



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

CLARISSE LEONARDO AGUIAR

MENOPAUSA E DIABETES

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA INTERNA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROF^a DOUTORA LÉLITA DA CONCEIÇÃO DOS SANTOS**

SETEMBRO 2012

Resumo

Introdução

A menopausa é um processo fisiológico composto por modificações hormonais, sendo cada vez mais frequente devido ao aumento da esperança média de vida. Esta condição leva a alterações da composição corporal, com aumento da prevalência da DM2, DCV e osteoporose, sendo estas patologias com grande impacto na morbilidade e mortalidade. A THS surgiu com intuito de aliviar os sintomas e a minimizar as consequências que a menopausa acarreta, contudo a sua prescrição tem diminuído.

Objetivos

Os objetivos deste trabalho consistiram em caracterizar as mulheres no período pós-menopausa no que diz respeito à prevalência da DM2, de complicações cardiocerebrovasculares e outras patologias, nomeadamente a osteoporose. Tentando avaliar se existiriam diferenças entre aquelas que faziam ou não THS.

Metodologia

Foram selecionadas mulheres na pós-menopausa com idade inferior ou igual a 65 anos, registando-se dados presentes nos processos clínicos de consultas de um trimestre. Procedeu-se à divisão em 3 grupos: não diabéticas e diabéticas, com diagnóstico de diabetes antes ou após a menopausa e se realizaram THS ou não.

Resultados

As mulheres no período de pós-menopausa apresentavam alterações em diversos parâmetros como IMC ($29,42 \text{ kg/m}^2$), HbA1c (7,2%), colesterol total (202,3) e LDL (119,6). No total da amostra a prevalência de DM2 foi de 17,8%, sendo que estas mulheres apresentavam valores de IMC ($p<0,001$), TAS ($p<0,001$), glicémia ($p<0,001$), HbA1c ($p=0,020$) e triglicérideos ($p=0,025$) superiores e HDL inferior ($p=0,018$) em comparação com as não diabéticas, para além da maior prevalência de HTA. Da amostra, 21,1% das mulheres

realizaram THS, sendo que estas apresentavam um menor tempo de evolução de DM2 ($p=0,039$), valores mais baixos de triglicérides ($p=0,042$), colesterol total ($p=0,010$) e TAS ($p=0,012$), bem como menor prevalência de HTA ($p=0,017$). Os preditores para osteoporose foram a DM2 (OR: 11,56), diabetes antes/após menopausa (OR: 21,78 e 9,11), idade da menarca > 13 anos (OR: 4,76), idade da menopausa ≤ 50 anos (OR: 4,65) e o IMC ≥ 25 kg/m² (OR: 0,17).

Discussão e Conclusão

A menopausa está associada a muitas patologias que acarretam as mais diversas consequências. Verificou-se que as mulheres pós-menopáusicas apresentavam uma prevalência de DM2 de 17,8%, justificado pelo facto de a incidência aumentar em idades superiores a 50 anos e na menopausa. Constatou-se que as diabéticas tinham mais complicações. As mulheres que tomaram THS apresentavam menor incidência de DM2, além de menor tempo de evolução da doença. A administração de THS esteve associada a menos complicações, contudo verificou-se uma maior prevalência de microcalcificações mamárias e AVC's. A osteoporose teve como preditor a DM2, contudo a relação entre a osteoporose e a DM2 é complexa, sendo um tema atualmente controverso. Deste modo é importante realçar que o aumento da esperança média de vida deve ser acompanhado com o aumento da qualidade de vida, para isso é necessário um maior conhecimento deste grupo específico.

Palavras-chave

Menopausa; Terapêutica hormonal de substituição; Diabetes mellitus tipo 2; Osteoporose; Complicações vasculares.

Abstract

Background

Menopause is a physiological process consisting of hormonal changes, becoming more common due to increased life expectancy. This condition leads to changes in body composition, with increased prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM), cardio-cerebrovascular disease and osteoporosis, which are diseases with a major impact on morbidity and mortality. Hormone replacement therapy (HRT) emerged aiming to relieve symptoms and minimize the consequences that menopause brings, but the prescription has decreased.

Objetives

The objectives of this study were to characterize women in the postmenopausal period with respect to prevalence of T2DM, cardio-cerebrovascular complications and other pathologies, like osteoporosis. Trying to assess whether there are differences between those who used HRT or not.

Methods

Women at the age less or equal 65 years were selected, registering data on its clinical processes for one trimester. These women were divided into three groups: non-diabetic and diabetic, diagnosed with diabetes before or after the menopause and HRT performed or not.

Results

Women in post-menopausal period showed changes in various parameters such as body mass index (BMI) (29.42 kg/m²), HbA1c (7.2%), total cholesterol (202.3) and LDL (119.6). In the total sample the prevalence of T2DM was 17.8%, and these women had BMI ($p < 0.001$), SBP ($p < 0.001$), glucose ($p < 0.001$), HbA1c ($p = 0.020$) and triglycerides ($p = 0.025$) values upper and lower HDL (P00, 018) compared with the non-diabetic, in addition to a greater prevalence of hypertension. In target population, 21.1% of women used HRT, these

had a shorter development of T2DM ($p = 0.039$), lower values of triglycerides ($p = 0.042$), total cholesterol ($p = 0.010$) and systolic blood pressure (SBP) ($p = 0.012$) and a lower prevalence of hypertension ($p = 0.017$). Predictors for osteoporosis were T2DM (OR: 11.56), diabetes before/after menopause (OR: 21.78 and 9.11), age at menarche > 13 years (OR: 4.76), age at menopause ≤ 50 years (OR: 4.65) and BMI ≥ 25 kg/m² (OR: 0.17).

Discussion and Conclusion

Menopause is associated with many conditions that cause the most varied effects. Women in post-menopausal period showed a prevalence of T2DM of 17,8%, justified by the fact that the incidence increases in ages over 50 years and menopause. It was observed that diabetics had more complications. Women treated by HRT had a lower incidence of T2DM and shorter time to disease progression. The administration of HRT was associated with fewer complications, however there was a higher prevalence of breast microcalcifications and strokes. Osteoporosis has as a predictor T2DM, however the relationship between osteoporosis and DM2 is complex, being currently a controversial topic. Thus it is important that the increase in life expectancy is accompanied with increased quality of life, this requires a better understanding of this group.

Keywords

Menopause; Hormone replacement therapy; Type 2 diabetes; Osteoporosis; Cardio-cerebrovascular complications.

Índice de Tabelas

Tabela 1: Caracterização da geral da amostra total.....	12
Tabela 2: Parâmetros laboratoriais da amostra total.....	12
Tabela 3: Comorbilidades da amostra total.....	13
Tabela 4: Divisão dos grupos do estudo.....	13
Tabela 5: Anos de evolução da DM2 (DM2).....	14
Tabela 6: Caracterização geral (DM2).....	14
Tabela 7: Parâmetros laboratoriais (DM2).....	15
Tabela 8: Comorbilidades (DM2).....	15
Tabela 9: Anos de evolução da DM2 (Diagnóstico DM2 relativamente à menopausa).....	16
Tabela 10: Caracterização geral (Diagnóstico DM2 relativamente à menopausa).....	16
Tabela 11: Parâmetros laboratoriais (Diagnóstico DM2 relativamente à menopausa).....	17
Tabela 12: Comorbilidades (Diagnóstico DM2 relativamente à menopausa).....	17
Tabela 13: Caracterização geral (THS).....	18
Tabela 14: Parâmetros laboratoriais (THS).....	18
Tabela 15: Comorbilidades (THS).....	19
Tabela 16: Anos de evolução da DM2 (THS).....	19
Tabela 17: Preditores de desenvolvimento de osteoporose.....	20
Tabela 18: Preditores de desenvolvimento de osteoporose considerando diabetes.....	20

Índice de Gráficos

Gráfico 1: Grupos em estudo (DM2).....	14
Gráfico 2: Grupos em estudo (Diagnóstico DM2 relativamente a menopausa).....	16
Gráfico 3: Grupos em estudo (THS).....	18

Índice de Abreviaturas

AVC – Acidente Vascular Cerebral

DCV – Doença Cardiocerebrovascular

DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2

DMO – Densidade Mineral Óssea

EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio

HDL – High Density Lipoprotein

HbA_{1c} – Hemoglobina Glicada

HTA – Hipertensão Arterial

IMC – Índice de Massa Corporal

LDL – Low Density Lipoprotein

TAD – Tensão Arterial Diastólica

TAS – Tensão Arterial Sistólica

THS – Terapêutica Hormonal de Substituição

Introdução

O aumento da esperança média de vida que se verificou nos últimos anos originou um incremento da população em faixas etárias mais avançadas, nomeadamente mulheres na menopausa, sendo que estas vivem cerca de um terço das suas vidas nesta condição.

A menopausa, que tem por definição a ausência de menstruações por um período mínimo de 12 meses [1], é um processo fisiológico composto por modificações hormonais, como a redução dos níveis de estradiol e o aumento progressivo dos androgénios [2]. Verificam-se alterações da composição corporal e maior prevalência de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), doença cardiocerebrovascular (DCV) e osteoporose [3].

A DM2 é a doença crónica mais comum em mulheres na menopausa [4], com a prevalência a oscilar entre 4-7% [5]. Deste modo, de acordo com a Sociedade Portuguesa de Diabetologia, existem em Portugal cerca de 2 milhões de mulheres na menopausa, 100.000-140.000 serão portadoras de diabetes. O aumento da incidência da DM2 associado a esta condição deve-se não só à redução da secreção e eliminação da insulina mas, também à resistência à sua ação [4].

A diabetes é um factor de risco para a DCV, com maior gravidade em mulheres do que em homens, quando comparado com grupos de controlo de não diabéticos [3]. A DCV é mais comum em mulheres na pós-menopausa do que na pré-menopausa [3] e nas mulheres na menopausa diabéticas do que em controlos saudáveis [6]. A DCV constitui mesmo uma das principais causas de morte na mulher, no mundo ocidental [2].

A osteoporose é outro dos principais problemas de saúde pública com grande impacto na morbidade e mortalidade. Tem como exemplo de condições propiciadoras a mulher na menopausa, menarca tardia, menopausa precoce, baixo peso [7] e estatura, sedentarismo e corticoterapia prolongada [8].

A relação entre osteoporose e DM2 é complexa, sendo o mecanismo subjacente a esta associação um tema controverso, como se pode verificar pelos diversos artigos publicados. A DM2 já foi relatada como estando associada a uma diminuição [9-12], aumento [3,7,13,14] ou sem ter influência [15] na densidade mineral óssea (DMO). Em adição, as complicações microvasculares [16] e neuropáticas [17] associadas à DM2 contribuem para o aumento do risco de quedas, e conseqüentemente, de fracturas vertebrais e do colo do fêmur, que em alguns casos podem ser mesmo fatais.

De modo a ajudar estas mulheres a aliviar os sintomas da menopausa e a minimizar as conseqüências dessa condição surgiu a terapêutica hormonal de substituição (THS) [4]. Na última década uma em cada cinco mulheres fazia THS, contudo verificou-se uma queda importante da sua prescrição [18]. Os efeitos benéficos são bem conhecidos, como menor índice de massa corporal (IMC) [19], diminuição dos níveis de LDL e aumento de HDL [1,4], aumento da DMO [1,3] e menor risco de fracturas [1], menor incidência de hipertensão arterial (HTA) [19] e DM2 [1,4,19]. Todavia têm surgido algumas polémicas acerca dos efeitos secundários associados a toma desta terapêutica, como aumento dos níveis de colesterol total [19] e triglicéridos [1], aumento do risco de cancro da mama, de DCV e de tromboembolismo venoso [1,18].

Caracterizar este grupo etário reveste-se de enorme importância, porque irá permitir criar programas preventivos, de modo a aumentar a qualidade de vida destas mulheres.

Os objetivos deste trabalho consistiram em caracterizar as mulheres no período pós-menopausa no que diz respeito à prevalência da DM2, de complicações cardiocerebrovasculares e outras patologias, nomeadamente a osteoporose. Tentando avaliar se existiriam diferenças entre aquelas que faziam ou não THS.

População e Métodos

Foram consultados os processos clínicos de uma população constituída por mulheres na pós-menopausa com idade inferior ou igual a 65 anos, seguidas na Consulta Externa no serviço de Medicina Interna do Hospital da Universidade de Coimbra, entre Setembro de 2011 e Novembro de 2011.

A amostra foi dividida em 3 grupos e estes subdivididos em 2: não diabéticas e diabéticas, com diagnóstico de DM2 antes ou após a menopausa, ou se realizaram THS ou não.

As variáveis analisadas foram a idade, altura e peso para cálculo do IMC, hemoglobina glicada (HbA_{1c}), glicémia de jejum, colesterol (total, HDL e LDL), triglicéridos, tensão arterial sistólica (TAS), tensão arterial diastólica (TAD) e idade da menarca e da menopausa. Registou-se a presença de DM2, o tempo de evolução da patologia e o momento do diagnóstico em relação com a menopausa, e ainda o tratamento com THS. Quantificou-se os casos de hipertensão arterial (HTA), dislipidémia (hipercolesterolémia, hipertrigliceridémia e dislipidémia mista), eventos cardiocerebrovasculares, incluindo a doença tromboembólica (acidente vascular cerebral (AVC), enfarte agudo do miocárdio (EAM), trombose venosa profunda e embolia pulmonar), bem como outras patologias associadas à menopausa, como é o caso da osteoporose, microcalcificações/cancro da mama e litíase vesicular. Foi excluído o registo da espessura do endométrio devido à sua ausência na maioria dos processos clínicos. Procedeu-se à identificação de preditores de osteoporose na amostra total.

Para a população alvo foram consideradas mulheres com idade inferior ou igual a 65 anos, uma vez que acima desse limite estão incluídas num grupo etário denominado de idoso, sendo que se verifica um aumento da prevalência de patologias associadas à idade, como aquelas que estão em estudo neste trabalho.

A DM2 foi considerada quando glicemia em jejum ≥ 126 mg/dl ou HbA1c $\geq 6,5\%$, de acordo com os critérios da ADA, ou se toma de antidiabéticos orais ou insulina. A dislipidemia foi definida como colesterol total ≥ 200 mg/dl ou triglicerídeos ≥ 150 mg/dl ou tratamento com antidislipidêmicos. Relativamente à HTA, esta patologia foi considerada quando valores de tensão arterial superiores a 140 mmHg de sistólica e/ou 90 de mmHg de diastólica ou tratamento anti-hipertensor.

Análise estatística:

Recorreu-se ao software estatístico SPSS[®] v19.0.0.2 para caracterização da amostra obtida. Para as variáveis qualitativas, com duas ou mais categorias, foram determinadas frequências absolutas e relativas. A média amostral e o desvio padrão foram utilizados para caracterizar as variáveis referidas na metodologia, excepto a glicemia, o tempo de evolução da DM2 e os triglicerídeos que foram caracterizadas recorrendo à mediana e intervalo interquartil. Para todas as variáveis contínuas, foram determinados os valores mínimos e máximos. Nas comparações entre os subgrupos foram utilizadas as estatísticas descritivas já mencionadas, relativamente às características qualitativas foi usado o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. Estimou-se o valor do *Odds Ratio* e respetivo intervalo de confiança a 95% para a quantificação das diferenças estatisticamente significativas. A comparação de variáveis contínuas entre dois subgrupos fez uso do teste t de Student sempre que a normalidade dos valores foi comprovada pelo teste Shapiro-Wilks. Caso contrário utilizou-se o teste Mann-Whitney. Na determinação dos preditores para presença de osteoporose consideraram-se as variáveis mencionadas na metodologia como candidatas a serem incluídas no modelo de regressão logístico. A seleção das variáveis a incluir no modelo foi feita usando o método Stepwise Forward com teste de razão de verosimilhanças. Para cada variável incluída no modelo de regressão testou-se, usando o teste de Wald, se o valor do respetivo

coeficiente era nulo e estimou-se o OR ajustado e o seu IC a 95%. O nível de significância utilizado nesta análise foi de 5%.

Resultados

Foram analisados 120 processos clínicos sendo excluídos 30 por falta de dados. Deste modo, os resultados representam apenas os dados referentes aos 90 processos clínicos completos.

- **CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO:**

A caracterização geral das 90 mulheres na pós-menopausa incluídas no estudo encontra-se na Tabela 1.

Idade (anos)	58,1±4,9
Idade da menarca (anos)	12,7±1,4
Idade da menopausa (anos)	47,8±4,5
IMC (kg/m ²)	29,42±5,89
TAS (mmHg)	128,6±16,7
TAD (mmHg)	77,1±11,1

Tabela 1: Caracterização da geral da amostra.

A Tabela 2 apresenta os parâmetros laboratoriais da população total, com base nas análises de rotinas mais recentes.

Glicémia (mg/dL)	109,6±44,5
HbA _{1c} (%)	7,2±2,1
Colesterol total (mg/dL)	202,3±36,4
HDL (mg/dL)	55,3±13,8
LDL (mg/dL)	119,6±32,2
Triglicerídeos (mg/dL)	133,3±97,9

Tabela 2: Parâmetros laboratoriais.

Foram identificadas comorbilidades associadas à menopausa, encontrando-se representadas na Tabela 3.

	Frequência	Percentagem
DM2	16	17,8
HTA	52	57,8
Dislipidemia	50	55,6
Hipercolesterolemia	41	45,6
Hipertrigliceridemia	4	4,4
Dislipidemia mista	5	5,6
AVC	4	4,4
Outras complicações tromboembólicas	10	11,1
Osteoporose	25	27,8
Microcalcificações mamárias	13	14,4
Litíase vesicular	13	14,4

Tabela 3: Comorbilidades. Não foram identificados casos de EAM e cancro da mama.

De acordo com a metodologia procedeu-se à divisão da amostra em 3 grupos e depois à subdivisão em 2, representados na Tabela 4.

		Frequência	Percentagem
DM2	Sem DM2	74	82,2
	Com DM2	16	17,8
	TOTAL	90	100
Diagnóstico DM2	Diagnóstico antes menopausa	5	31,3
	Diagnóstico após menopausa	11	68,8
	TOTAL	16	100
THS	Sem THS	71	78,9
	Com THS	19	21,1
	TOTAL	90	100

Tabela 4: Grupos do estudo

- **DIABETES:**

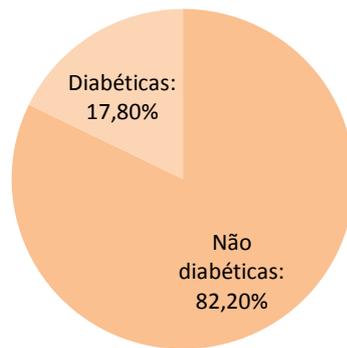


Gráfico 1: Grupos em estudo.

Diabéticas	6,0 (1,0-10,0)
------------	----------------

Tabela 5: Anos de evolução da DM2 – Mediana (P25-P75), referentes às 16 mulheres diabéticas.

Após comparação entre os dois grupos obteve-se os seguintes resultados:

	Não diabéticas	Diabéticas
Idade (anos) *	57,4±4,8	61,4±4,4
Idade menarca (anos)	12,8±1,4	12,4±1,3
Idade da menopausa (anos)	47,9±4,5	47,5±4,5
IMC (kg/m ²) *	28,27±5,49	34,72±4,77
TAS (mmHg) *	125,8±15,5	141,8±16,5
TAD (mmHg)	76,9±11,0	78,1±11,6
THS (%)	21,6	18,8

Tabela 6: Caracterização geral. Verificou-se diferenças significativas para a idade, IMC e TAS (* p < 0,05).

	Não diabéticas	Diabéticas
	Mediana (P25-P75)	
Glicémia (mg/dL) *	93,0 (90,0-101,0)	146,5 (111,5-234,5)
Triglicerídeos (mg/dL) *	103,5 (76,0-147,0)	150,0 (120,0-190,5)
	Média ± Desvio padrão	
HbA _{1c} (%) *	6,1±0,7	8,4±2,5
Colesterol total (mg/dL)	201,0±34,3	208,1±45,6
HDL (mg/dL) *	56,9±13,5	47,9±12,9
LDL (mg/dL)	119,8±30,0	119,1±42,0

Tabela 7: Parâmetros laboratoriais. As diferenças entre os grupos foram significativas para a glicémia, triglicerídeos, HbA_{1c} e HDL (* p < 0,05).

	Não diabéticas	Diabéticas
HTA * ^a	51,4%	87,5%
Dislipidemia	51,4%	75,0%
Hipercolesterolemia	43,2%	56,3%
Hipertrigliceridemia	4,1%	6,3%
Dislipidemia mista	4,1%	12,5%
AVC	2,7%	12,5%
Outras complicações tromboembólicas	10,8%	12,5%
Osteoporose	23,0%	50,0%
Microcalcificações mamárias	16,2%	6,3%
Litíase vesicular	16,2%	6,3%

Tabela 8: Comorbilidades. Verificou-se diferenças significativas para a HTA (* p < 0,05.^a

OR = 6,632).

- **DIAGNÓSTICO DA DIABETES:**

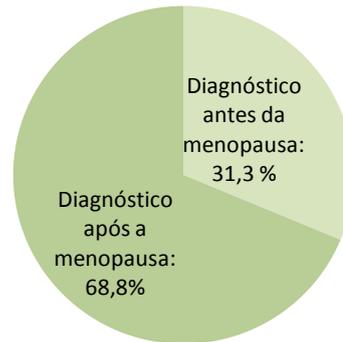


Gráfico 2: Grupos em estudo.

	Mediana (P25-P75)
Diagnóstico de diabetes antes da menopausa	10,0 (1,0-13,0)
Diagnóstico de diabetes após da menopausa	5,0 (1,0-8,0)

Tabela 9: Anos de evolução da DM2. Não foram identificadas diferenças significativas.

Após comparação entre os dois grupos obteve-se os seguintes resultados:

	Antes menopausa	Após menopausa
Idade (anos)	59,2±4,4	62,5±4,2
Idade menarca (anos)	12,6±1,8	12,3±1,1
Idade da menopausa (anos)	49,2±4,3	46,7±4,6
IMC (kg/m ²)	32,72±4,72	35,63±4,72
TAS (mmHg)	150,6±19,3	137,7±14,3
TAD (mmHg)	83,4±6,5	75,7±12,8
THS (%)	20,0	18,2

Tabela 10: Caracterização geral. Não foram identificadas diferenças significativas.

	Antes menopausa	Após menopausa
	Mediana (P25-P75)	
Glicemia (mg/dL)	156,0 (111,0-248,0)	138,0 (112,0-221,0)
Triglicédeos (mg/dL)	114,0 (73,0-138,0)	177,0 (130,0-194,0)
	Média ± Desvio padrão	
HbA _{1c} (%)	9,0±3,5	8,1±2,3
Colesterol total (mg/dL)	227,4±49,2	199,4±43,4
HDL (mg/dL)	54,6±13,3	44,9±12,1
LDL (mg/dL)	127,6±24,0	115,2±48,6

Tabela 11: Parâmetros laboratoriais. Não foram identificadas diferenças significativas.

	Antes menopausa	Após menopausa
HTA	80,0%	90,9%
Dislipidemia	80,0%	72,7%
Hipercolesterolemia	60,0%	54,5%
Hipertrigliceridemia	0,0%	9,1%
Dislipidemia mista	20,0%	9,1%
AVC	0,0%	18,2%
Outras complicações tromboembólicas	0,0%	18,2%
Osteoporose	60,0%	45,5%
Microcalcificações mamárias	20,0%	0,0%
Litíase vesicular	0,0%	9,1%

Tabela 12: Comorbilidades. Não foram identificadas diferenças significativas.

- **TERAPÊUTICA HORMONAL DE SUBSTITUIÇÃO:**

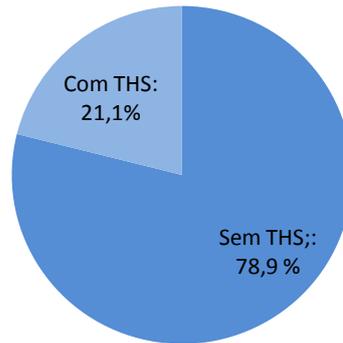


Gráfico 3: Grupos em estudo.

Após comparação entre os dois grupos obteve-se os seguintes resultados:

	Sem THS	Com THS
Idade (anos) *	58,6±5,1	56,3±3,6
IMC (kg/m ²)	29,60±6,08	28,74±5,21
TAS (mmHg) *	130,9±15,8	120,1±17,9
TAD (mmHg)	78,1±10,4	73,5±12,9
Idade menarca (anos)	12,8±1,4	12,4±1,5
Idade da menopausa (anos)	48,2±4,4	46,6±4,6

Tabela 13: Caracterização geral. Verificou-se diferenças significativas para a idade e TAS (* p < 0,05).

	Sem THS	Com THS
	Mediana (P25-P75)	
Triglicerídeos (mg/dL) *	120,0 (80,0-162,0)	77,0 (62,0-131,0)
	Média ± Desvio padrão	
Glicémia (mg/dL)	112,5±49,5	98,7±10,9
HbA _{1c} (%)	7,3±2,2	6,3±0,6
Colesterol total (mg/dL) *	205,9±39,0	188,9±19,3
HDL (mg/dL)	55,2±14,3	55,4±11,8
LDL (mg/dL)	121,5±34,8	112,8±18,6

Tabela 14: Dados laboratoriais. As diferenças entre os grupos foram significativas para os triglicerídeos e colesterol total (* p < 0,05).

	Sem THS	Com THS
Diabetes	18,3%	15,8%
HTA * ^a	64,8%	31,6%
Dislipidemia	59,2%	47,4%
Hipercolesterolemia	46,5%	42,1%
Hipertrigliceridemia	4,2%	5,3%
Dislipidemia mista	7,0%	0,0%
AVC	2,8%	10,5%
Outras complicações tromboembólicas	12,7%	5,3%
Osteoporose	28,2%	26,3%
Microcalcificações mamárias	11,3%	26,3%
Litíase vesicular	14,1%	15,8%

Tabela 15: Comorbilidades. Verificou-se diferenças significativas para a HTA (* $p < 0,05$.^a

OR = 0,251).

	Sem THS	Com THS
Anos de evolução da DM2 *	8,0 (4,0-10,0)	1,0 (0,1-3,0)

Tabela 16: Anos de evolução da DM2, independentemente do momento em que surgiu a doença em relação com a menopausa. - Mediana (P25-P75). * $p < 0,05$.

• PREDITORES PARA OSTEOPOROSE:

Foi realizado uma análise multivariada com o intuito de identificar preditores para o desenvolvimento de osteoporose. Obtendo-se os resultados apresentados nas Tabelas 17 e 18, em que a osteoporose esteve associada à DM2, DM2 antes/após a menopausa, idade da menarca > 13 anos, idade da menopausa ≤ 50 anos e o IMC ≥ 25 kg/m².

	p	OR	IC 95%
Diabetes	0,001	11,558	2,634 – 50,718
THS	9,971	1,026	0,259 – 4,063
IMC \geq 25	0,006	0,172	0,049 – 0,606
Idade da menarca \geq 13	0,013	4,758	1,399 – 16,183
Idade da menopausa \leq 50	0,031	4,652	1,156 – 18,724

Tabela 17: Preditores de desenvolvimento de osteoporose. A THS não foi preditor para a osteoporose ($p > 0,05$).

	p	OR	IC 95%
Diabetes antes da menopausa vs. Sem DM	0,012	21,784	1,988 – 238,733
Diabetes após a menopausa vs. Sem DM	0,008	9,114	1,779 – 46,685

Tabela 18: Preditores de desenvolvimento de osteoporose considerando diabetes. A DM2 surge como preditor para a osteoporose ($p < 0,05$).

Discussão

No estudo foram incluídas 90 mulheres na pós-menopausa com média de idades de 58,1 \pm 4,9 anos. A idade da menopausa foi de 47,8 anos, ligeiramente inferior à média Europeia (50,1-52,8 anos) [20].

Constatou-se que apresentavam ligeiras alterações em diversos parâmetros, nomeadamente, IMC (29,42 kg/m²), HbA1c (7,2%), colesterol total (202,3 mg/dL) e LDL (119,6 mg/dL) (Tabela 1 e 2), estando de acordo com Janssen et al (2011) que afirma que o ganho ponderal, a alteração dos níveis lipídicos e aumento dos níveis de glucose estão correlacionados não só com a idade mas também com a menopausa.

Segundo o Estudo da Prevalência da Diabetes em Portugal de 2009 [21], estima-se que 11,7% da população portuguesa era portadora desta patologia, sendo 9,5% do total do sexo feminino. No presente estudo a população alvo apresentava uma prevalência de DM2 de 17,8%, o que pode ser justificado pelo facto da incidência da DM2 aumentar em idades superiores a 50 anos e no período da pós-menopausa, com se verificou num estudo transversal realizado em mulheres brasileiras com idades compreendidas entre 40-65 anos [22]. Pelo contrário, este valor não está de acordo com outro estudo [3] realizado na população geral feminina na Suécia, com idades compreendidas entre 50-59 anos, em que a prevalência da DM2 foi de 6,4%, o que pode ser justificado pelo facto do presente estudo se basear numa população seguida em consultas hospitalares e assim apresentarem um aumento de patologias crónicas, como a DM2.

Uma das causas do aumento da incidência de diabetes nas últimas décadas é o envelhecimento populacional [22], que foi evidenciado no estudo uma vez que as mulheres diabéticas eram mais velhas ($61,4 \pm 4,4$ anos) que as não diabéticas ($57,4 \pm 4,8$ anos) ($p=0,002$).

As mulheres diabéticas apresentavam um IMC médio de $34,72 \text{ kg/m}^2$ (Tabela 6), o que corresponde a obesidade classe I, ao contrário das não diabéticas que estavam incluídas na classe de excesso de peso ($28,27 \text{ kg/m}^2$) ($p=0,001$), estando em concordância com estudos [10,22,23] que afirmam que a DM2 está associada à obesidade.

Como seria de esperar as diabéticas ainda apresentavam valores superiores de TAS, glicémia, HbA1c e triglicédeos, bem como HDL inferior, quando comparadas com as mulheres não diabéticas (Tabelas 6 e 7).

No que refere a comorbilidades (Tabela 8), verificou-se que a HTA apresentava uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,008$) entre os dois grupos, sendo possível afirmar que a ocorrência desta doença nas diabéticas é 6,63 vezes superior comparativamente às não diabéticas (IC 95%: 1,41 – 31,25). Esta diferença pode ser explicada pelo maior IMC destas

mulheres, uma vez que já foi evidenciado o aumento do risco de desenvolvimento de HTA na população obesa [22].

Relativamente à DCV, apesar de um elevado número de mulheres diabéticas, que além de serem mais velhas, também apresentam uma maior prevalência de HTA, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. Estes resultados não estão de acordo com o esperado, uma vez que a DM2 [3,4,22], a HTA [22], a menopausa [4] e a idade [3] são importantes factores de risco para a DCV, o que deveria originar um aumento da prevalência desta patologia no grupo das mulheres diabéticas.

Igualmente, não se verificou diferenças significativas relativamente a microcalcificações mamárias, litíase vesicular e osteoporose entre os grupos de mulheres com diabetes e mulheres sem diabetes (Tabela 8).

Quanto ao momento em que surge a DM2 (Gráfico 2), verifica-se que a maioria das mulheres (68,8%) desenvolveu a patologia após a menopausa. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos (Tabela 9-12). Contudo é de referir que as mulheres com diagnóstico de DM2 após a menopausa apresentavam um IMC de 35,63 kg/m², estando incluídas na obesidade classe II, ao contrário do grupo com diagnóstico antes da menopausa que estavam incluídas na obesidade classe I (32,72 kg/m²).

A terapêutica hormonal de substituição foi prescrita a 21,1% das mulheres seguidas em consulta (Gráfico 3), verificando-se provavelmente que a publicação de diversos estudos sobre os efeitos secundários da terapêutica teve algum impacto na sua prescrição. De referir que mulheres que tomaram THS eram em média mais novas ($p=0,030$), não tendo sido possível apurar claramente se as outras fizeram anteriormente a terapêutica.

Não se identificaram diferenças significativas relativamente ao IMC entre os dois grupos, embora o IMC fosse mais elevado nas mulheres que não realizaram a THS, resultados que estão em concordância com alguns estudos [3,19] que defendem que esta terapêutica está associada a uma menor prevalência de obesidade, a um aumento da massa muscular magra e diminuição da gordura abdominal.

As mulheres que tomaram THS apresentavam menor incidência de DM2 (15,8%) do que as mulheres que não realizaram a terapêutica (18,3%), apesar das diferenças não serem estatisticamente significativas ($p=1,000$). Esta diferença ocorre à semelhança com estudos [4,19] que defendem que a THS não só diminui a resistência à insulina, bem como que a diminuição do IMC associada à terapêutica também o pode justificar parcialmente.

Contudo como se pode verificar na Tabela 16, as mulheres medicadas com THS apresentavam um menor tempo de evolução da diabetes ($p=0,039$), que está em concordância com Lauzon-Guillain et al (2009), que afirma que a toma de THS diminui a incidência de DM2 e que após um ano de descontinuação da terapêutica perde-se o efeito protetor associado.

Em conformidade com alguns estudos [19], verificou-se que esta terapêutica também está associada a valores mais baixos de TAS ($p=0,012$) e a diminuição da prevalência de HTA ($p=0,017$) [19], podendo-se afirmar que a presença desta patologia é 74,9% inferior nas mulheres que tomaram THS (IC 95%: 25,9% - 91,5%).

A nível laboratorial (Tabela 14) as mulheres que realizaram a THS apresentaram valores mais baixos de triglicéridos ($p=0,042$) e de colesterol total ($p=0,010$), resultados que não estão de acordo com alguns trabalhos [1,19] que afirmam que a toma de THS está associada a um aumento dos níveis destes dois parâmetros laboratoriais.

Em relação a patologias associadas, como DCV, microcalcificações mamárias, litíase vesicular e osteoporose não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os

dois grupos, o que não está em concordância com outros estudos realizados [1–4,18] que defendem que a toma de THS está associada ao aumento do risco de DCV, incluindo AVC, tromboembolismo venoso, cancro da mama e litíase vesicular, bem como a diminuição da incidência de osteoporose, o que no presente estudo se pode dever à pequena amostra. De referir, no entanto, que foi clinicamente relevante que as mulheres que tomaram THS desenvolveram 2 vez mais microcalcificações mamárias e tiveram uma frequência 3 vezes superior de AVC's (Tabela 15), resultados que já estão em concordância com o anteriormente referido.

Relativamente aos preditores para desenvolvimento de osteoporose, a partir dos resultados apresentados nas Tabelas 17 e 18 conclui-se que as variáveis com influência foram a DM2, diabetes antes/após a menopausa, menarca > 13 anos, menopausa ≤ 50 anos e IMC ≥ 25 kg/m².

As mulheres diabéticas, embora fossem mais obesas, apresentaram um risco 11,56 vezes superior (IC 95% 2,63-50,72) de desenvolver osteoporose comparativamente com as não diabéticas, à semelhança do que é defendido por alguns estudos [9-12] que afirmam que a DM2 está associada a uma diminuição da densidade mineral óssea e, conseqüentemente, a um aumento da prevalência de osteoporose.

O momento em que surge a DM2 em relação com a menopausa (Tabela 18) aparenta influenciar o risco de desenvolvimento da osteoporose. Isto é, as mulheres que desenvolveram DM2 antes da menopausa apresentaram um risco de desenvolver esta patologia de 21,78 vezes superior do que as mulheres não diabéticas, por sua vez as que desenvolveram DM2 após a menopausa esse risco foi de 9,11 vezes superior.

Nas restantes variáveis, constatou-se que as mulheres com menarca > 13 anos e menopausa ≤ 50 anos apresentavam maior risco de desenvolver osteoporose, com 4,56 (IC

95%: 1.40 - 16.18) e 5,27 (IC 95%: 1.16 - 18.72) vezes respectivamente. Por outro lado as mulheres com $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ apresentam um risco 82,9% inferior de desenvolver esta patologia (IC 95%: 39.4% - 95.1%). Deste modo, os resultados surgem em conformidade com o que seria esperado, visto que a menarca tardia, menopausa precoce e baixo peso são factores de risco de osteoporose [7,8].

Na Tabela 17 demonstra-se que a THS não está associada à presença de osteoporose, uma vez que não se encontra uma relação causa efeito significativa, $p=0,971$, o que vai de encontro ao relatado por Samsioe et al (2010) que defende que a THS atrasa a perda da densidade mineral óssea associada à idade.

As limitações do presente estudo foram a pequena amostra (90 indivíduos) que pode ter influenciado alguns resultados, bem como o facto do trabalho se basear em processos clínicos de mulheres seguidas em consultas hospitalares, o que implica serem indivíduos com maior prevalência de patologias crónicas. Outra limitação relevante foi a ausência de um grupo composto por mulheres na pré-menopausa para comparação com as mulheres na pós-menopausa, não sendo deste modo possível comparar grupos de mulheres com a mesma idade mas com diferentes condições hormonais, para assim relacionar o aparecimento de patologias com a menopausa. No entanto foi possível aferir-se algumas conclusões para esta amostra que podem servir como base para um estudo mais alargado e prospetivo.

Conclusão final:

Em suma, a menopausa está associada a muitas patologias que acarretam as mais diversas consequências. Neste estudo verificaram-se que as mulheres pós-menopáusicas apresentavam alterações nos parâmetros laboratoriais e elevada prevalência de DM2. As mulheres diabéticas ainda evidenciaram maior prevalência de HTA, obesidade e pior controlo

laboratorial. Apenas um quinto da amostra realizou THS, contudo apresentaram menor tempo de evolução da DM2, menor prevalência de HTA e um melhor controlo em alguns parâmetros. A osteoporose esteve associada à DM2, idade da menarca > 13 anos, idade da menopausa ≤ 50 anos e o IMC ≥ 25 kg/m².

Deste modo é importante realçar que o aumento da esperança média de vida deve ser acompanhado com o aumento da qualidade de vida, para isso é necessário um maior conhecimento deste grupo específico, para se atuar de forma a prevenir as comorbilidades que possam surgir ou que já estejam presentes. A revisão de eventuais terapêuticas benéficas, entre elas a THS, seria de interesse no sentido também preventivo.

Referências bibliográficas

- [1] Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition, 2008.
- [2] Janssen I, Powell LH, Crawford S, Lasley B, Sutton-Tyrrell K. Menopause and the Metabolic Syndrome. *Arch Intern Med* 2008;168(14):1568-1575.
- [3] Samsioe G, Lidfeldt J, Nerbrand C, Nilsson P. The Women's Health in the Lund Area (WHILA) study—An overview. *Maturitas* 2010; 65:37-45.
- [4] Wedisinghe L, Perera M. Diabetes and the menopause. *Maturitas* 2009; 63: 200-203.
- [5] SPD - Sociedade Portuguesa de Diabetologia [homepage na Internet]. Menopausa e Diabetes. Consultada em 22/08/2012. Disponível em: http://www.spd.pt/index.php?option=com_content&view=article&id=128&Itemid=195.
- [6] Manning PJ, Allum A, Jones S, Sutherland WHF, Williams SM. The Effect of Hormone Replacement Therapy on Cardiovascular Risk Factors in Type 2 Diabetes. *Arch Intern Med* 2001;161:1772-1776.
- [7] Shan PF, Wu XP, Zhang H, Cao XZ, Gu W, Deng XG, et al. Bone mineral density and its relationship with body mass index in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus in mainland China. *J Bone Miner Metab* 2009; 27:190–197.
- [8] Silva JAP. *Reumatologia Prática*. 2ª edição, 2005.
- [9] Hosoda H, Fukui M, Nakayama I, Asano M, Kadono M, Hasegawa G, et al. Bone mass and bone resorption in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism Clinical and Experimental* 2008; 57: 940-945.
- [10] Khalil N, Sutton-Tyrrell K, Strotmeyer ES, Greendale GA, Vuga M, Selzere F, et al. Menopausal bone changes and incident fractures in diabetic women: a cohort study. *Osteoporosis Int*. 2011 May; 22(5): 1367-1376.

-
- [11] Moghimi N, Rahimi E, Derakhshan S, Farhadifar F. Osteoporosis in Postmenopausal Diabetic Women; Prevalence and Related Factors. *Iran J Nucl Med* 2008; 16(2): 28-33.
- [12] Viégas M, Costa C, Lopes A, Griz L, Medeiro MA, Bandeira F. Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus and their relationship with duration of the disease and chronic complications. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2011; 25: 216-221.
- [13] Dennison EM, Syddall HE, Sayer AA, Craighead S, Phillips DIW, Cooper C. Increased bone density and decreased bone turnover, but no evident alteration of fracture susceptibility in elderly women with diabetes mellitus. *Diabetologia* 2004; 47:1963–1968.
- [14] Hadzibegovic I, Miskic B, Cosic V, Prvulovic D, Bistrovic D. Increased bone mineral density in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Ann Saudi Med* 2008; 28(2):102-104.
- [15] Sosa M, Dominguez M, Navarro MC, Segarra MC, Hernández D, de Pablos P, et al. Bone mineral metabolism is normal in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications* 1996 Jul-Aug; 10(4):201-5.
- [16] Abdulameer SA, Sulaiman SAS, Hassali MAA, Subramaniam K, Sahib MN. Osteoporosis and type 2 diabetes mellitus: what do we know, and what we can do? *Patient Preference and Adherence* 2012; 6: 435–448.
- [17] Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia* 2005; 48: 1292–1299.

- [18] Lagro-Janssen ALM, Knufing MWA, Scheurs L, Well C. Significant fall in hormone replacement therapy prescription in general practice. *Family Practice* 2010; 27:424-429.
- [19] Lauzon-Guillain B, Fournier A, Fabre A, Simon N, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, et al. Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (E3N) cohort. *Diabetologia* 2009 October; 52(10):2092-2100.
- [20] Palacios S, Henderson VW, Siseles N, Tan D, Villaseca T. Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region. *Climacteric* 2010; 13:419–428.
- [21] DGS – Direcção-Geral da Saúde. Estudo de Prevalência da Diabetes em Portugal 2009.
- [22] Machado VSS, Valadares ALR, Costa-Paiva L, Morais SS, Pinto-Neto AM. Morbidades e fatores associados em mulheres climatéricas: estudo de base populacional em mulheres com 11 anos ou mais de escolaridade. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2012; 34(5):215-20.
- [23] Jung JK, Kim HJ, Lee HK, Kim SS, Shin CS, Kim JT. Fracture Incidence and Risk of Osteoporosis in Female Type 2 Diabetic Patients in Korea. *Diabetes Metab J* 2012; 36:144-150.