



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARGARIDA RODRIGUES MARTINS

Diabetes Mellitus Tipo 2: diferentes pessoas com diferentes evoluções?

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA GERAL E FAMILIAR

Trabalho realizado sob a orientação de:

INÊS ROSENDO

BÁRBARA OLIVEIROS

Abril/2021

Diabetes Mellitus Tipo 2: diferentes pessoas com diferentes evoluções?

Artigo científico original

Margarida Rodrigues Martins¹, Inês Rosendo^{1,2}, Bárbara Oliveiros¹

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

²USF Coimbra Centro, Coimbra, Portugal

Contacto: martins.margarida97@gmail.com

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

Abril/2021

ÍNDICE

RESUMO	5
ABSTRACT	7
SIGLAS	9
INTRODUÇÃO	10
MATERIAL E MÉTODOS.....	12
Desenho do estudo	12
Seleção de participantes.....	12
Recolha de dados.....	12
Análise de dados	13
RESULTADOS.....	14
Caracterização da amostra.....	14
Análise de resultados.....	14
DISCUSSÃO	21
CONCLUSÃO	26
AGRADECIMENTOS.....	27
REFERÊNCIAS	28

RESUMO

Introdução: A Diabetes Mellitus é considerada um problema de saúde pública, tendo uma elevada prevalência na população. Com o avançar da doença surgem complicações macrovasculares e microvasculares, ambas constituindo causas de morbimortalidade importantes. Uma vez que nem todas as pessoas desenvolvem as mesmas complicações, o objetivo principal deste estudo é perceber quais as complicações encontradas e investigar uma possível relação de causa-efeito entre diversas variáveis sociodemográficas, antropométricas e laboratoriais e essas complicações de modo a perceber a possibilidade de prever a evolução.

Métodos: Este estudo consiste numa coorte retrospectiva, no qual se procedeu à consulta dos processos clínicos informáticos de pessoas com Diabetes Mellitus tipo 2 com diagnóstico em 2010 ou anteriormente na plataforma SClinico da USF Coimbra Centro. Para realização da análise estatística utilizou-se o software SPSS, recorrendo aos testes de Shapiro-Wilk para avaliar a normalidade e aos testes de Friedman e Q de Cochran, para avaliação das variáveis ao longo de três momentos temporais – 2010, 2015 e 2020, com nível de significância de 5%.

Resultados: Verificaram-se alterações estatisticamente significativas nos valores de IMC (diminuição, $p < 0,001$), HbA1C (aumento, $p = 0,048$), colesterol LDL (diminuição, $p = 0,038$), colesterol total (diminuição, $p < 0,001$), com aumento da incidência de DCV ($p < 0,001$), IR ($p < 0,001$), retinopatia diabética ($p = 0,015$) e necessidade de tratamento com insulina ($p = 0,015$). Quanto à associação entre as complicações e variáveis, de 5 em 5 anos, foi possível encontrar relação entre o aparecimento de DCV e os valores de triglicéridos, explicando 13% da probabilidade de vir a desenvolver DCV em 5 anos. Para a necessidade de iniciar insulino-terapia, obteve-se associação com a glicémia, HbA1c e triglicéridos, explicando 12%, 9% e 13%, respetivamente, da probabilidade de vir a necessitar de insulina em 5 anos.

Discussão: Neste estudo, encontrou-se associação entre os triglicéridos e o aparecimento de complicações, nomeadamente DCV e necessidade de insulino-terapia, o que será algo a estudar com maior foco. As limitações do estudo prendem-se essencialmente com o número reduzido da amostra e com a codificação do programa informático SClinico. Sugere-se a realização de mais estudos, com uma amostra mais numerosa e representativa, bem como estudos caso-controlado para ser possível analisar as complicações mais raras.

Conclusão: O estudo permitiu concluir que as variáveis HbA1c e triglicerídeos registaram um aumento e parecem ter influenciado o aumento da incidência das complicações da DM2. Nomeadamente, o aumento das DCV poderá dever-se a valores elevados de HbA1c, IMC e triglicerídeos e valores aumentados de HbA1c, glicémia e triglicerídeos poderão ter provocado uma maior necessidade de insulino-terapia. Em relação ao aparecimento de insuficiência renal e retinopatia diabética, estudos mais abrangentes poderão ajudar a perceber melhor a relação entre estas complicações e as variáveis estudadas.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus tipo 2; Doença cardiovascular; Insuficiência renal; Retinopatia diabética; Insulina

ABSTRACT

Introduction: Diabetes Mellitus is considered a public health issue with an elevated prevalence in the population. Often with disease progression there is metabolic disorder, which leads to macrovascular and microvascular complications. These are significant causes of morbidity and mortality within this patients. Because not all the people with Diabetes Mellitus happen to develop the same complications, this study was designed with the main purpose of catalogue the complications and then investigate about the possible cause-effect relationships between them and different patient's variables, such as social, demographics, anthropometrics and laboratorial, in order to understand a way to prevent them to occur.

Methods: This study is an observational trial with a retrospective cohort in which the researchers accessed the medical information in the software SClínico from a group of people with the diagnose of Diabetes Mellitus type 2 in 2010 or previously, at the USF Coimbra Centro. For the statistical analysis it was used SPSS software with Shapiro-Wilk tests to monitor the normality and Friedman and Q Cochran tests to evaluate the different variables in three different time periods (2010, 2015 and 2020), with a level of significance of 5%.

Results: In this study were found statistical significate changes in the levels of BMI (decreased, $p < 0,001$), HbA1c (increased, $p = 0,048$), LDL cholesterol (decreased, $p = 0,038$) and total cholesterol (decreased, $p < 0,001$), leading to the surge on cardiovascular diseases ($p < 0,001$), renal failure ($p < 0,001$), diabetic retinopathy ($p = 0,015$) and insulin treatment ($p = 0,015$). Regarding the cause-effect link between the complications and the variables, within the 5 years time frame, it was found that the occurrence of cardiovascular diseases is related with the triglycerides levels, having 13% chance of developing a cardiovascular disease in 5 years. The decision to start treatment with insulin was based on specific levels of blood glucose, HbA1c and triglycerides, showing 12%, 9% and 13% chance of need to take insulin in 5 years, respectively.

Discussion: In this study it is found the connection between triglycerides and complications, specially cardiovascular diseases and need for therapy with insulin, which is something worth to analyse further. The limitations of the study are overall related with the small number of the sample studied and the codification of the SClínico software. Further studies are suggested, with a larger and more representative sample, as well as case studies in order to study the rarest complications.

Conclusion: This study determines that the HbA1c and triglycerides variables had an overall increase throughout the time frame and are likely associated with the increased number of DM2 complications. Specifically, the cardiovascular diseases surge are likely related with elevated levels of HbA1c, BMI and triglycerides, and the high levels of HbA1c, blood glucose and triglycerides are strongly related with the need to choose insulin therapy. Regarding the occurrence of kidney failure and diabetic retinopathy, other type of studies might be able to understand better the relation between this complications and the variables in question.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus; Cardiovascular Disease; Renal Insufficiency; Diabetic Retinopathy; Insulin

SIGLAS

ARS – Administração Regional de Saúde

AVC – Acidente Vascular Cerebral

DCV – Doença Cardiovascular

DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2

EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio

IMC – Índice de Massa Corporal

IR – Insuficiência Renal

OMS – Organização Mundial de Saúde

TFG – Taxa de Filtração Glomerular

USF – Unidade de Saúde Familiar

INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus é considerada um problema de saúde pública, quer nos países desenvolvidos, quer nos países em desenvolvimento.

De acordo com dados da OMS referentes a 2019¹, estima-se que cerca de 463 milhões de adultos (9,3%) entre os 20 e 79 anos de idade tem diabetes, sendo a sua esmagadora maioria diabetes tipo 2 (DM2), com maior prevalência no sexo masculino.

Sabe-se que a prevalência da diabetes tem vindo a aumentar em todo o mundo, sendo que em 2030 e 2045, se prevê uma prevalência de 10,2% e 10,9%, respetivamente¹.

Aproximadamente 4,2 milhões das mortes ocorridas em 2019 foram derivadas da doença ou das suas complicações, o que equivale a uma morte a cada oito segundos¹. Destas mortes, 46,2% ocorrem em indivíduos acima dos 60 anos, com maior prevalência no sexo feminino¹.

Para além das complicações e mortalidade associada, a diabetes é uma patologia com grande impacto económico, associado a custos diretos e indiretos da doença. Em 2019, estima-se um investimento de 760 mil milhões de dólares (o que equivale aproximadamente a 641 mil milhões de euros), sendo expectável que estes números continuem a aumentar com o passar dos anos¹.

Em Portugal, segundo dados referentes a 2018², a prevalência total da diabetes em indivíduos entre os 20 e 79 anos (7,7 milhões de indivíduos) era de 13,6%, tendo vindo a aumentar de ano para ano, com um crescimento da ordem dos 16,3% nos últimos 10 anos.

A persistência de níveis elevados de glicose no sangue, mesmo na ausência de sintomatologia, leva ao desenvolvimento de lesões nos órgãos com o avançar da doença. As principais complicações relacionadas com a diabetes podem dividir-se em macrovasculares e microvasculares, ambas constituindo causas de morbimortalidade importantes. As complicações macrovasculares englobam doença cardiovascular (resultando num acréscimo do risco de doença coronária e acidente vascular cerebral) e doença arterial periférica. Nas complicações microvasculares inserem-se nefropatia (resultando em insuficiência renal por nefropatia diabética), retinopatia (resultando em retinopatia diabética e cegueira) e neuropatia periférica (resultando em diminuição e perda da sensibilidade, dificuldade na cicatrização de feridas e amputação).

Para além das complicações descritas, por vezes é necessário iniciar terapêutica com insulina. A instituição de insulino-terapia depende de vários fatores, como motivação e bem-estar do doente, lesões de órgão-alvo, complicações cardiovasculares, risco de hipoglicémia e custo da terapêutica³ De acordo com estudos realizados neste âmbito^{4,5}

há melhores controlos metabólicos e maior probabilidade atingir a HbA1c alvo adicionando insulina basal (detemir) aos antidiabéticos orais.

Uma vez que nem todos os doentes desenvolvem as mesmas complicações e que a altura de necessidade de iniciar insulino terapia é também diferente de indivíduo para indivíduo, pretende-se com este estudo procurar uma possível relação de causa-efeito entre diversas variáveis sociodemográficas, antropométricas e laboratoriais avaliadas em indivíduos com DM2 e as complicações que esses mesmos indivíduos desenvolveram com a evolução da doença, assim como prever a introdução de insulino terapia, de maneira a que seja possível antever, detetar e atuar o mais precoce e intensivamente possível ao nível dos cuidados de saúde primários.

MATERIAL E MÉTODOS

Desenho do estudo

O desenho do estudo consiste numa coorte retrospectiva, no qual se procedeu à consulta dos ficheiros de doentes com DM2 na plataforma SClínico da USF Coimbra Centro, entre 9 de dezembro de 2020 e 6 de janeiro de 2021.

Seleção de participantes

Os critérios de inclusão foram: pessoas com diagnóstico de DM2 há pelo menos 10 anos, com ausência de patologia renal ou cardiovascular anterior ao diagnóstico de DM2.

Um dos principais critérios para aplicação de modelos de regressão múltipla, neste caso logística, implica a utilização de, pelo menos, 10 casos por variável, sendo que foram estudados 10 parâmetros laboratoriais, juntamente com as características sociodemográficas como sexo e idade. Sob este ponto de vista, 120 doentes deveriam ser recrutados. Por outro lado, uma amostra de 120 doentes parece ser suficientemente grande para detetar o aparecimento de comorbilidades com prevalência de, pelo menos, 10%, como é o caso das DCV, insuficiência renal e retinopatia^{1,6}. Assim, selecionaram-se para a amostra 125 doentes com os critérios de inclusão acima referidos.

Recolha de dados

Retirou-se, informaticamente, uma lista dos utentes com a codificação de <Diabetes Mellitus não insulino-tratada> da USF Coimbra Centro. Após confirmação da data de diagnóstico da diabetes (em 2010 ou anteriormente), colheram-se, a partir dos processos clínicos informáticos, diversos dados: sexo, idade atual, idade de diagnóstico de DM2, anos de formação (com/sem ensino superior), salário (inferior/superior ao salário mínimo nacional), situação habitacional (viver sozinho ou acompanhado), índice de massa corporal (IMC), perímetro abdominal, taxa de filtração glomerular (TFG), valores de glicémia, hemoglobina glicada (HbA1c), colesterol LDL, colesterol HDL, colesterol total, triglicérides e microalbuminúria em 2010, 2015 e 2020.

Para além destes dados, foi avaliado o aparecimento, neste período, de doença cardiovascular (DCV), insuficiência renal (IR), retinopatia diabética, necessidade de amputação e necessidade de iniciar medicação com insulina, segundo registo nos processos clínicos informáticos.

A ordem de seleção dos utentes foi aleatória, de acordo com a ordem da lista fornecida eletronicamente, tendo sido colhida informação dos utentes até se obter o número pretendido da amostra.

O estudo foi submetido à Comissão de Ética da ARS Centro.

Análise de dados

Na presente análise estatística utilizou-se o software SPSS, versão 26.

As variáveis categóricas foram descritas em termos de frequências absolutas e relativas, enquanto que as variáveis quantitativas foram descritas através da mediana e quartis da distribuição após verificação da ausência de normalidade das distribuições, através do teste de Shapiro-Wilk. Desta forma, a comparação dos valores ao longo do tempo, nas três avaliações, foi feita recorrendo ao teste de Friedman e usando comparações múltiplas ajustadas sempre que aquele devolveu valores estatisticamente significativos. A comparação da incidência das doenças consideradas foi feita através do teste Q de Cochran, procedendo-se a comparações múltiplas ajustadas sempre que justificado.

A análise estatística foi realizada ao nível e significância de 5%, ou seja, para um valor $p < 0,05$ considera-se que existe diferença estatisticamente significativa entre cada variável ao longo dos três momentos de avaliação.

RESULTADOS

Caracterização da amostra

A idade atual das 125 pessoas incluídas variava entre os 53 e os 97 anos (média de idades de $75,0 \pm 9,5$ anos), estando a idade de diagnóstico compreendida entre os 39 e os 84 anos (média de idades de $61,4 \pm 9,5$ anos).

Destes 125 doentes, 68 (54,4%) eram do sexo feminino e 57 (45,6%) do sexo masculino. Em relação ao agregado, 80 (64,0%) viviam acompanhados e 6 (4,8%) viviam sozinhos, desconhecendo-se este dado em 39 doentes (31,2%). Quanto à escolaridade, 4 (3,2%) possuíam o ensino superior, 50 (40%) não possuíam o ensino superior e em 71 (56,8%) não foi possível apurar. No que diz respeito ao salário, apenas 6 (4,8%) ganhavam mais do que o salário mínimo, 73 (58,4%) ganhavam até ao salário mínimo e 46 (36,8%) não tinham essa informação registada.

Análise de resultados

Primeiramente, procedeu-se à análise de todos os dados tendo a conta a sua evolução ao longo das três situações temporais (2010, 2015 e 2020), sendo que o valor n diz respeito ao número de indivíduos que tem informação simultaneamente para os três momentos de avaliação.

Em relação ao IMC, foi possível observar longitudinalmente, nos três períodos, 39 indivíduos, tendo-se observado uma diminuição dos valores durante o período de estudo (ver figura 1), sendo a diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$, ver tabela 1).

Relativamente ao perímetro abdominal, foi possível observar 25 indivíduos, tendo-se verificado semelhança dos valores ao longo do tempo (ver figura 1), não sendo um resultado estatisticamente significativo. ($p = 0,303$, ver tabela 1).

Quanto à TFG, não foi possível avaliar ao longo das três situações temporais, uma vez que o valor n é igual a 2 (ver tabela 1)

Em relação à glicémia, obtiveram-se dados referentes a 31 indivíduos, não se observando uma relação estatisticamente significativa ($p = 0,206$, ver tabela 1).

Quanto à HbA1c, foi possível observar 74 indivíduos, havendo uma diferença estatisticamente significativa nos valores ao longo do tempo, no sentido de aumento ($p = 0,048$, ver figura 1 e tabela 1).

Relativamente aos valores do colesterol LDL, observaram-se 37 indivíduos, verificando-se uma redução dos valores durante o período do estudo (ver figura 1),

obtendo-se uma relação estatisticamente significativa ($p = 0,038$, ver tabela 1); tal como nos valores do colesterol total, que tendo sido observados 54 indivíduos, se obteve uma diminuição dos valores (ver figura 1) e uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$, ver tabela 1). Por outro lado, nos valores do colesterol HDL e triglicédeos, com a obtenção de 32 e 37 indivíduos, respetivamente, não se observaram diferenças estatisticamente significativas ($p = 0,143$ e $p = 0,304$, respetivamente, ver figura 1 e tabela 1).

Para a variável microalbuminúria, observaram-se 22 indivíduos, não se obtendo uma relação estatisticamente significativa ($p = 0,261$, ver tabela 1).

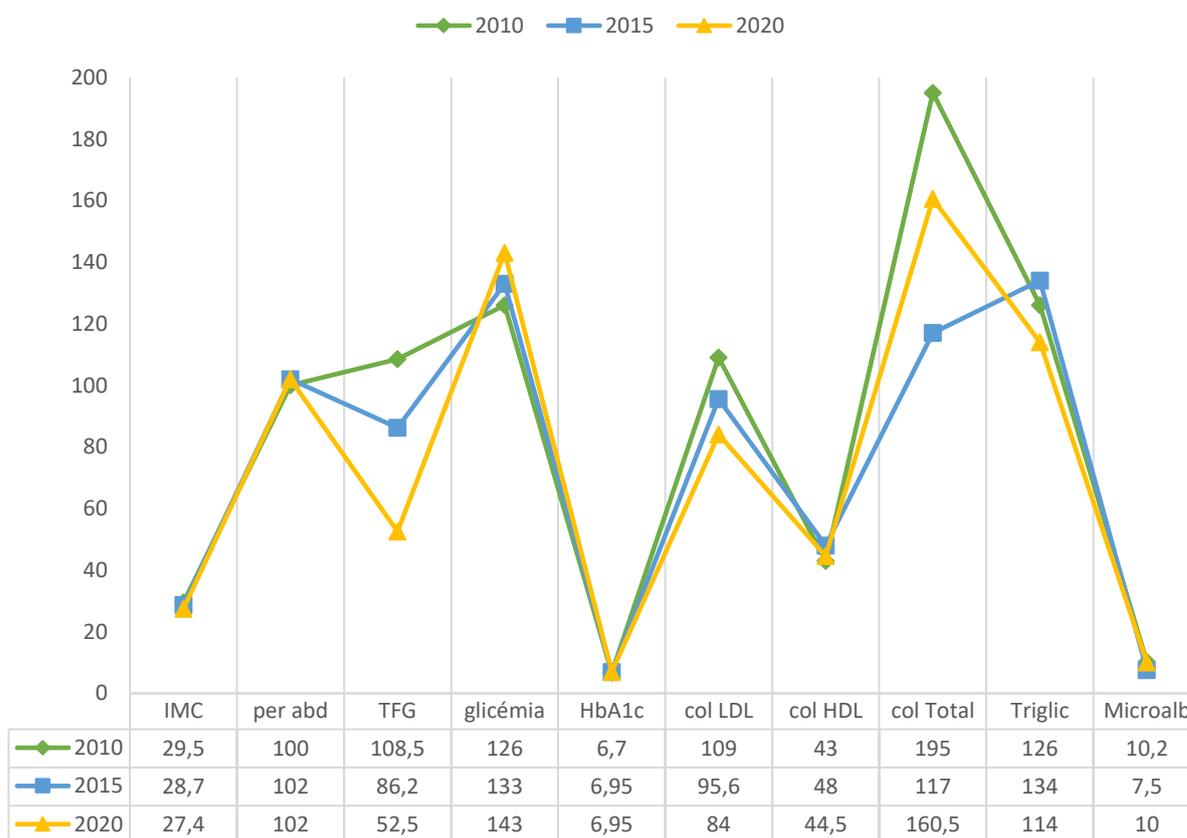


Figura 1: Descrição das medianas das variáveis quantitativas

IMC=índice de massa corporal; PER ABD= perímetro abdominal; TFG= taxa de filtração glomerular; HBA1C= hemoglobina glicada; COL LDL= colesterol LDL; COL HDL= colesterol HDL; COL TOTAL= colesterol total; TRIGLIC= triglicédeos; MICROALB= microalbuminúria.

Tabela 1: Comparação entre as variáveis quantitativas ao longo das três situações temporais.

	n	p (overall)	p (pairwise)
IMC	39	< 0,001	< 0,001* ; 0,045** ; 0,109***
PER ABD	25	0,303	NA
TFG	2	NA	NA
GLICÉMIA	31	0,206	NA
HBA1C	74	0,048	0,046* ; 0,749**; 0,608***
COL LDL	37	0,038	0,037* ; 0,276**; 1,0***
COL HDL	32	0,143	NA
COL TOTAL	54	<0,001	<0,001* ; 0,032** ; 0,203***
TRIGLIC	37	0,304	NA
MICROALB	22	0,261	NA

*comparação entre 2010-2020; **comparação entre 2010-2015; ***comparação entre 2015-2020
 IMC=índice de massa corporal; PER ABD= perímetro abdominal; TFG= taxa de filtração glomerular; HBA1C= hemoglobina glicada; COL LDL= colesterol LDL; COL HDL= colesterol HDL; COL TOTAL= colesterol total; TRIGLIC= triglicerídeos; MICROALB= microalbuminúria; NA= não foi possível analisar.

Relativamente às variáveis categóricas, para a variável DCV, observaram-se 113 indivíduos, havendo um aumento significativo do número de indivíduos que desenvolveu DCV ao longo dos períodos de avaliação (ver figura 2), obtendo-se uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$, ver tabela 2).

Quanto ao aparecimento de IR e retinopatia, observaram-se 39 e 118 indivíduos, respetivamente, obtendo-se uma relação estatisticamente significativa para ambas as variáveis ($p < 0,001$ e $p = 0,015$, respetivamente, ver figura 2 e tabela 2).

Em relação à necessidade de iniciar tratamento com insulina, foram observados 120 indivíduos, sendo que a diferença é estatisticamente significativa ($p < 0,001$, ver figura 2 e tabela 2).

Quanto à necessidade de amputação de membro, não se verificou nenhum caso positivo (ver figura 2).

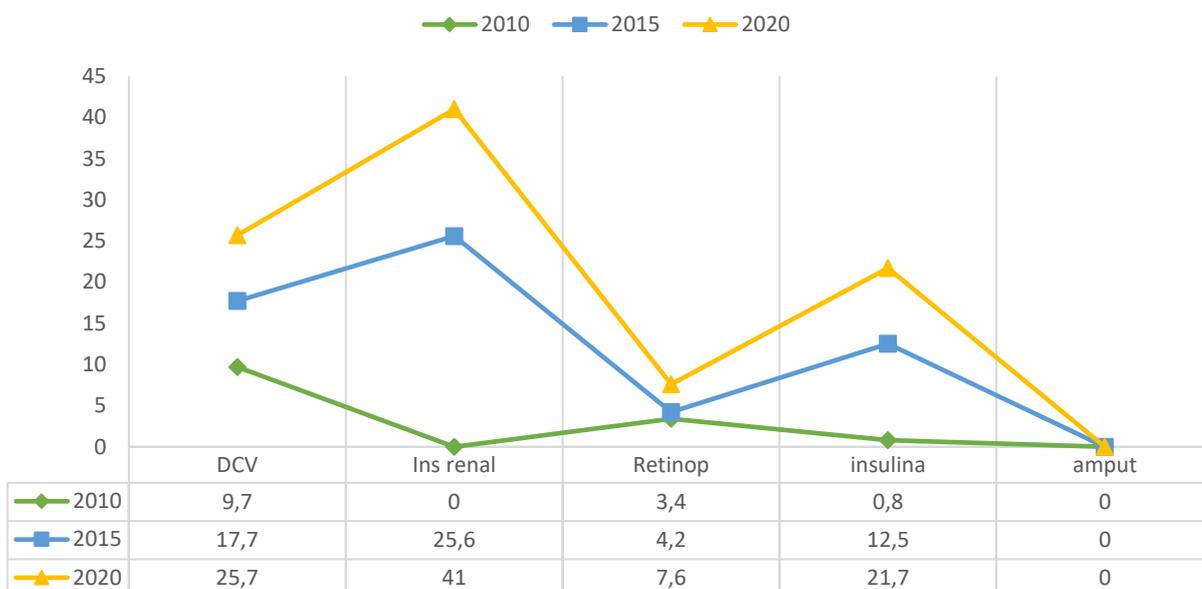


Figura 2: Descrição da percentagem das variáveis categóricas

DCV= doença cardiovascular; INS RENAL= insuficiência renal; RETINOP= retinopatia; AMPUT= amputação

Tabela 2: Comparação entre as variáveis categóricas ao longo das três situações temporais

	n	p (overall)	p (pairwise)
DCV	113	<0,001	< 0,001* ; 0,028** ; 0,028***
INS RENAL	39	<0,001	NA
RETINOP	118	0,015	0,019* ; 1,0** ; 0,085***
INSULINA	120	<0,001	<0,001* ; 0,002** ; 0,021***

*comparação entre 2010-2020; **comparação entre 2010-2015; ***comparação entre 2015-2020
 DCV= doença cardiovascular; INS RENAL= insuficiência renal; RETINOP= retinopatia; AMPUT= amputação; NA= não foi possível analisar.

Seguidamente, procedeu-se à análise das variáveis quantitativas em associação com as variáveis categóricas avaliadas no período de 5 anos após a medição das primeiras, de modo a perceber se existiria alguma relação que permitisse avaliar a associação a 5 anos entre os parâmetros laboratoriais avaliados e o desenvolvimento das complicações estudadas.

Quanto à associação entre insuficiência renal e as variáveis estudadas, para qualquer ano, não foram encontrados valores estatisticamente significativos. O mesmo se verificou para a variável retinopatia diabética, não sendo possível encontrar associações.

Relativamente à doença cardiovascular, avaliando as variáveis de 2010 e o diagnóstico de DCV em 2015, encontrou-se associação entre diagnóstico de DCV em 2015 com os valores medidos nos triglicéridos de 2010, sendo que estes explicam cerca de 13% da variabilidade existente na probabilidade de vir a desenvolver DCV até 5 anos depois (R^2 de Nagelkerke: 0,129). O *odds ratio* observado foi de 1,005 ($p = 0,083$), esperando-se que esteja entre 0,999 e 1,011 na população com 95% de confiança. Foram analisados 48 casos, 5 dos quais com DCV diagnosticada em 2015. No entanto, este parâmetro não permite discriminar grupos de indivíduos que irão ser diagnosticados com DCV até 5 anos depois dado que a área sob a curva ROC não se apresenta estatisticamente significativa (AUC = 0,587; $p = 0,339$; 95%CI: 0,411 a 0,763), indicando que não é possível obter um ponto de corte que permita distinguir grupos (ver tabela 3).

Em relação à análise dos parâmetros de 2015 e diagnóstico de DCV em 2020, não se encontrou associação com nenhum dos parâmetros avaliados.

Relativamente à necessidade de iniciar terapêutica com insulina, associando os parâmetros de 2010 e a necessidade de iniciar insulina em 2015, encontrou-se associação entre a necessidade de insulina em 2015 com os valores medidos na glicémia de 2010, sendo que estes explicam quase 12% da variabilidade existente na probabilidade de vir a necessitar de insulina até 5 anos depois (R^2 de Nagelkerke: 0,116). O *odds ratio* observado foi de 1,013 ($p = 0,024$), esperando-se que esteja entre 1,002 e 1,025 na população com 95% de confiança. Foram analisados 79 casos, 10 dos quais com necessidade de insulina em 2015. Este parâmetro permite discriminar grupos de indivíduos que irão necessitar de insulina até 5 anos depois dado que a área sob a curva ROC apresenta-se estatisticamente significativa (AUC = 0,751; $p = 0,011$; 95%CI: 0,604 a 0,899). O ponto de corte ótimo para discriminar grupos de doentes que vão necessitar de insulina até 5 anos depois será um valor de glicémia de pelo menos 154

mg/dl, classificando-os com uma sensibilidade média de 70,0% e especificidade média de 75,4% (ver tabela 3).

Encontrou-se também associação com os valores de HbA1C de 2010, sendo que estes explicam quase 9% da variabilidade existente na probabilidade de vir a necessitar de insulina até 5 anos depois (R^2 de Nagelkerke: 0,088). O *odds ratio* observado foi de 1,011 ($p = 0,043$), esperando-se que esteja entre 1,011 e 2,027 na população com 95% de confiança. Foram analisados 83 casos, 10 dos quais com necessidade de insulina há 5 anos. É possível discriminar grupos de indivíduos que irão necessitar de insulina até 5 anos depois dado que a área sob a curva ROC apresenta-se estatisticamente significativa (AUC = 0,720; $p = 0,025$; 95%CI: 0,577 a 0,862), sendo o ponto de corte ótimo para discriminar grupos de doentes que vão necessitar de insulina até 5 anos depois será um valor de HbA1c de pelo menos 6,95%, classificando-os com uma sensibilidade média de 90,0% e especificidade média de 57,5% (ver tabela 3).

Quanto à análise dos parâmetros de 2015 e necessidade de iniciar insulina em 2020, encontrou-se associação entre a necessidade de insulina em 2020 com os valores de triglicédeos em 2015, sendo que estes explicam 13% da variabilidade existente na probabilidade de vir a necessitar de insulina até 5 anos depois (R^2 de Nagelkerke: 0,130). O *odds ratio* observado foi de 1,011 ($p = 0,011$), esperando-se que esteja entre 1,002 e 1,019 na população com 95% de confiança. Foram analisados 102 casos, 10 dos quais com necessidade de insulina em 2020. Este parâmetro permite discriminar grupos de indivíduos que irão necessitar de insulina até 5 anos depois dado que a área sob a curva ROC apresenta-se estatisticamente significativa (AUC = 0,747; $p = 0,011$; 95%CI: 0,566 a 0,927). O ponto de corte ótimo para discriminar grupos de doentes que vão necessitar de insulina até 5 anos depois será um valor de triglicédeos de pelo menos 141 mg/dL, classificando-os com uma sensibilidade média de 80,0% e especificidade média de 75% (ver tabela 3).

Tabela 3: Associação entre as variáveis quantitativas e categóricas a 5 anos

	Variáveis	% (R ²)	OR (p)	AUC (p)	Cut-off
DCV	triglicerídeos	12,9	1,005 (0,083)	0,587 (0,339)	NA
INSULINA	glicémia	11,6	1,013 (0,024)	0,751 (0,011)	≥154 mg/dL
	HbA1c	8,8	1,011 (0,043)	0,720 (0,025)	≥6,95%
	triglicerídeos	13,0	1,011 (0,011)	0,747 (0,011)	≥141 mg/dL

DCV= doença cardiovascular; OR= *odds ratio*; AUC= area under the ROC curve; NA= não foi possível analisar.

DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo primordial prever quais seriam as principais complicações desenvolvidas pelos doentes com DM2 durante o curso da doença a partir de parâmetros medidos habitualmente em consulta, para que, ao nível dos cuidados de saúde primários, fosse possível prevenir e intervir precocemente, alterando a história natural da doença.

Relativamente ao surgimento de DCV, foi possível concluir que ao longo de 10 anos de doença (entre 2010 e 2020), a percentagem de indivíduos com problemas do foro cardiovascular aumentou de 9,7% para 25,7% ($p < 0,001$), um valor aproximado da prevalência mundial que ronda os 32%¹. Acompanhando este resultado, verificou-se que o valor de HbA1c também aumentou significativamente ($p = 0,048$), sendo que valores de HbA1c acima do alvo têm sido descritos como um fator de prognóstico forte para o desenvolvimento de AVC e EAM⁷.

Por outro lado, o valor do IMC teve um decréscimo significativo ao longo do estudo ($p < 0,001$), sendo 27,4 kg/m² o valor da mediana do ano 2020. No entanto, apesar da redução, o IMC manteve-se em valores considerados “excesso de peso” (segundo a classificação da OMS)⁸. De acordo com um estudo realizado anteriormente, pacientes que conseguiram uma perda ponderal superior ou igual a 10% obtiveram uma redução de 21% no risco de desenvolver EAM, AVC, hospitalização por angina instável ou morte, no primeiro ano⁹.

De acordo com os dados obtidos, o valor do colesterol-LDL diminuiu, sendo a mediana de 84 mg/dL em 2020. Segundo estudos prévios, a manutenção de valores baixos de colesterol-LDL recorrendo a terapêutica otimizada mostrou benefícios na prevenção de DCV^{10,11}.

No entanto, nenhuma destas relações descritas anteriormente foi significativa quando se testou variável a variável, sendo apenas significativa a relação entre DCV e triglicéridos, que explicam cerca de 13% da variabilidade existente na probabilidade de vir a desenvolver DCV até 5 anos depois. Sabe-se que a elevação dos níveis séricos de triglicéridos contribui diretamente para a fisiopatologia dos eventos isquémicos cardíacos, havendo implicação genética nesta associação¹² e que pessoas com diabetes com elevação dos triglicéridos têm maior número de eventos cardiovasculares, comparativamente com doentes que têm valores de triglicéridos normais¹³. Este dado reforça a importância da redução da hipertriglicéridémia nesta população, contribuindo para repensar esta variável como uma prioridade¹².

O parâmetro da retinopatia diabética teve um aumento de 3,4% para 7,6%, sendo um aumento estatisticamente significativo ($p=0,015$). Comparativamente à prevalência mundial, que se estima ser de 35%¹, neste estudo obteve-se um valor bastante inferior, o que se poderá dever a falhas na codificação do programa informático. Uma vez que melhores controlos glicémicos se associam a uma menor progressão da retinopatia,¹⁴ pode concluir-se que piores controlos da HbA1c, como encontrados no estudo, poderão ter influenciado uma maior incidência de retinopatia. No entanto, em doentes com melhores controlos glicémicos, valores de colesterol mais baixos associam-se a menor taxa de progressão desta complicação¹⁴. Uma vez que o colesterol LDL e o colesterol total apresentaram diminuições estatisticamente significativas (com medianas de 84 e 160,5 mg/dL em 2020, respetivamente), poderá ter sido um fator protetor, resultando no não surgimento de retinopatia em mais indivíduos. Neste parâmetro, não se encontraram variáveis que determinassem maior ou menor probabilidade de vir a desenvolver retinopatia diabética, na análise efetuada variável a variável.

Relativamente à insuficiência renal, obteve-se um aumento na incidência de 0% para 41%, tendo sido a complicação mais prevalente ao longo do estudo. Segundo dados do Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes referentes a 2015⁶, a prevalência da DM em doentes com insuficiência renal crónica era 28,1%, tendo vindo a subir desde 2011, o que permite supor que deverá ter mantido essa subida até ao presente. Relativamente à prevalência mundial de insuficiência renal atribuída à diabetes, esta encontra-se entre 10% a 67%¹, sendo consistente o resultado encontrado neste estudo. O excesso de peso e obesidade são fatores independentes para a ocorrência de insuficiência renal crónica, sendo que o controlo do peso, mantendo níveis de IMC normais, é um fator nefroprotetor em doentes com DM2¹⁵, pelo que a perda de peso deverá ser encorajada pelos profissionais de saúde.

Tal como nas restantes complicações microvasculares da DM, a patogénese da insuficiência renal no contexto de nefropatia diabética está relacionada com a hiperglicemia crónica, que leva a alterações hemodinâmicas na microcirculação renal, com aumento da filtração glomerular, aumento da pressão nos glomérulos e evolução para fibrose, entre outros fatores¹⁶. Uma vez que a HbA1c evoluiu no sentido de aumento, poderemos concluir que o mau controlo metabólico verificado levou, provavelmente, a um aumento da incidência de IR. No entanto, na análise pormenorizada avaliando variável a variável, não se encontraram variáveis que determinassem maior ou menor probabilidade de vir a desenvolver IR.

Quanto à necessidade de insulinoaterapia, esta deve ser iniciada em indivíduos com valores de hiperglicemia grave (>250 mg/dL), uma vez que se torna pouco provável o atingimento de normoglicémia apenas com terapêutica oral; quando a terapêutica combinada com, pelo menos, dois antidiabéticos orais já não é suficiente e em indivíduos com hiperglicémia sintomática¹⁶. Sabe-se também que adicionando insulina basal (detemir) aos antidiabéticos orais, a probabilidade de atingir a HbA1c alvo é maior^{4,5}. Esta afirmação vai de encontro aos resultados obtidos pela análise variável a variável, na qual se observou que a glicémia e a HbA1c explicam 12% e 9%, respetivamente, da variabilidade existente na probabilidade de vir a necessitar de insulina até 5 anos depois. No entanto, não há dados sobre os valores de glicémia e HbA1c de cada indivíduo no início do tratamento com insulina, nem dados sobre a evolução desses mesmos valores ao longo do tratamento.

Relativamente à relação entre triglicérideos e início de insulinoaterapia, estes explicam 13% da probabilidade de vir a necessitar desta modalidade terapêutica até 5 anos depois. Este dado será um achado relativamente novo, havendo necessidade de mais estudos na literatura que abordem este tema da importância dos triglicérideos no desenvolvimento de complicações da DM2.

Abordando a necessidade de amputação de membro, não foi verificado nenhum caso positivo. Ainda assim, em 2019, 1% da população mundial com DM2 sofreu amputação do membro inferior¹ e, em 2018, em Portugal, 928 utentes saíram de internamentos hospitalares amputados², número que tem vindo a diminuir ao longo dos anos.

Limitações do estudo

Este estudo apresenta várias limitações que se prendem essencialmente com a colheita dos dados, relacionadas com os registos existentes do programa informático SClinico e com o tamanho e representatividade da sua amostra.

Não se apresentam registos anteriores a 2007, o que significa que um diagnóstico de DM2 anterior a 2007, ficou codificado nesse ano, exceto se tiver sido descrito pelo médico assistente o ano correto do diagnóstico no <programa da Diabetes>. Deste modo, poderá estar a estimar-se por defeito o número de anos da

doença. Do mesmo modo, no ano 2010, os registos clínicos são diminutos, o que impossibilita o estudo ao longo dos três períodos, sendo esta uma das principais causas para a obtenção de valores n muito inferiores a 125 (amostra total).

Quanto à codificação do <programa da Diabetes>, no que diz respeito às consultas de Oftalmologia e consequente diagnóstico de retinopatia diabética, e o rastreio do pé diabético e consequente diagnóstico de neuropatia/necessidade de amputação, há poucos dados registados, tendo sido necessário recorrer à listagem de diagnósticos e aos registos consulta a consulta, o que poderá ter induzido em erro nos valores obtidos.

Outra limitação, relacionada com a metodologia do estudo, prende-se com o facto de não se saber como se encontrava o controlo metabólico, glicémico e ponderal dos indivíduos no momento do diagnóstico das complicações, porque não foram procurados esses momentos, mas sim a evolução geral da DM2 de 5 em 5 anos. Também não sabemos quanto tempo decorreu entre o diagnóstico de DM2 e o diagnóstico das complicações.

Relativamente ao aparecimento de comorbilidades menos frequentes, como a necessidade de amputação, o número diminuto da amostra não o possibilita e uma amostra onde fosse possível encontrar um número de casos de amputação considerável tornaria o estudo não exequível quer em tempo, quer em orçamento.

Comparando os dados sociodemográficos da amostra obtida com os dados publicados pelo Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes de 2016⁶ há alguma contrariedade, uma vez que 54,4% dos doentes eram do sexo feminino e 45,6% do sexo masculino, contrariamente aos dados presentes no relatório supracitado, que mostram uma maior prevalência de DM2 no sexo masculino. Quanto à média de idades do diagnóstico, esta é de 61,4 anos, não se afastando dos dados do relatório⁶ que mostram que a prevalência da diabetes é maior na faixa etária entre os 60 e 79 anos.

Em relação à escolaridade e nível salarial, apesar de existir uma percentagem considerável de doentes sem dados registados, 40% não ingressou no ensino superior (contra 3,2% que tinham esse nível de literacia) e 58,4% auferiam até ao valor do salário mínimo nacional (contra 4,8% que auferiam mais que o salário mínimo nacional). Estes resultados vão de encontro a estudos realizados anteriormente, nos quais se mostra que níveis mais baixos de literacia se associam a uma maior dificuldade na compreensão da doença, no seu controlo e na adoção de estilos de vida saudáveis, levando consequentemente a piores resultados em saúde¹⁷. Relativamente a estudos realizados em Portugal, neste âmbito da literacia, pode concluir-se que a carga de

literacia em saúde inadequada em Portugal é superior à observada noutros países da Europa, estimando-se que 3 em cada 4 portugueses alfabetizados possuem baixa literacia em saúde¹⁸. Outros estudos permitiram concluir que uma literacia em saúde mais limitada se associava a uma maior incidência de complicações da DM2¹⁹, nomeadamente ao nível das DCV^{20,21}.

Sugestões

Seria benéfico alargar o estudo a outras USF da região centro, bem como a outras ARS, de modo a obter uma amostra mais representativa da população portuguesa e em maior número para permitir uma análise com maior poder das variáveis analisadas, nomeadamente tentando analisar *clusters* de variáveis que possam ajudar a prever as complicações da DM2.

Para analisar complicações mais raras, como a necessidade de amputação, poderia ser realizado um estudo caso-controlo no qual se investigaria complicação a complicação (grupos de doentes e não doentes) e se verificaria os valores das variáveis 5 ou 10 anos antes do diagnóstico das complicações, para perceber como era o controlo da doença no momento do diagnóstico e assim poder obter associações mais robustas.

CONCLUSÃO

Com o presente estudo, concluiu-se que valores elevados de triglicérides explicavam parte da probabilidade de vir a desenvolver DCV e, portanto, a redução da hipertrigliceridémia parece ser fundamental. É possível inferir que a redução dos valores de HbA1c, a redução do peso com o objetivo de manutenção de um IMC normal (20-25 kg/m²) e a redução dos valores de colesterol LDL poderão ser fatores preventivos do aparecimento de DCV.

O mau controlo metabólico foi a variável mais provavelmente favorecedora do aumento da incidência de IR e retinopatia diabética, uma vez que nenhuma outra variável foi estatisticamente significativa.

Relativamente à introdução de insulina na terapêutica antidiabética, os valores elevados de glicémia, HbA1c e triglicérides explicaram parte da probabilidade de vir a necessitar de insulina, sendo importante todo o esforço dos profissionais de saúde em conjunto com os pacientes no sentido de controlar estes valores.

Em suma, este estudo não encontrou todas as associações pretendidas, em parte devido ao número reduzido da amostra, o que levou a que poucas conclusões pudessem ser estabelecidas. Deste modo, não foi possível estabelecer com certeza, quais as variáveis mais fortemente implicadas no surgimento de determinada complicação, sugerindo-se estudos com alargamento da amostra e estudos de caso-controlo para estudar as complicações mais raras.

Será igualmente importante melhorar a codificação a nível dos registos nos cuidados de saúde primários, para permitir melhorias no estudo destas questões.

AGRADECIMENTOS

À doutora Inês Rosendo e à doutora Bárbara Oliveiros pela orientação e ajuda.

Aos meus pais por estarem sempre de braços abertos para mim e por me apoiarem sempre em tudo.

À minha irmã por me ensinar que ter uma irmã mais velha é como ter uma segunda mãe, por ser a minha maior referência e a minha eterna base.

Ao Rafa por confiar em mim mais do que eu própria.

Aos meus amigos de São Pedro e amigas de Coimbra pelo companheirismo e suporte ao longo de todo o meu percurso académico.

Às minhas avós que, apesar de não me verem terminar, viveram comigo a alegria de entrar no curso de Medicina.

REFERÊNCIAS

1. Williams R, Colagiuri S, Almutairi R. IFD Diabetes Atlas [Internet]. 2019. Available from: atlas@idf.org
2. Raposo JF. Diabetes: Factos e Números 2016, 2017 e 2018. *Rev Port Diabetes*. 2020;15(1):19–27.
3. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. AACE/ACE T2D Management. *Endocr Pract*. 2018;24(1):91–120.
4. Devries JH, Bain SC, Rodbard HW, Seufert J, D'Alessio D, Thomsen AB, et al. Sequential intensification of metformin treatment in type 2 diabetes with liraglutide followed by randomized addition of basal insulin prompted by A1C targets. *Diabetes Care*. 2012;35(7):1446–54.
5. Rosenstock J, Rodbard HW, Bain SC, D'Alessio D, Seufert J, Thomsen AB, et al. One-year sustained glycemic control and weight reduction in type 2 diabetes after addition of liraglutide to metformin followed by insulin detemir according to HbA1c target. *J Diabetes Complications* [Internet]. 2013;27(5):492–500. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2013.04.008>
6. Boavida J, Almeida JF de, Anselmo J, Ayala M, Costa AL. Diabetes: Factos e Números - O ano de 2015. Vol. 11, Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes 2015. 2015.
7. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson A-M, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2018;379(7):633–44.
8. Obesity [Internet]. World Health Organization. [cited 2021 Mar 30]. Available from: https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1
9. The Look AHEAD Research Group, Gregg EW. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes: the look AHEAD study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2016;4(11):913–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27595918>
10. Vallejo-Vaz AJ, Robertson M, Catapano AL, Watts GF, Kastelein JJ, Packard CJ, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering for the primary prevention

of cardiovascular disease among men with primary elevations of low-density lipoprotein cholesterol levels of 190 mg/dL or above. *Circulation*. 2017;136(20):1878–91.

11. Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, et al. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2032–43.
12. Libby P. Triglycerides on the rise: Should we swap seats on the seesaw? *Eur Heart J*. 2015;36:774–6.
13. Nichols GA, Philip S, Reynolds K, Granowitz CB, Fazio S. Increased residual cardiovascular risk in patients with diabetes and high versus normal triglycerides despite statin-controlled LDL cholesterol. *Diabetes, Obes Metab*. 2019;21(2):366–71.
14. Azad N, Bahn GD, Emanuele N V., Agrawal L, Ge L, Reda D, et al. Association of blood glucose control and lipids with diabetic retinopathy in the veterans affairs Diabetes trial (VADT). *Diabetes Care*. 2016;39(5):816–22.
15. Mohammedi K, Chalmers J, Herrington W, Li Q, Mancia G, Marre M, et al. Associations between body mass index and the risk of renal events in patients with type 2 diabetes. *Nutr Diabetes [Internet]*. 2018;8(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41387-017-0012-y>
16. Jameson JL, Kasper D, Longo D. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th editi. 2018: 2868, 2877-2878
17. Moss TR. The Impact of Health Literacy on Clinical Outcomes for Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *Adv Diabetes Metab [Internet]*. 2014;2(1):10–9. Available from: <http://www.hrpub.org>
18. Paiva D, Silva S, Severo M, Moura-ferreira P, Lunet N, Azevedo A. Limited Health Literacy in Portugal Assessed with the Newest Vital Sign. *Acta Med Port*. 2017;30(12):861–9.
19. Cravo MG. Literacia em Saúde e complicações em pessoas com diabetes tipo 2. 2017; Available from: <http://hdl.handle.net/10316/81890>.
20. Gomes P. Literacia em saúde e doença cardiovascular na diabetes tipo 2. 2019; Available from: <https://estudogeral.uc.pt/handle/10316/89699>
21. Vieira M. Literacia em saúde , capacitação e qualidade de vida em pessoas com

Diabetes tipo 2. 2020; Available from:
<https://ubibliorum.ubi.pt/handle/10400.6/10749>