; Retinopatia Diabética; Insulina;

ABSTRACT

Introduction: Diabetes *mellitus* is a global public health problem whose incidence and prevalence increases year by year. This study was conducted to find anthropometric and laboratory characteristics that can be measured in the primary health care consultation, which may predict the development of the macro and microvascular complications characteristic of type 2 diabetes mellitus (T2DM), causing significant morbidity and mortality.

Methods: The study consists of a multicenter case-control, where we consulted the files of patients with T2DM, diagnosed more than 10 years ago, in the SClínico® platform of several Family Health Units and Personalized Health Care Units belonging to Regional Health Administration of the Center. Records of anthropometric, laboratory and complications variables were consulted. Statistical analysis was performed using the Wilcoxon test to compare the two moments of assessment (2016 and 2021), the binomial test to assess the proportion of values that changed and compare changes in both directions, and, finally, logistic regression with the purpose of identifying predictors of the development of each complication.

Results: Possible predictors of development of complications at 5 years were identified: the glycated haemoglobin (HbA_{1c}) for both cardiovascular disease (CVD) (odds ratio=2,134, p=0,051) and renal failure (RF) (odds ratio=2,854, p=0,021) and need for insulin therapy (odds ratio=6,988, p=0,006), taking ACE inhibitors (ACEI) for RF (odds ratio=5.755, p=0.038), glomerular filtration rate (GFR) for diabetic retinopathy (DR) (odds ratio=1,094, p=0,057) and total cholesterol for the need to start insulin therapy (odds ratio=0,936, p=0,040).

Discussion: The current investigation found possible associations between HbA_{1c} values and the development of CVD, RF and the need to initiate insulin therapy, confirming that a correct metabolic control is essential to prevent the onset of these complications. Taking ACEI also proved to be a predictor for the development of RF, which contradicts the expected nephroprotective effect, however, we must take into account that these individuals could already be progressing to RF at the beginning of therapy. The GFR has been shown to be associated with the development of DR, and should therefore be an important parameter to monitor. Finally, total cholesterol proved to be a predictor for the need to start insulin therapy, which should be the subject of further studies. The limitations of the study were mainly related to data collection: the

inter-observer subjectivity and the lack of records and codification of variables in the SClínico® platform.

Conclusion: The study concluded that HbA_{1c}, GFR, total cholesterol and ACEI use are possible predictors for the development of the complications under study. Thus, the monitoring of these variables in primary health care consultations is imperative and their control can prevent the onset of T2DM-related complications.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus; Cardiovascular Disease; Renal Failure; Diabetic Retinopathy; Insulin;

INTRODUÇÃO

Atualmente, quase quinhentos milhões de pessoas vive com diabetes *mellitus*, revelando-se a doença um importante problema de saúde pública a nível mundial.¹ A sua incidência e prevalência têm vindo a aumentar à escala global, não sendo Portugal exceção: de acordo com dados de 2018, mais de um milhão de portugueses entre os 20 e os 79 anos tem diabetes, sendo mais afetados os indivíduos do sexo masculino e aumentando a prevalência com a idade.² Em 2019, previa-se que 4,2 milhões de adultos no mundo entre os 20 e os 79 anos morressem nesse ano da doença ou de complicações relacionadas com a mesma, o que equivale a uma morte a cada 8 segundos.¹ É importante ressaltar que quase metade (46,2%) das mortes associadas à diabetes ocorrem no seio da população ativa e, contrariamente à prevalência da doença, a mortalidade é superior no sexo feminino.¹ Para além dos custos diretos, a invalidez por doença e a morte prematura também provocam custos indiretos que têm impacto económico no seio das nações.¹

A DM2 é responsável por 90% dos casos de diabetes a nível mundial, sendo, por isso, o seu tipo mais comum. Nesta doença, a hiperglicemia resulta da incapacidade de resposta à insulina por parte das células do organismo, levando a um estado de insulinoresistência.¹ A persistência dos elevados níveis de glicose no sangue, mesmo que abaixo do limiar de diagnóstico, resulta em lesões multiorgânicas. As complicações associadas à doença podem ser macro e/ou microvasculares. As complicações macrovasculares incluem a DCV e a doença arterial periférica, que são as principais responsáveis pela morbilidade e mortalidade nas pessoas com diabetes. Cerca de 33% dos internamentos por enfarte agudo do miocárdio (EAM) e 30% dos internamentos por acidente vascular cerebral (AVC) são em pessoas com diabetes.² É de realçar que a letalidade nas pessoas com EAM e diabetes é superior aos valores globais de letalidade de EAM, ao contrário do que acontece no AVC.² Isto aviva a necessidade de reforçar a prevenção da doença aterosclerótica macrovascular. As complicações microvasculares incluem a nefropatia, a retinopatia e a neuropatia, que são as principais causas de IR, cegueira e amputação dos membros inferiores, respetivamente. Apesar de as pessoas com DM2 não serem dependentes de insulina exógena, podem vir a necessitar da sua administração para controlo da hiperglicemia caso as alterações do estilo de vida associadas aos agentes não insulínicos não se revelem suficientes. Esta decisão será tomada em conjunto com o doente e de acordo com a sua motivação, o grau de controlo da doença, as reservas estimadas de insulina, as complicações multiorgânicas, a idade, o estado geral, o risco de hipoglicémias e o custo da terapêutica.³

A DM2 é cada vez mais considerada uma doença heterogénea e multifatorial, dado que a hiperglicemia característica pode dever-se a múltiplos processos etiológicos complexos que variam de indivíduo para indivíduo. Estes processos vão influenciar as características clínicas, a progressão da doença, a resposta ao tratamento e o desenvolvimento de complicações. A identificação de diferentes subtipos de DM2 com diferentes perfis de risco e etiologias no momento do diagnóstico irá permitir a realização de uma medicina mais personalizada, com focalização dos recursos nos doentes mais propensos a desenvolver determinada complicação da doença.⁴⁻⁵ Ahlqvist *et al.* agruparam a população diabética da coorte *All New Diabetics in Scania* em cinco *clusters* – *Severe Autoimmune Diabetes*, *Severe Insulin-Deficient Diabetes*, *Severe Insulin-Resistant Diabetes*, *Mild Obesity-related Diabetes*, *Mild Age-Related Diabetes* – com base em seis parâmetros clínicos: idade de diagnóstico, Índice de Massa Corporal (IMC), presença de anticorpos antidescarboxilase do ácido glutâmico, HbA_{1c} e no modelo de avaliação da homeostase que quantifica a resistência à insulina (HOMA2-IR) e a função das células beta pancreáticas (HOMA2-B). Esta divisão dos doentes em *clusters* assume particular relevância ao ajudar a identificar, no momento do diagnóstico, doentes com risco elevado de virem a desenvolver complicações específicas. Importa salientar, contudo, que estes parâmetros clínicos não são facilmente mensuráveis para a realidade do nosso país.

Sendo a DM2 uma doença tão abrangente e heterogénea, é natural que o tipo de complicações e o momento em que estas surgem varie de doente para doente, como sucede quanto à necessidade de insulino-terapia. Com este estudo pretende-se perceber se existem diferenças entre características antropométricas e laboratoriais avaliadas em pessoas com DM2 em consultas de CSP que permitam prever eventuais complicações e a necessidade ou não de insulino-terapia nos 5 anos seguintes, tendo em conta também a toma dos principais fármacos que poderiam influenciar estas variáveis. O propósito final desta investigação é antever eventuais complicações de natureza similar, de modo a detetar e atuar precocemente sobre os doentes que apresentem características semelhantes às estudadas, contribuindo para perceber melhor os diferentes fenótipos da DM2 que sejam possíveis de identificar na prática clínica.

MATERIAL E MÉTODOS

Desenho do estudo

O estudo consiste num caso-controlo multicêntrico, onde se procedeu à consulta dos ficheiros eletrónicos de doentes na plataforma SClínico[®]. Estes doentes foram previamente selecionados por apresentarem as características necessárias para participar no estudo. A colheita foi feita nas USF Pulsar, Coimbra Centro e Penela e nas UCSP de São Pedro do Sul e Vouzela, entre 10 de agosto e 29 de outubro de 2021.

Seleção de participantes

O critério de inclusão foi o diagnóstico de DM2 há pelo menos 10 anos, conforme registo codificado no programa informático SClínico[®].

Recolha de dados

Foi fornecida pelo departamento de informática da ARS do Centro a lista dos doentes com DM2 com diagnóstico codificado até dezembro de 2011 das USF Pulsar, Coimbra Centro, Penela e das UCSP de São Pedro do Sul e Vouzela. Essas listas foram distribuídas pelos colaboradores das várias unidades que consultaram os processos clínicos dos doentes através da plataforma SClínico[®] e colheram os seguintes dados: sexo, idade atual, idade de diagnóstico de DM2, escolaridade, peso, altura, perímetro abdominal, TFG (estimada pela plataforma SClínico[®] através da equação de *Cockcroft-Gault*), valores de creatinina, glicémia, HbA_{1c}, colesterol total, LDL e HDL, triglicérides e microalbuminúria em 2016 e 2021. Foi também registada a presença ou não de complicações como DCV, IR, RD e a necessidade de terapêutica com insulina, assim como a restante medicação para a DM2 e para a hipertensão, por classes farmacológicas, bem como a toma ou não de medicação hipolipemiante e antiagregante nos mesmos anos, registadas como codificação, transcrição, prescrição ou em texto livre nos processos clínicos eletrónicos.

O estudo foi submetido à Comissão de Ética da ARS Centro (ver Anexo I).

Análise de dados

A análise estatística foi realizada no software SPSS, versão 27 e avaliada ao nível de significância de 5%.

Após verificação de ausência de distribuição normal através do teste de *Shapiro-Wilk*, as variáveis quantitativas foram descritas através da mediana e quartis (percentis 25, 50 e 75) e aplicaram-se testes não paramétricos para amostras emparelhadas (teste de *Wilcoxon*) para comparar os dois momentos de avaliação. As variáveis qualitativas foram comparadas através do teste de binomial para avaliar a proporção de valores que se alteraram relativamente aos que se mantêm e também para comparar as alterações nos dois sentidos, usando a aproximação da distribuição binomial à normal.

Para cada uma das complicações estudadas aplicou-se regressão logística usando o método *Forward Stepwise* no sentido de identificar preditores (em 2016) de desenvolvimento de cada uma das complicações (em 2021).

RESULTADOS

Caracterização da amostra

A amostra era constituída por 288 indivíduos com idade compreendida entre os 47 e os 95 anos (média de idades $74,26 \pm 9,98$ anos) com idade de diagnóstico que variou entre os 34 e os 83 anos (média $59,89 \pm 9,93$ anos).

Dos 288 indivíduos da amostra, 172 (59,7%) eram do sexo masculino. Relativamente à escolaridade, 104 (36,1%) doentes tinham habilitações literárias até à 4ª classe, 24 (8,3%) doentes estudaram até ao 9º ano, 9 (3,1%) doentes possuíam habilitações até ao 12º ano e 17 (5,9%) ingressaram no ensino superior. Não foi possível apurar as habilitações literárias de 134 indivíduos (46,5%).

Análise de resultados

Inicialmente, as variáveis em estudo foram avaliadas com base na sua evolução temporal (2016 e 2021), sendo o número de indivíduos que apresenta informação concomitantemente para ambos os momentos de avaliação representado como *n*.

Relativamente às variáveis quantitativas, houve uma diferença estatisticamente significativa nos valores de IMC, TFG, HbA_{1c} e colesterol total, LDL e HDL (ver tabela 1).

Não foi possível encontrar uma diferença estatisticamente significativa nos valores de perímetro abdominal, verificando-se um aumento durante o tempo de estudo, na creatinina e na microalbuminúria, que mantiveram as suas medianas, e na glicémia e nos triglicérideos cujos valores diminuíram no período estudado (ver tabela 1).

Tabela 1 - Comparação entre variáveis quantitativas ao longo do tempo de estudo (2016-2021)

	n	Mediana [Q1; Q3] (há 5 anos)	Mediana [Q1; Q3] (atualmente)	p
IMC	262	28,82 [26,23;31,88]	28,27 [25,63;31,27]	< 0,001
Perímetro abdominal	246	100,50 [95,00;108,00]	101,00 [95,00;110,00]	0,277
TFG	220	77,40 [61,65;100,90]	71,20 [51,00;96,60]	< 0,001
Creatinina	257	0,88 [0,74;1,03]	0,88 [0,71;1,11]	0,100

Glicemia	223	133,00[111,75;161,00]	131,00 [110,00;160,50]	0,434
HbA_{1c}	280	6,50 [6,00;7,00]	6,60 [6,20;7,20]	< 0,001
Colesterol total	251	178,50[156,00;202,50]	155,00 [135,00;178,50]	< 0,001
Colesterol LDL	242	97,60 [78,95;121,40]	76,00[63,90;97,70]	< 0,001
Colesterol HDL	250	50,00 [42,75;60,00]	47,00 [40,00;56,00]	< 0,001
Triglicerídeos	251	128,00 [91,00;171,25]	122,50[88,00;171,00]	0,282
Microalbuminúria	211	10,00 [5,00;28,80]	10,00 [5,00;33,50]	0,310

Em relação às variáveis qualitativas, relativas aos *outcomes* estudados, para a DCV, IR, RD e necessidade iniciar terapêutica insulínica, verificou-se um aumento da prevalência destas complicações, obtendo-se, para todas, uma diferença estatisticamente significativa (ver tabela 2).

Tabela 2 – Comparação entre variáveis qualitativas ao longo do tempo de estudo (2016-2021)

	Há 5 anos	Atualmente			Total	Mantêm	Pioram	Total
		Não	Sim	Total				
DCV	Não	165 (83,33%)	33 (16,67%)	198	250 (88,34%)	33 (11,66%)	283	
	Sim	0 (0%)	85 (100%)	85			p < 0,001	
IR	Não	156 (80%)	39 (20%)	195	229 (85,45%)	39 (14,55%)	268	
	Sim	0 (0%)	73 (100%)	73			p < 0,001	
RD	Não	264 (97,06%)	8 (2,94%)	272	276 (97,18%)	8 (2,82%)	284	
	Sim	0 (0%)	12 (100%)	12			p < 0,001	
Insulina	Não	242 (93,08%)	18 (6,92%)	260	264 (93,29%)	19 (6,71%)	283	
	Sim	1 (4,35%)	22 (95,65%)	23			p < 0,001	

Em seguida, fez-se uma análise multivariada com as variáveis quantitativas e variáveis qualitativas com o objetivo de perceber se existia alguma associação entre parâmetros laboratoriais e antropométricos avaliados e o desenvolvimento de complicações no futuro, considerando também a toma de fármacos (que está descrita no anexo II – tabela suplementar 1). Com isto, pretendeu-se identificar possíveis preditores de desenvolvimento de complicações à distância de 5 anos, tendo sido

avaliadas as complicações DCV, IR, RD e a necessidade de terapêutica com insulina. Para tal, e para cada uma das possíveis complicações, considerou-se o subgrupo de doentes com DM2 que em 2016 não possuíam essa mesma complicação e que em 2021 a tinham, ficando assim a amostra reduzida a 80 indivíduos para o estudo da DCV, 69 indivíduos para o estudo da IR, 112 indivíduos para o estudo da RD e 156 indivíduos para o estudo da necessidade de terapêutica insulínica.

Relativamente ao desenvolvimento de DCV, avaliando as várias variáveis em 2016 e o diagnóstico de DCV em 2021, encontraram-se associações com a idade, o sexo e a HbA_{1c} (ver tabela 3). Foram analisados 80 casos, 17 dos quais com DCV diagnosticada em 2021. O conjunto destas variáveis explica 37,6% da variabilidade encontrada para a probabilidade de desenvolver DCV até 5 anos depois (R^2 de *Nagelkerke*: 0,376).

Tabela 3 - Associação entre variáveis idade, sexo e valor de HbA_{1c} em 2016 e o diagnóstico de DCV em 2021

DCV	Odds ratio	p	Intervalo de confiança (95%)
Idade	1,165	0,001	[1,061; 1,279]
Sexo masculino	3,947	0,063	[0,927; 16,815]
HbA _{1c}	2,134	0,051	[0,998; 4,565]

Quanto ao desenvolvimento de IR, associando os valores das variáveis medidos em 2016 e o diagnóstico de IR em 2021, encontrou-se uma associação com a idade, o sexo, o valor da HbA_{1c} e a toma de IECA (ver tabela 4), sendo que estes explicam 52,8% da variabilidade existente na probabilidade de vir a desenvolver IR até 5 anos depois (R^2 de *Nagelkerke*: 0,528). Foram analisados 69 casos, 15 dos quais com IR diagnosticada em 2021.

Tabela 4 - Associação entre as variáveis idade, sexo, HbA_{1c} e toma de IECA em 2016 e o diagnóstico de IR em 2021

IR	Odds ratio	p	Intervalo de confiança (95%)
Idade	1,202	0,001	[1,076; 1,342]
Sexo masculino	4,747	0,052	[0,985; 22,880]
HbA _{1c}	2,854	0,021	[1,171; 6,955]
IECA	5,755	0,038	[1,098; 30,181]

No que toca ao desenvolvimento de RD, a associação das diferentes variáveis medidas em 2016 e o desenvolvimento de complicações em 2021, mostrou uma relação com a idade, o sexo e a TFG (ver tabela 5). Dos 112 indivíduos avaliados, 3 desenvolveram RD, sendo que os valores mensurados explicam 23,6% da variabilidade existente na probabilidade de vir a desenvolver RD até 5 anos depois (R^2 de Nagelkerke: 0,236).

Tabela 5 - Associação entre as variáveis idade, sexo e TFG em 2016 e o diagnóstico de RD em 2021

RD	Odds ratio	p	Intervalo de confiança (95%)
Idade	1,262	0,106	[0,952; 1,673]
Sexo masculino	0,311	0,385	[0,022; 4,336]
TFG	1,094	0,057	[0,997; 1,200]

Quanto à análise dos parâmetros de 2016 e a necessidade de iniciar terapêutica insulínica em 2021, encontrou-se uma associação com a idade, o sexo, a HbA_{1c} e o colesterol total (ver tabela 6). Dos 156 indivíduos avaliados, 5 iniciaram a terapêutica com insulina, sendo que os valores mensurados explicam 37,1% da variabilidade existente na probabilidade de vir a necessitar de insulina até 5 anos depois (R^2 de Nagelkerke: 0,371).

Tabela 6 - Associação entre variáveis idade, sexo, HbA_{1c} e colesterol total em 2016 e a necessidade de insulino terapia em 2021

Insulina	Odds ratio	p	Intervalo de confiança (95%)
Idade	1,038	0,466	[0,939; 1,147]
Sexo masculino	0,178	0,154	[0,017; 1,913]
HbA _{1c}	6,988	0,006	[1,749; 27,924]
Colesterol total	0,936	0,040	[0,879; 0,997]

DISCUSSÃO

A presente investigação teve como essencial propósito a identificação das principais complicações desenvolvidas pelos doentes com DM2 a partir de indicadores medidos habitualmente em consulta, esperando que os resultados as permitam prever e prevenir precocemente, alterando o natural decurso da doença.

Em relação ao desenvolvimento de DCV, pudemos concluir que após pelo menos 5 anos de doença (2011-2016), 33 indivíduos desenvolveram DCV nos 5 anos subsequentes (2016-2021). A prevalência de DCV obtida no estudo foi de 41,7%, valor esse que é ligeiramente superior ao da prevalência obtida em estudos recentes (34,8%).⁶ Concomitantemente, os valores de HbA_{1c} também sofreram um ligeiro aumento de 6,5% para 6,6%, tal como é descrito como sendo o esperado durante a vida de doença de uma pessoa com DM2.⁷ O *odds ratio* da HbA_{1c} para o desenvolvimento de DCV foi de 2,134 ($p=0,051$), o que significa que há um risco duas vezes maior de desenvolver DCV por cada aumento de 1% da HbA_{1c}. O facto de não termos encontrado um valor estatisticamente significativo pode corroborar novas tendências que apontam para que a HbA_{1c} possa não ser o melhor marcador de controlo metabólico.⁸ Além disso, há outros fatores de risco cardiovascular associados às pessoas com DM2, e tem sido questionada a validade da HbA_{1c} como marcador direto e único da DCV.⁹ Da mesma forma, o avanço da idade também mostrou estar associado ao desenvolvimento de DCV (*odds ratio*=1,165; $p=0,001$), como já é conhecido.¹⁰ De qualquer forma, a idade e o sexo foram colocados na análise multivariada para perceber a influência da HbA_{1c} independentemente destes.

Encontrámos 39 indivíduos que desenvolveram IR durante o período estudado, tendo sido a complicação mais prevalente entre 2016 e 2021. No presente estudo, obtivemos uma prevalência de 41,8%, um valor acima do encontrado no Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes de 2019 (que nos mostra uma prevalência da diabetes em pessoas com insuficiência renal crónica de 27,8% no ano de 2018),¹¹ mas dentro do intervalo de prevalência mundial (entre 10 e 67%).¹ As complicações microvasculares da DM2 têm mecanismos fisiopatológicos comuns, sendo a hiperglicemia crónica o *trigger* que desencadeia todas as alterações metabólicas e hemodinâmicas que levam ao seu desenvolvimento.¹² O *odds ratio* da HbA_{1c} no desenvolvimento de IR, foi de 2,854 ($p=0,021$), o que significa que há um risco quase três vezes superior de desenvolver IR por cada aumento de 1% da HbA_{1c}. Deste modo, conseguimos mostrar que o mau controlo metabólico é preditor para o desenvolvimento de IR na DM2, independentemente do sexo e da idade. Além disso, o avanço da idade também mostrou estar associado ao desenvolvimento de IR (*odds*

ratio=1,202; $p=0,001$), como já é conhecido.¹³ O *odds ratio* da toma de IECA para o desenvolvimento de IR, foi de 5,755 ($p=0,038$), o que mostra que há um risco quase seis vezes maior de desenvolver IR em quem toma IECA. É de ressaltar que à partida esperaríamos um efeito nefroprotetor por parte dos IECA,¹⁴ contudo, podemos tentar explicar este resultado com base no facto de as pessoas já sujeitas a terapêutica com inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, estarem já possivelmente a evoluir para IR, sendo a presença de microalbuminúria a possível causa para essa terapêutica, havendo já estudos que o sugerem.¹⁵

Durante o tempo de estudo, 8 indivíduos desenvolveram RD, obtendo-se uma prevalência de 7,0%, valor esse que é inferior ao encontrado no estudo português RETINODIAB, que obteve uma prevalência de 16,3%,¹⁶ e do da prevalência global de 35%.¹ Esta diferença pode dever-se a problemas existentes no rastreio desta patologia a nível dos CSP na região centro: seja por não estar organizado e por isso não ser realizado sistematicamente ou por falta de codificação no SClínico®. Pode ainda estar relacionado com o tempo de estudo, uma vez que esta complicação, na DM2, só se começa a desenvolver geralmente após os primeiros 10 anos de doença.¹⁷ O *odds ratio* da TFG para o desenvolvimento de RD foi de 1,094 ($p=0,057$) e mesmo não encontrando um valor estatisticamente significativo, a sua proximidade a $p<0,05$ mostrou que haverá algum efeito desta no desenvolvimento de RD, independentemente da idade e do sexo. Outros estudos recentes também mostraram que a diminuição da TFG foi independentemente associada ao aumento da RD devendo, por isso, ser monitorizada em indivíduos com DM2.¹⁸

Relativamente ao início da terapêutica com insulina, 18 indivíduos iniciaram tratamento entre 2016 e 2021. O *odds ratio* da HbA_{1c} na necessidade de iniciar terapêutica insulínica, foi de 6,988 ($p=0,006$), o que denota que há um risco sete vezes superior de vir a necessitar de terapêutica insulínica nos 5 anos subsequentes por cada aumento de 1% da HbA_{1c}, independentemente da idade e do sexo. Desta forma, conseguimos mostrar que o mau controlo metabólico é preditor para a necessidade de terapêutica com insulina na DM2 a 5 anos. O *odds ratio* do colesterol total na necessidade de iniciar tratamento com insulina, foi de 0,936 ($p=0,040$), o que nos indica que poderá ser um fator protetor na necessidade de terapêutica insulínica nos 5 anos subsequentes. Poderá, contudo, ter ocorrido um viés entre a necessidade de iniciar *versus* iniciar efetivamente terapêutica insulínica, o que poderá estar a sinalizar as pessoas que são resistentes ao início do tratamento por outros motivos. Apesar de novas evidências terem mostrado que as estatinas têm um efeito diabetogénico,¹⁹ seria importante aprofundar o estudo desta relação entre o metabolismo do colesterol e o metabolismo glicídico.

Limitações do estudo

O presente estudo apresenta algumas limitações que se prendem sobretudo com os dados e a sua recolha. A colheita foi feita por vários colaboradores, pelo que poderá existir uma subjetividade inter-observador que é difícil de eliminar. A ausência de dados na plataforma SClinico® no ano de 2016 levou à exclusão de muitos indivíduos uma vez que não conseguiríamos ter uma avaliação da sua evolução temporal. A eventual não codificação e registo de alguns dos problemas como a RD, que não tem um rastreio organizado na região centro, também poderá ter levado a um subdiagnóstico e viés neste estudo.

Sugestões

Apesar do estudo já englobar várias USF e UCSP, todas elas pertencem à ARS do Centro, pelo que traria vantagens alargar o estudo a outras regiões do país com o objetivo de alcançar uma amostra mais representativa de toda a população portuguesa.

Relativamente ao desenvolvimento de complicações, poderíamos ter precisado o ano em que ocorreram para termos uma noção temporal mais precisa entre o momento do diagnóstico de DM2 e o desenvolvimento da complicação. Poderíamos ainda ter especificado o tipo de DCV estudada, já que poderá haver diferenças entre elas.

Será importante analisar a fisiopatologia da relação entre o aumento do valor do colesterol total e a diminuição da necessidade de iniciar terapêutica com insulina, assim como aprofundar a questão da toma de IECA e o aumento de progressão para IR.

CONCLUSÃO

A presente investigação mostrou que o descontrolo metabólico com elevados valores de HbA_{1c} aumenta a probabilidade de desenvolvimento de DCV, IR e da necessidade de iniciar terapêutica insulínica nos 5 anos seguintes. Torna-se, portanto, imperativo um correto controlo dos valores glicémicos através da colaboração entre doente e profissionais de saúde.

Concluiu-se também que a toma de IECA explica parte da probabilidade de um individuo desenvolver IR, sendo, por isso, necessário um controlo da função renal regular em doentes com DM2 e medicados com esta classe de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

A diminuição da TFG mostrou estar relacionada com o desenvolvimento de RD, sendo, nessa medida, fundamental um controlo dos seus valores durante, pelo menos, os primeiros dez anos de doença enquanto não se desenvolve esta complicação.

Além dos valores aumentados da HbA_{1c}, o aumento do colesterol total também explicou parte da probabilidade de vir a necessitar de terapêutica insulínica nos 5 anos subsequentes. Este resultado revela a necessidade de estudos posteriores que abordem a relação fisiopatológica entre esta variável e a necessidade de iniciar tratamento com insulina, não podendo descurar a possível existência de viés.

Em suma, encontrámos relações importantes entre as várias variáveis em estudo e o desenvolvimento de complicações relacionadas com a DM2. É de extrema importância seguir os doentes em consultas regulares, de modo a capacitá-los para manterem um controlo apertado dos parâmetros analíticos, não descurando a realização do rastreio da RD, com o propósito de prever e prevenir o desenrolar destas complicações.

REFERÊNCIAS

- 1- Williams R, Colagiuri S, Almutairi R. IFD Diabetes Atlas [Internet]. 2019. Disponível em: atlas@idf.org
- 2- Raposo JF. Diabetes: Factos e Números 2016, 2017 e 2018. Rev Port Diabetes. 2020;15(1)
- 3- Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2020 executive. Endocr Pract. 2020;26(1):107–139. DOI: 10.4158/CS-2019-0472
- 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. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30051-2
- 5- Ahlqvist E, Prasad RB, Groop L. Subtypes of Type 2 Diabetes Determined from Clinical Parameters. Diabetes. 2020;69(10):2086-93. DOI: 10.2337/dbi20-0001
- 6- Mosenzon O, Alguwaihes A, Leon JLA, Bayram F, Darmon P, Davis TME, et al. CAPTURE: a multinational, cross-sectional study of cardiovascular disease prevalence in adults with type 2 diabetes across 13 countries. Cardiovasc Diabetol. 2021;20(1):154. DOI: 10.1186/s12933-021-01344-0
- 7- Verma M, Paneri S, Badi P, Raman PG. Effect of increasing duration of diabetes mellitus type 2 on glycated hemoglobin and insulin sensitivity. Indian J Clin Biochem. 2006;21(1):142-146. DOI:10.1007/BF02913083
- 8- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. Diabetes Care. 2021;44(Suppl. 1):S73-S84. DOI: 10.2337/dc21-Sint.
- 9- Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal TP, Hemmingsen C, Wetterslev J. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic

control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Nov 11;(11):CD008143. DOI: 10.1002/14651858.CD008143.pub3.

10- Salinero-Fort MA, Andrés-Rebollo FJS, Cárdenas-Valladolid J, Méndez-Bailón M, Chico-Moraleja RM, de Santa Pau EC, et al. Cardiovascular risk factors associated with acute myocardial infarction and stroke in the MADIABETES cohort. *Sci Rep.* 2021;11(1):15245. DOI: 10.1038/s41598-021-94121-8

11- Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Diabetes: Factos e Números - Os anos de 2016, 2017 e 2018 - Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes 12/2019.

12- Bouça B, Bogalho AP, Agapito A. Nefropatia Diabética. *Rev Port Diabetes.* 2021;16(2):80-89

13- Mur Martí T, Villaró Gabarrós M, Porta Martínez N, Jaén Manzanera A. [Prevalence of chronic renal insufficiency in diabetic type 2 diabetes patients based on the estimated glomerular filtration rate and relation with cardiovascular risk]. *Med Clin (Barc).* 2013;140(9):395-400. DOI: 10.1016/j.medcli.2012.03.011

14- Huang Q, Li K, Li M, Xu G. Comparisons of Three Main Treatments on Renoprotective Effects in Diabetes Mellitus. *Iran J Kidney Dis.* 2019;13(1):36-47.

15- Suissa S, Hutchinson T, Brophy JM, Kezouh A. ACE-inhibitor use and the long-term risk of renal failure in diabetes. *Kidney Int.* 2006;69(5):913-9. DOI: 10.1038/sj.ki.5000159

16- Dutra Medeiros M, Mesquita E, Papoila AL, Genro V, Raposo JF. First diabetic retinopathy prevalence study in Portugal: RETINODIAB Study--evaluation of the screening programme for Lisbon and Tagus Valley region. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(10):1328-33. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-306727

17- Campos A. Retinopatia Diabética. Sociedade Portuguesa Oftalmologia. 2021; Disponível em: https://spoftalmologia.pt/perguntas_frequentes/retinopatia-diabetica/.

18- Kaewput W, Thongprayoon C, Rangsin R, Ruangkanchanasetr P, Mao MA, Cheungpasitporn W. Associations of renal function with diabetic retinopathy and visual

impairment in type 2 diabetes: A multicenter nationwide cross-sectional study. *World J Nephrol.* 2019;8(2):33-43. DOI: 10.5527/wjn.v8.i2.33

19- Casula M, Mozzanica F, Scotti L, Tragni E, Pirillo A, Corrao G, et al. Statin use and risk of new-onset diabetes: A meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(5):396-406. DOI: 10.1016/j.numecd.2017.03.001

ANEXOS

Anexo I – Autorização da Comissão de Ética



COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE

PARECER FINAL: FAVORÁVEL	DESPACHO: <i>Atando o Grupo o parecer da Comissão de Ética 80424</i>
------------------------------------	--

ASSUNTO:	Título: Parecer sobre a ressubmissão do Projeto 091-2020 - "Diabetes Tipo 2: em diferentes pessoas com diferentes evoluções? Estudo de coorte retrospectiva." Autores: Inês Rosendo / Bárbara Oliveiros - USF Coimbra Centro, FMUC
-----------------	---

Rosa Reis Marques
Dr.ª Rosa Reis Marques
Presidente

José Rodrigues
Dr. José Rodrigues
Vice-Presidente

<p>Com base no parecer emitido anteriormente e nas alterações efectuadas pelos autores do estudo, esta Comissão dá agora parecer positivo à proposta</p> <p>O Relator e Presidente da CES-ARS do Centro</p> <p><i>Isabel Vitória</i></p> <p>Prof.ª. Doutora Isabel Vitória Figueiredo</p>	<p><i>Fernanda Chaves</i> Dr.ª Fernanda Chaves Vigilante</p>
---	--

Anexo II – Tabela suplementar 1: Descrição da medicação prescrita em 2016 e evolução da mesma no período de 5 anos (comparação entre a taxa de manutenção e alteração e comparação entre aumento e diminuição dentro dos que alteraram medicação)

	Atualmente				Mantêm	Alteram	Total	Diminuem	Aumentam	Total
	Há 5	Não	Sim	Total						
Metformina	Não	29 (59,18%)	20 (40,82%)	49	217 (83,46%)	43 (16,54%)	260	23 (53,49%)	20 (46,51%)	43
	Sim	23 (10,90%)	188 (89,10%)	211			p < 0,001			p 0,650
Inibidores DPP-4	Não	105 (73,43%)	38 (26,57%)	143	196 (75,38%)	64 (24,62%)	260	26 (40,62%)	38 (59,38%)	64
	Sim	26 (22,22%)	91 (77,78%)	117			p < 0,001			p 0,130
Inibidores SGLT2	Não	168 (68,85%)	76 (31,15%)	244	176 (67,69%)	84 (32,31%)	260	8 (9,52%)	76 (90,48%)	84
	Sim	8 (50%)	8 (50%)	16			p < 0,001			p < 0,001
Análogos GLP-1	Não	249 (96,89%)	8 (3,11%)	257	252 (96,92%)	8 (3,08%)	260	0 (0%)	8 (100%)	8
	Sim	0 (0%)	3 (100%)	3			p < 0,001			p -
Sulfoniloreias	Não	209 (94,57%)	12 (5,43%)	221	222 (85,38%)	38 (14,62%)	260	26 (68,42%)	12 (31,58%)	38
	Sim	26 (66,67%)	13 (33,33%)	39			p < 0,001			p 0,020
Tiazolidinedionas	Não	257 (99,61%)	1 (0,39%)	258	258 (99,23%)	2 (0,77%)	260	1 (50%)	1 (50%)	2
	Sim	1 (50%)	1 (50%)	2			p < 0,001			p 1,000
Inibidores de alfa glicosidase	Não	246 (99,60%)	1 (0,40%)	247	248 (95,38%)	12 (4,62%)	260	11 (91,67%)	1 (8,33%)	12
	Sim	11 (84,62%)	2 (15,38%)	13			p < 0,001			p < 0,001
Beta-bloqueantes	Não	168 (91,80%)	15 (8,20%)	183	179 (90,40%)	19 (9,60%)	198	4 (21,05%)	15 (78,95%)	19
	Sim	4 (26,67%)	11 (73,33%)	15			p < 0,001			p < 0,001
IECA	Não	94 (72,31%)	36 (27,69%)	130	142 (71,72%)	56 (28,28%)	198	20 (35,71%)	36 (64,29%)	56
	Sim	20 (29,41%)	48 (70,59%)	68			p < 0,001			p 0,030
BCC	Não	77 (68,14%)	36 (31,86%)	113	146 (73,74%)	52 (26,26%)	198	16 (30,77%)	36 (69,23%)	52
	Sim	16 (18,82%)	69 (81,18%)	85			p < 0,001			p < 0,001
ARA	Não	76 (84,44%)	14 (15,56%)	90	155 (78,28%)	43 (21,72%)	198	29 (67,44%)	14 (32,56%)	43
	Sim	29 (26,85%)	79 (73,15%)	108			p < 0,001			p 0,020
Diuréticos tiazídicos	Não	88 (75,86%)	28 (24,14%)	116	138 (70,05%)	59 (29,95%)	197	31 (52,54%)	28 (47,46%)	59
	Sim	31 (38,27%)	50 (61,73%)	81			p < 0,001			p 0,700
Diuréticos poupadores de K⁺	Não	188 (96,91%)	6 (3,09%)	194	189 (95,94%)	8 (4,06%)	197	2 (25%)	6 (75%)	8
	Sim	2 (66,67%)	1 (33,33%)	3			p < 0,001			p 0,100
Diuréticos da ansa	Não	180 (96,26%)	7 (3,74%)	187	187 (94,92%)	10 (5,08%)	197	3 (30%)	7 (70%)	10
	Sim	3 (30%)	7 (70%)	10			p < 0,001			p 0,170