



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Cláudio Alexandre Costa dos Santos

NOVOS GRUPOS DE DIABETES *MELLITUS*
TIPO 2 NA POPULAÇÃO PORTUGUESA
ANÁLISE BASEADA EM SEIS VARIÁVEIS

Dissertação no âmbito do Mestrado em Biotecnologia Farmacêutica,
orientada pelo Professor Doutor Pedro Filipe Lopes da Silva Monteiro
e pelo Professor Doutor Sérgio Paulo Magalhães Simões apresentada à
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Julho de 2020



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Cláudio Alexandre Costa dos Santos

**NOVOS GRUPOS DE DIABETES *MELLITUS* TIPO 2 NA
POPULAÇÃO PORTUGUESA
ANÁLISE BASEADA EM SEIS VARIÁVEIS**

Dissertação no âmbito do Mestrado em Biotecnologia Farmacêutica, orientada pelo Professor Doutor Pedro Filipe Lopes da Silva Monteiro e pelo Professor Doutor Sérgio Paulo Magalhães Simões apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Julho de 2020

Agradecimentos

Ao meu orientador externo, Professor Doutor Pedro Monteiro, que desde o primeiro momento se disponibilizou para me guiar ao longo deste percurso. Por toda a ajuda na recolha de dados, assim como todos os ensinamentos que me transmitiu. Pelo seu rigor científico e conhecimento, os quais contribuíram para clarificar dúvidas e resolver problemas que foram surgindo com o desenrolar do trabalho.

Ao meu orientador interno, Professor Doutor Sérgio Simões, por toda a disponibilidade e dedicação demonstrada.

À minha coorientadora, Professora Doutora Sónia Costa, por todo o dinamismo, disponibilidade e acompanhamento.

Ao Professor Doutor Luís Margalho, pelo valioso apoio no tratamento estatístico, fundamental para a conclusão desta investigação.

A todos os elementos da Unidade de Investigação Clínica em Cardiologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E., em especial às Enfermeiras Daniela Pais e Sara Rodrigues e à Doutora Tânia Gonçalves, por todo o auxílio e disponibilidade na recolha de dados.

Aos meus pais Célia Costa e Camilo Santos, à minha avó Maria Brito, e à minha namorada Telma Teixeira, por todo o apoio incondicional, motivação e palavras de incentivo, por nunca me terem feito duvidar. Sem vocês, jamais esta luta seria possível de superar.

À minha restante família, amigos e colegas pelo apoio e amizade demonstrados ao longo deste percurso.

A todas as pessoas não mencionadas e que de alguma forma contribuíram para a realização desta dissertação de Mestrado.

A todos, com a maior sinceridade, o meu profundo agradecimento!

Resumo

Introdução: A Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) é a forma de diabetes mais comum no adulto, com cerca de 90 a 95% dos casos. Caracteriza-se por uma utilização ineficaz de insulina ou pela sua produção ineficiente pelo pâncreas. É um problema à escala global, intimamente relacionado com fatores genéticos e ambientais, como o envelhecimento, histórico familiar, alimentação, falta de exercício físico, sedentarismo e obesidade, contribuindo para o aumento da prevalência e incidência desta. Assim, é fundamental ter conhecimento sobre os eventos cardiovasculares prévios de cada indivíduo, complicações microvasculares associadas, bem como do tratamento farmacológico atual.

Objetivos: Os principais objetivos deste estudo centraram-se na divisão dos indivíduos com pré-diabetes e diagnóstico de DMT2 seguidos em consulta de ensaio clínico na Unidade de Investigação Clínica em Cardiologia (UICC) em novos grupos, com características distintas entre si, para auxiliar na individualização dos tratamentos, pela identificação da prevalência de eventos cardiovasculares prévios, complicações microvasculares e tratamento farmacológico para esta patologia em cada grupo, e pela avaliação de possíveis relações entre estes e cada um dos diferentes grupos.

Métodos: Análise e recolha dos dados obtidos a partir do processo clínico de cada indivíduo que aceitou participar no estudo entre os dias 31 de outubro de 2019 e 6 de março de 2020. Foram incluídos indivíduos com DMT2 e pré-diabetes participantes em ensaios clínicos na UICC, sem dificuldades cognitivas e idade igual ou superior a 18 anos. Os parâmetros antropométricos e analíticos foram recolhidos em contexto de consulta. Após a divisão dos indivíduos em 5 grupos com base em seis variáveis distintas: índice de massa corporal (IMC), idade de cada indivíduo, idade de diagnóstico da DMT2, valor de hemoglobina glicada (HbA1c), modelo homeostático que estima a função das células β (HOMA2-B) e a resistência à insulina (HOMA2-IR), foi realizada a análise estatística descritiva e inferencial da amostra.

Resultados: Foram incluídos 227 indivíduos, dos quais 191 diabéticos e 36 pré-diabéticos, apresentaram uma média de idades de 70.3 e 62 anos, respetivamente, maioritariamente do sexo masculino, 78,5% e 86,1%. O grupo 1 apresentou os indivíduos pré-diabéticos (15,9%), enquanto que os indivíduos diabéticos foram distribuídos pelos grupos 2 (1,8%), 3 (17,6%), 4 (21,1%) e 5 (43,6%).

Excetuando a relação entre retinopatia diabética (RD) e os diferentes grupos, em que esta se mostrou dependente apenas no caso dos diferentes 5 grupos ($p < 0,05$), em todas as restantes relações em que houve dependência, a mesma ocorreu nos diferentes 5 grupos e nos diferentes 4 grupos (1, 3, 4 e 5). Deste modo, verificou-se relação de dependência entre ocorrência de enfarte agudo do miocárdio (EAM) prévio ($p < 0,05$), nefropatia diabética (NFD) ($p < 0,05$), insuficiência renal crónica (IRC) ($p < 0,05$), administração de metformina ($p < 0,05$), de inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) ($p < 0,05$) e análogos de insulina (AI) ($p < 0,05$) e os diferentes grupos.

Relativamente à relação entre ocorrência de eventos cardiovasculares prévios e ocorrência de complicações microvasculares por grupo, verificou-se dependência entre EAM prévio e neuropatia diabética (NRD) no grupo 5 ($p < 0,05$), entre EAM prévio e NFD no grupo 5 ($p < 0,05$), entre EAM prévio e IRC nos grupos 3, 4 e 5 ($p < 0,05$), entre insuficiência cardíaca (IC) prévia e IRC nos grupos 1 e 5 ($p < 0,05$) e entre fibrilhação auricular (FA) prévia e IRC no grupo 5 ($p < 0,05$).

Quanto à relação entre ocorrência de eventos cardiovasculares prévios e tratamento farmacológico para a DMT2 por grupo, observou-se dependência entre EAM prévio e administração de metformina nos grupos 3 e 5 ($p < 0,05$), entre EAM prévio e administração de sulfonilureias no grupo 5 ($p < 0,05$), entre EAM prévio e administração de inibidores da DPP-4 nos grupos 4 e 5 ($p < 0,05$), entre EAM prévio e administração de inibidores do cotransportador tipo 2 de sódio/glicose (SGLT2) no grupo 3 ($p < 0,05$) e entre EAM prévio e administração de AI no grupo 5 ($p < 0,05$). A mesma verificou-se também entre IC prévia e administração de metformina no grupo 5 ($p < 0,05$), entre IC prévia e administração de IH no grupo 5 ($p < 0,05$), entre angina (ANG) prévia e administração de inibidores da DPP-4 nos grupos 3 e 5 ($p < 0,05$) e entre ANG prévia e administração de inibidores do SGLT2 no grupo 4 ($p < 0,05$).

No que concerne à relação de dependência entre ocorrência de complicações microvasculares associadas à DMT2 e tratamento farmacológico, esta foi visível nos seguintes casos: entre NRD e administração de AI no grupo 5 ($p < 0,05$), entre RD e administração de metformina no grupo 4 ($p < 0,05$), entre RD e administração de AI nos grupos 4 e 5 ($p < 0,05$), entre NFD e administração de metformina nos grupos 4 e 5 ($p < 0,05$), entre NFD e administração de inibidores da DPP-4 no grupo 5 ($p < 0,05$) e entre NFD e administração de AI no grupo 5 ($p < 0,05$). Verificou-se também relação de dependência entre IRC e administração de metformina nos grupos 3, 4 e 5 ($p < 0,05$), entre IRC e administração de inibidores da DPP-4

nos grupos 4 e 5 ($p < 0,05$), entre IRC e administração de inibidores do SGLT2 nos grupos 3 e 5 ($p < 0,05$), entre IRC e administração de AI nos grupos 3 e 5 ($p < 0,05$) e entre pé diabético (PD) e administração de AI nos grupos 4 e 5 ($p < 0,05$).

Conclusões: Foi possível replicar os diferentes grupos numa amostra da população portuguesa, bem como o estudo da prevalência e o estabelecimento de algumas relações de dependência entre eventos cardiovasculares prévios, complicações microvasculares e tratamento farmacológico nestes. Ainda assim, o número reduzido de indivíduos do grupo 2 fez com que, a certa altura, se optasse pelo estudo de relações de dependência apenas com os grupos 1, 3, 4 e 5.

Palavras-chave: Diabetes *mellitus* tipo 2; grupos; eventos cardiovasculares prévios; complicações microvasculares; tratamento farmacológico.

Abstract

Introduction: Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is the most common form of diabetes in adults, with 90 to 95% of cases. It is characterized by an ineffective use of insulin or inefficient production by the pancreas. It is a problem on a global scale, closely related to genetic and environmental factors, such as aging, family history, diet, lack of physical exercise, physical inactivity and obesity, contributing to the increase in its prevalence and incidence. Thus, it is essential to have knowledge about each individual's previous cardiovascular events, associated microvascular complications, as well as the current pharmacological treatment.

Aims: The main objectives of this study focused on division of individuals with pre-diabetes and with diagnosis of T2DM followed in clinical trial consultation at the UICC in new groups, with different characteristics, to assist in the individualization of treatments, by identifying the prevalence of cardiovascular events, microvascular complications and pharmacological treatment for this pathology in each group, and assessing possible relationships between them and each of the different groups.

Methods: Analysis and collection of data obtained from the clinical file of each individual who agreed to participate in the study between October 31, 2019 and March 6, 2020. Individuals with T2DM and pre-diabetes participating in clinical trials at Clinical Research Unit in Cardiology (UICC), without cognitive difficulties and aged 18 years or over were included. Anthropometric and analytical parameters were collected in the context of a consultation. After dividing the individuals into 5 groups based on six different variables: body mass index (BMI), age of each individual, age at diagnosis of DM2, glycated haemoglobin value (HbA1c) and homeostatic model assessment 2 estimates of β -cell function (HOMA2-B) and insulin (HOMA2-IR), a descriptive and inferential statistical analysis of the sample were performed.

Results: 227 individuals were included, of which 191 diabetic and 36 prediabetic, with an average age of 70.3 and 62 years, respectively, mostly male, 78.5% and 86.1%. Group 1 presented prediabetic individuals (15.9%), while diabetic individuals were divided into groups 2 (1.8%), 3 (17.6%), 4 (21.1%) and 5 (43.6%).

Except for the relationship between diabetic retinopathy (RD) and the different groups, in which it was shown to be dependent only in the case of the 5 different groups ($p < 0.05$), in all

other relationships in which there was dependence, the same occurred in the different 5 and 4 groups (1, 3, 4 and 5). Thus, there was a dependency relationship between the occurrence of previous acute myocardial infarction (AMI) ($p<0.05$), diabetic nephropathy (DN) ($p<0.05$), chronic kidney disease (CKD) ($p<0.05$), administration of metformin ($p<0.05$), dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors ($p<0.05$) and insulin analogues (IA) ($p<0.05$) and the different groups.

Regarding the relationship between the occurrence of previous cardiovascular events and the occurrence of microvascular complications by group, there was a dependence between previous AMI and diabetic neuropathy (DNR) in group 5 ($p<0.05$), between previous AMI and DN in group 5 ($p<0.05$), between previous AMI and CKD in groups 3, 4 and 5 ($p<0.05$), between previous heart failure (HF) and CKD in groups 1 and 5 ($p<0.05$) and between previous atrial fibrillation (AF) and CKD in group 5 ($p<0.05$).

As for the relationship between the occurrence of previous cardiovascular events and pharmacological treatment for T2DM by group, there was a dependence between previous AMI and administration of metformin in groups 3 and 5 ($p<0.05$), between previous AMI and administration of sulfonylureas in group 5 ($p<0.05$), between previous AMI and administration of DPP-4 inhibitors in groups 4 and 5 ($p<0.05$), between previous AMI and administration of sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors in group 3 ($p<0.05$) and between previous and administration of IA in group 5 ($p<0.05$). There was also a dependency relationship between previous HF and administration of metformin in group 5 ($p<0.05$), between previous HF and administration of HI in group 5 ($p<0.05$), between previous angina (ANG) and administration of DPP-4 inhibitors in groups 3 and 5 ($p<0.05$) and between previous ANG and administration of SGLT2 inhibitors in group 4 ($p<0.05$).

Regarding the dependency relationship between the occurrence of microvascular complications associated with DMT2 and pharmacological treatment, this was visible in the following cases: between DNR and administration of IA in group 5 ($p<0.05$), between DR and administration of metformin in group 4 ($p<0.05$), between DR and IA administration in groups 4 and 5 ($p<0.05$), between DN and metformin administration in groups 4 and 5 ($p<0.05$), between DN and administration of DPP-4 inhibitors in group 5 ($p<0.05$) and between ND and IA administration in group 5 ($p<0.05$). There was also a dependency relationship between CKD and metformin administration in groups 3, 4 and 5 ($p<0.05$), between CKD and administration of DPP-4 inhibitors in groups 4 and 5 ($p<0.05$), between CKD and administration of SGLT2 inhibitors in groups 3 and 5 ($p<0.05$), between CKD and

administration of IA in groups 3 and 5 ($p<0.05$) and between DF and administration of IA in groups 4 and 5 ($p<0.05$).

Conclusions: It was possible to replicate the different groups in a sample of the Portuguese population, as well as the study of prevalence and the establishment of some dependency relationships between previous cardiovascular events, microvascular complications and pharmacological treatment in them. Even so, the small number of individuals in group 2 led, at a certain point, to choose the study of dependency relationships only with groups 1, 3, 4 and 5.

Keywords: Type 2 diabetes *mellitus*; groups; previous cardiovascular events; microvascular complications; pharmacological treatment.

Índice

Índice	xiii
Índice de Figuras	xvii
Índice de Tabelas	xix
Lista de Siglas e Acrónimos	xxi
I. Introdução	I
I. Diabetes Mellitus tipo 2	I
I.1. Definição de Diabetes <i>Mellitus</i>	1
I.2. Tipos de Diabetes <i>Mellitus</i>	1
I.3. Epidemiologia.....	2
I.4. Etiologia e Fisiopatologia.....	5
I.4.1. Disfunção das células beta pancreáticas.....	5
I.4.2. Resistência à insulina.....	6
I.5. Diagnóstico.....	7
I.5.1. Glicemia de jejum.....	8
I.5.2. Hemoglobina glicada.....	9
I.6. Fatores de Risco.....	10
I.6.1. Fatores etiológicos não modificáveis.....	11
I.6.1.1. Fatores genéticos.....	11
I.6.1.2. Envelhecimento populacional.....	11
I.6.2. Fatores etiológicos modificáveis.....	12
I.6.2.1. Obesidade e sedentarismo.....	12
I.6.2.2. Hábitos tabágicos.....	14
I.6.2.3. Privação do sono.....	15
I.6.2.4. Hábitos etílicos.....	15
I.7. Tratamento.....	16
I.7.1. Tratamento farmacológico.....	16
I.7.1.1. Metformina.....	17
I.7.1.2. Sulfonilureias.....	18
I.7.1.3. Tiazolidinedionas/Glitazonas.....	19
I.7.1.4. Inibidores da alfa-glucosidase.....	20
I.7.1.5. Inibidores da dipeptidil peptidase-4.....	20
I.7.1.6. Agonistas do peptídeo semelhante ao glucagon-1.....	21

1.7.1.7.	Inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2.....	22
1.7.1.8.	Insulina humana.....	23
1.7.1.9.	Análogos de insulina	23
1.7.2.	Tratamento não farmacológico	24
1.7.2.1.	Hábitos alimentares	25
1.7.2.2.	Atividade física	25
1.8.	Complicações	27
1.8.1.	Complicações macrovasculares.....	27
1.8.1.1.	Dislipidemia.....	27
1.8.1.2.	Hipertensão arterial.....	28
1.8.1.3.	Doenças cardiovasculares.....	29
1.8.1.3.1.	Acidente vascular cerebral	30
1.8.1.3.2.	Enfarte agudo do miocárdio.....	31
1.8.1.3.3.	Insuficiência cardíaca	32
1.8.2.	Complicações microvasculares.....	33
1.8.2.1.	Neuropatia diabética	33
1.8.2.2.	Nefropatia diabética	34
1.8.2.3.	Retinopatia diabética.....	36
2.	Divisão da Diabetes Mellitus tipo 2 em Grupos	36
2.1.	Importância da Divisão em Grupos.....	36
3.	Objetivos.....	39
3.1.	Objetivos Gerais.....	39
3.2.	Objetivos Específicos.....	39
4.	Metodologia.....	41
4.1.	Desenho do Estudo	41
4.1.1.	Tipo de estudo	41
4.1.2.	Considerações éticas.....	41
4.1.3.	Local de estudo	42
4.1.4.	Período de estudo	42
4.2.	Seleção da Amostra.....	42
4.2.1.	Recolha de dados.....	43
4.2.2.	Divisão dos indivíduos em grupos.....	43
4.2.3.	Plano de investigação.....	44
4.2.4.	Análise estatística.....	46
5.	Resultados.....	47

5.1.	Caracterização Geral da Amostra	47
5.1.1.	Caracterização sociodemográfica	47
5.1.2.	Caracterização do perfil clínico	50
5.1.3.	Caracterização relativamente a parâmetros laboratoriais.....	52
5.1.4.	Caracterização relativamente a comportamentos de saúde	54
5.2.	Prevalência de Eventos Cardiovasculares Prévios, Complicações Microvasculares e Tratamento Farmacológico para a Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2 nos Diferentes Grupos	57
5.2.1.	Prevalência de eventos cardiovasculares prévios	57
5.2.2.	Prevalência de complicações microvasculares	59
5.2.3.	Prevalência do tratamento farmacológico	60
5.3.	1ª Parte: Relação entre Eventos Cardiovasculares Prévios, Complicações Microvasculares e Tratamento Farmacológico para a Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2 e os Diferentes 5 Grupos	61
5.3.1.	Relação entre eventos cardiovasculares prévios e os diferentes 5 grupos	62
5.3.2.	Relação entre complicações microvasculares e os diferentes 5 grupos.....	63
5.3.3.	Relação entre tratamento farmacológico e os diferentes 5 grupos	66
5.4.	2ª Parte: Relação entre Eventos Cardiovasculares Prévios, Complicações Microvasculares e Tratamento Farmacológico para a Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2 e os Diferentes 4 Grupos	68
5.4.1.	Relação entre eventos cardiovasculares prévios e os diferentes 4 grupos	68
5.4.2.	Relação entre complicações microvasculares e os diferentes 4 grupos.....	69
5.4.3.	Relação entre tratamento farmacológico e os diferentes 4 grupos	71
5.5.	3ª Parte: Relações entre Eventos Cardiovasculares Prévios, Complicações Microvasculares e Tratamento Farmacológico por Grupo	73
5.5.1.	Relação entre eventos cardiovasculares prévios e complicações microvasculares por grupo.....	73
5.5.2.	Relação entre eventos cardiovasculares prévios e tratamento farmacológico por grupo.....	75
5.5.3.	Relação entre complicações microvasculares e tratamento farmacológico por grupo.....	76
6.	Discussão.....	79
6.1.	Perfil Sociodemográfico da Amostra	79
6.2.	Perfil Clínico e Laboratorial da Amostra	80
6.3.	Comportamentos de Saúde da Amostra	82
6.4.	Prevalência de Eventos Cardiovasculares Prévios, Complicações Microvasculares e Tratamento Farmacológico para a Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2 nos Diferentes Grupos	83
6.5.	Relação entre Eventos Cardiovasculares Prévios, Complicações Microvasculares e Tratamento Farmacológico e os Diferentes Grupos.....	89
6.6.	Relações entre Eventos Cardiovasculares Prévios, Complicações Microvasculares e Tratamento Farmacológico por Grupo	93
6.6.1.	Relação entre eventos cardiovasculares e complicações microvasculares por grupo.....	93

6.6.2.	Relação entre eventos cardiovasculares e tratamento farmacológico por grupo	94
6.6.3.	Relação entre complicações microvasculares e tratamento farmacológico por grupo.	97
7.	Conclusões.....	101
8.	Referências Bibliográficas	105
Anexos		127
	Anexo A – Parecer Favorável da Comissão de Ética para a Saúde do CHUC	127
	Anexo B – Parecer Favorável do Conselho de Administração do CHUC.....	128
	Anexo C – CILE	129

Índice de Figuras

Figura 1. Estimativa do número de indivíduos com DM, distribuídos por diferentes regiões, no ano de 2017 e 2040. Adaptado de IDF (2019).....	3
Figura 2. Distribuição dos indivíduos por género e por grupo	47
Figura 3. Distribuição dos indivíduos por área de residência e por grupo.....	49
Figura 4. Distribuição dos indivíduos do grupo experimental por idade de diagnóstico de DMT2	50
Figura 5. Percentagem (%) de realização de atividade física nos diferentes 5 grupos	55

Índice de Tabelas

Tabela 1. Critérios de diagnóstico da DM. Adaptado de ADA (2020a)	8
Tabela 2. Distribuição dos indivíduos por idade e por grupo	48
Tabela 3. Distribuição dos indivíduos por estado civil e por grupo.....	48
Tabela 4. Distribuição dos indivíduos por situação laboral e por grupo.....	49
Tabela 5. Distribuição dos indivíduos do grupo experimental por idade de diagnóstico de DMT2	50
Tabela 6. Distribuição dos indivíduos por peso e por grupo	51
Tabela 7. Distribuição dos indivíduos por altura e por grupo.....	51
Tabela 8. Distribuição dos indivíduos por IMC e por grupo	52
Tabela 9. Valores de HbA1c (%) nos diferentes 5 grupos.....	52
Tabela 10. Valores de glicemia de jejum (mg/dL) nos diferentes 5 grupos	53
Tabela 11. Valores de Insulina (uUI/mL) nos diferentes 5 grupos.....	54
Tabela 12. Tipo de atividade física nos diferentes 5 grupos.....	55
Tabela 13. Frequência de realização de atividade física nos diferentes 5 grupos.....	55
Tabela 14. Frequência de consumo de bebidas alcoólicas nos diferentes 5 grupos.....	56
Tabela 15. Frequência de hábitos tabágicos atuais nos diferentes 5 grupos	56
Tabela 16. Frequência de hábitos tabágicos prévios nos diferentes 5 grupos	57
Tabela 17. Prevalência de eventos cardiovasculares prévios nos diferentes 5 grupos	58
Tabela 18. Prevalência de complicações microvasculares associadas à DMT2 nos diferentes 5 grupos.....	59
Tabela 19. Prevalência do tratamento farmacológico para a DMT2 nos grupos 2, 3, 4 e 5.6 l	
Tabela 20. Perfil de ocorrência (%) de EAM prévio por grupo.....	63
Tabela 21. Perfil de ocorrência (%) de RD por grupo	64
Tabela 22. Perfil de ocorrência (%) de NFD por grupo	64
Tabela 23. Perfil de ocorrência (%) de IRC por grupo	65
Tabela 24. Perfil de administração (%) de metformina por grupo.....	66
Tabela 25. Perfil de administração (%) de inibidores da DPP-4 por grupo	67
Tabela 26. Perfil de administração (%) de AI por grupo.....	67
Tabela 27. Perfil de ocorrência (%) de EAM prévio por grupo.....	69
Tabela 28. Perfil de ocorrência (%) de NFD por grupo	70
Tabela 29. Perfil de ocorrência (%) de IRC por grupo	71
Tabela 30. Perfil de administração (%) de metformina por grupo.....	72

Tabela 31. Perfil de administração (%) de inibidores da DPP-4 por grupo	72
Tabela 32. Perfil de administração (%) de AI por grupo.....	73
Tabela 33. Relação entre a ocorrência de eventos cardiovasculares prévios e a ocorrência de complicações microvasculares por grupo	74
Tabela 34. Relação entre a ocorrência de eventos cardiovasculares prévios e o tratamento farmacológico por grupo	76
Tabela 35. Relação entre a ocorrência de complicações microvasculares e o tratamento farmacológico por grupo	78

Lista de Siglas e Acrónimos

χ^2 – Qui-quadrado

ADA – *American Diabetes Association*

ADO – Antidiabéticos orais

AI – Análogos de insulina

ANG – Angina de peito

APDP – Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal

AVC – Acidente vascular cerebral

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE

CILE – Consentimento Informado Livre e Esclarecido

DA – Doença de alzheimer

DCV – Doenças cardiovasculares

DG – Diabetes gestacional

DGS – Direção-Geral da Saúde

DISL – Dislipidémia

DM – *Diabetes Mellitus*

DMT1 – *Diabetes Mellitus* tipo 1

DMT2 – *Diabetes Mellitus* tipo 2

DMT3 – *Diabetes Mellitus* tipo 3

DNA – Ácido desoxirribonucleico

DP – Desvio padrão

DPP-4 – Dipeptidil peptidase-4

EAM – Enfarte agudo do miocárdio

EMA – *European Medicines Agency*

ESC – Sociedade Europeia de Cardiologia

ESH – Sociedade Europeia de Hipertensão

FA – Fibrilhação auricular

FDA – *Food and Drug Administration*

GADA – Anticorpos anti glutamato descarboxilase

GLP-I – Peptídeo semelhante ao glucagon-I

HbA1c – Hemoglobina glicada

HDL – Lipoproteínas de alta sensibilidade

HOMA – *Homeostasis model assessment*

HOMA2-B – Modelo homeostático que estima a função das células β

HOMA2-IR – Modelo homeostático que estima a resistência à insulina

HTA – Hipertensão arterial

IC – Insuficiência cardíaca

IDF – *International Diabetes Federation*

IH – Insulina humana

IMC – Índice de massa corporal

IRC – Insuficiência renal crónica

LDL – Lipoproteínas de baixa sensibilidade

NFD – Nefropatia diabética

NRD – Neuropatia diabética

OMS – Organização Mundial de Saúde

PA – Pressão arterial

PAD – Pressão arterial diastólica

PAS – Pressão arterial sistólica

PD – Pé diabético

PIB – Produto interno bruto

PNAF – Programa Nacional para a Promoção de Atividade Física

PREVADIAB – *“First diabetes prevalence study in Portugal”*

PTGO – Prova de tolerância à glicose oral

RD – Retinopatia diabética

RI – Resistência à insulina

SGLT2 – Cotransportador tipo 2 de sódio/glicose

SNS – Serviço Nacional de Saúde

TFG – Taxa de filtração glomerular

UICC – Unidade de Investigação Clínica em Cardiologia

I. Introdução

I. Diabetes *Mellitus* tipo 2

I.1. Definição de Diabetes *Mellitus*

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a Diabetes *Mellitus* (DM) é definida como sendo “uma doença metabólica de etiologia múltipla, caracterizada por hiperglicemia crónica, com distúrbios no metabolismo de hidratos de carbono, lípidos e proteínas, resultantes de defeitos na secreção da insulina, da ação da mesma, ou de ambos.” (Alberti e Zimmet, 1998).

De acordo com a *American Diabetes Association* (2020a) (ADA) que segue os critérios definidos pela OMS, podemos dividir esta patologia em quatro tipos etiologicamente distintos entre si: tipo 1, tipo 2, gestacional e tipos específicos. Também a norma da Direção-Geral da Saúde (DGS) adota esta classificação (DGS, 2011a).

I.2. Tipos de Diabetes *Mellitus*

A Diabetes *Mellitus* tipo I (DMT1) caracteriza-se por uma destruição autoimune mediada das células β presentes nos ilhéus de Langerhans do pâncreas (DeFronzo, Ferrannini e Zimmet, 2010). A destruição destas leva a que haja ocorrência de insulinopenia absoluta (Priya e Kalra, 2018), podendo esta ser devida a um mecanismo autoimune (mais comum) ou imune (mais raro), sendo designadas respetivamente por DMT1 autoimune e idiopática (Catarino *et al.*, 2019). Este tipo representa entre 5–10% de todos os casos de DM, sendo a forma mais comum presente na infância e na adolescência (DGS, 2011a).

A Diabetes *Mellitus* tipo II (DMT2) corresponde a cerca de 90–95% dos casos, estando associada a uma utilização ou produção ineficaz de insulina pelo pâncreas (Hurtado e Vella, 2019). É o tipo de DM mais comum no adulto, aparecendo com maior frequência em indivíduos com idade superior a 40 anos podendo, no entanto, surgir em idades mais jovens, principalmente em populações onde haja uma maior prevalência desta patologia (Khawandanah, 2019).

Esta é caracterizada por insulinopenia relativa, podendo haver um maior ou menor grau de insulinorresistência, facto pela qual a resistência à insulina (RI) no fígado e nos músculos e a disfunção das células β pancreáticas tornam esta patologia tão complexa (Cerf, 2013;

Chatterjee, Khunti e Davies, 2017). A DMT2 está intimamente relacionada com diversos fatores genéticos e ambientais, nomeadamente: envelhecimento, histórico familiar, alimentação desequilibrada, falta de exercício físico, sedentarismo e obesidade (Murea, Ma e Freedman, 2012).

A diabetes gestacional (DG) é definida como um grau variável de intolerância à glicose, com início ou primeiro reconhecimento durante a gravidez. Embora na generalidade dos casos se resolva após o parto, todas mulheres afetadas devem ser reavaliadas pois apresentam um risco acrescido de, mais tarde, virem a desenvolver DMT2 (Egan e Dinneen, 2019).

É de salientar que tem surgido recentemente por parte de alguns investigadores a designação de Diabetes *Mellitus* tipo 3 (DMT3), correspondendo à forte correlação que existe entre a DMT2 e a Doença de Alzheimer (DA) nomeadamente no que diz respeito a alterações pato fisiológicas. No entanto, esta definição ainda não é consensual entre a comunidade científica uma vez que não é apenas a DMT2 um fator de risco para a DA, mas vice-versa, ou seja, são os doentes com DA o maior fator de risco para a DMT2, o que leva a que a relação entre estas duas patologias seja ainda inconclusiva (Kandimalla, Thirumala e Reddy, 2017).

Geralmente, antes do aparecimento da DMT2, um determinado indivíduo passa por uma situação denominada de pré-diabetes. A pré-diabetes é caracterizada por um aumento dos níveis de glicose plasmática acima dos valores normais, mas abaixo dos valores considerados para o diagnóstico de DMT2, incluindo as condições de tolerância diminuída à glicose e/ou uma anomalia da glicemia de jejum. Estes indivíduos apresentam um elevado risco de vir a desenvolver doenças cardiovasculares (DCV) e DM pelo que é fundamental a utilização de programas de prevenção de forma a travar o aumento desta patologia (Grundy, 2012).

De acordo com a International Diabetes Federation (IDF) (2019), o risco de desenvolver DM na população está a aumentar sendo, como tal, necessário avaliar a sua incidência.

1.3. Epidemiologia

A DMT2 é considerada como uma pandemia no século XXI uma vez que nos países desenvolvidos, assim como nos países em vias de desenvolvimento, esta se encontra em crescimento acentuado. O aumento da população mundial, aliado à redução da taxa de natalidade nos países desenvolvidos, leva a que haja um incremento do envelhecimento populacional, que em conjugação com os diversos fatores genéticos e ambientais, tem como

consequência uma progressão da prevalência desta patologia, envolvendo elevados custos, tanto a nível social como económico (Seuring, Archangelidi e Suhrcke, 2015).

Segundo dados epidemiológicos apresentados pela IDF (2019), cerca de 463 milhões de pessoas em todo o mundo, o correspondente a 9,3% da população adulta com idade compreendida entre os 20 e 79 anos, têm DM. Até 2045 é expectável que este número aumente para os 700 milhões de pessoas, atingindo assim 10,9% da população adulta mundial. Estima-se que a prevalência de DM em mulheres com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos seja de 8,4%, ligeiramente menor do que entre os homens, 9,1% (IDF, 2019).

A Figura I representa o número estimado de indivíduos entre os 20 e 79 anos com DM, distribuídos por diferentes regiões, no ano de 2019, bem como as respetivas projeções para o ano de 2045. É possível verificar que a região do Pacífico Ocidental é aquela que apresenta o maior número de diabéticos a nível mundial.

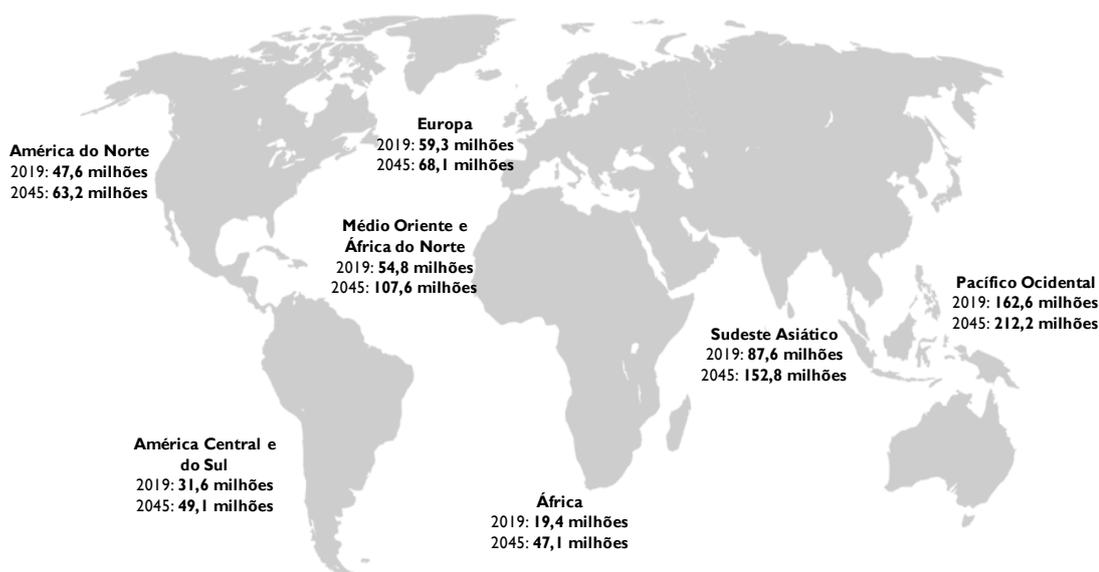


Figura I. Estimativa do número de indivíduos com DM, distribuídos por diferentes regiões, no ano de 2019 e 2040.

Adaptado de IDF (2019)

Prevê-se que aproximadamente 49,7% de toda a população tenha DM desconhecendo a sua presença (Cho *et al.*, 2018). A maior parte dos casos corresponde a DMT2, uma vez que um indivíduo que apresente esta patologia pode permanecer sem sintomatologia durante vários anos. Como consequência, a hiperglicemia vai causando vários danos no organismo de forma silenciosa (IDF, 2019).

Segundo o estudo “*First diabetes prevalence study in Portugal*” (PREVADIAB), a DM tem uma elevada prevalência em Portugal, havendo uma diferença significativa no número de casos

entre homens (14,2%) e mulheres (9,5%) com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos (Gardete-Correia *et al.*, 2010).

De acordo com o Relatório do Programa Nacional para a Diabetes 2017 levado a cabo pela DGS, a prevalência estimada de DM na população portuguesa com idades entre os 20 e 79 anos (7,7 milhões de indivíduos) é de 13,3%. Ou seja, mais de 1 milhão de portugueses pertencentes a esta faixa etária tem DM, sendo que 44% destes permanecem sem diagnóstico da mesma (DGS, 2017a).

Por outro lado, a prevalência da DM na população residente em Portugal com idades entre os 25 e 74 anos, é de 9,8%, sendo este um número superior ao valor da média europeia, que se situa nos 9,1%. É possível verificar que existe uma diferença estatisticamente significativa na sua incidência entre o sexo feminino e masculino, que apresentam valores de 7,7% e 12,1%, respetivamente. A sua incidência aumenta com a idade, sendo mais elevada no grupo etário dos 65 aos 74 anos (23,8%) e mais baixa no grupo dos indivíduos com idades entre os 35 e os 44 anos (0,9%) (Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2016).

Em Portugal, a região do Alentejo apresenta o valor mais elevado (11,3%) em contraste com a região do Algarve (7,7%). Quanto à prevalência padronizada para o sexo e grupo etário, verifica-se que a mais elevada se encontra na Região Autónoma dos Açores (Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2016).

Relativamente ao nível de escolaridade e à situação profissional, a incidência da DM é mais elevada nos indivíduos sem instrução ou com o ensino básico (20,1%) e sem atividade profissional (20,6%), sendo menor em indivíduos com o ensino superior (4,0%) e com atividade profissional (5,3%) (Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2016).

Nos últimos anos tem-se verificado que o risco relativo de mortalidade por DM aumenta com a vulnerabilidade associada às condições sociais e económicas da área de residência. Assim, as razões de mortalidade mais elevadas associadas a esta patologia verificam-se, atualmente, em municípios rurais, com um índice de privação socio-material mais elevado (Santana *et al.*, 2014). Apesar da mortalidade por DM ter vindo a diminuir nos últimos anos, esta doença tem um contributo significativo nas causas da mesma, sendo responsável por mais de 4% das mortes no sexo feminino e mais de 3% das mortes no sexo masculino, o que corresponde a cerca de 2200–2500 mulheres e cerca de 1600–1900 homens (DGS, 2017a).

Em 2014, a DM em Portugal teve um custo direto estimado entre 1300–1550 milhões de euros, registando uma despesa de cerca de 8–10% dos gastos em saúde, o equivalente a

0,7–0,9% do Produto Interno Bruto (PIB) nacional (Santana *et al.*, 2014). É assim fundamental compreender corretamente a sua etiologia e fisiopatologia.

1.4. Etiologia e Fisiopatologia

Em indivíduos saudáveis, após a ingestão de alimentos ricos em hidratos de carbono, há um incremento dos níveis de glicose plasmática, levando à ativação das células β pancreáticas, que, por sua vez, libertam insulina na corrente sanguínea. Este aumento leva a que haja uma absorção de glicose por parte do fígado, intestino e tecidos periféricos (mais concretamente, tecido muscular e adiposo), estimulando a glicólise e a glicogénese, havendo assim uma redução dos níveis de glicose no sangue (Dimitriadis *et al.*, 2011; Honka *et al.*, 2018). Em contrapartida, quando há uma diminuição dos níveis de glicose plasmática, a secreção de insulina pelas células β diminui, verificando-se um aumento da secreção de glucagon pelas células α pancreáticas. Este aumento estimulará a produção de glicose no fígado, ocorrendo assim o processo de glicogenólise (degradação de glicogénio) e gliconeogénese (conversão de ácido láctico, glicerol e aminoácidos), levando assim ao aumento da concentração de glicose na corrente sanguínea (Hatting *et al.*, 2018). Assim, a insulina e o glucagon, secretados pelas células β e α pancreáticas, respetivamente, são duas hormonas que se revelam fundamentais na regulação e manutenção dos níveis de glicose sanguínea.

Os indivíduos com DMT2 caracterizam-se por hiperglicemia crónica (Zheng *et al.*, 2018), resultante da resistência à ação da insulina e de uma diminuição na secreção de glucagon em resposta à glicose ingerida. Nestes, e após uma refeição, os níveis de glicose plasmática aumentam mais do que em indivíduos que não apresentam esta patologia, sendo que o pico de insulina é menor e os níveis de glucagon aumentam ligeiramente. Em contraste com indivíduos normais, nos portadores de DMT2 não ocorre uma diminuição dos níveis plasmáticos de glucagon, sendo este um fator-chave na compreensão da desregulação do metabolismo da glicose, da RI e da produção insuficiente de insulina (Spellman, 2010).

1.4.1. Disfunção das células beta pancreáticas

O pâncreas é um órgão alongado (12–20 cm de comprimento em adultos), sendo constituído por células endócrinas e exócrinas. As primeiras estão localizadas nos ilhéus de Langerhans, sendo responsáveis pela produção de hormonas reguladoras de processos metabólicos (como por exemplo a insulina e o glucagon), principalmente no processo de

homeostasia da glicose (Heidt, Mulholland e Simeone, 2009), enquanto que as segundas estão relacionadas com a secreção e libertação de enzimas digestivas no lúmen gastrointestinal (Kwon e Pessin, 2013). Os ilhéus de Langerhans são constituídos por 4 tipos de células neuro-endócrinas: células α que segregam glucagon, células β que segregam insulina, células δ que segregam somatostatina e células produtoras de peptídeo pancreático (Folli *et al.*, 2018).

As células β são aquelas que se encontram em maior número e, em indivíduos com DMT2, estas são continuamente ativadas para sintetizar e secretar insulina devido a uma hiperglicemia crónica, sendo que o *stress* celular resultante desta ação induz a deterioração e apoptose celular gradual (Ashcroft e Rorsman, 2012). Num estadio inicial desta patologia, estas células aumentam a secreção de insulina para compensar a resistência à mesma. De salientar que, nesta fase, a tolerância à glicose permanece normal. Este mecanismo compensatório faz com que ocorra uma falha progressiva das células β , levando a que haja uma progressão da doença. A DMT2 desenvolve-se assim quando a capacidade de secreção de insulina pelas células β não é suficiente para superar o grau de resistência dos tecidos à insulina (Skyler *et al.*, 2017).

Segundo Saisho (2015), existem estudos recentes a demonstrar que a disfunção das células β pancreáticas é fundamental para uma melhor compreensão da fisiopatologia da DMT2. Também a disfunção das mesmas está presente no diagnóstico da doença, piorando progressivamente com o avançar desta.

1.4.2. Resistência à insulina

A insulina é uma hormona constituída por 51 aminoácidos, possuindo um peso molecular de 5808 g/mol. É composta por uma cadeia α e β ligadas entre si como um dímero por duas pontes dissulfeto, apresentando uma terceira ponte dentro da cadeia α . Esta hormona é produzida e libertada pelas células β pancreáticas em resposta ao aumento dos níveis de glicose plasmáticos, sendo responsável pela normalização destes para níveis fisiológicos. A compreensão dos mecanismos que levam à diminuição da sensibilidade à insulina podem ser determinantes como forma de desenvolver novos agentes terapêuticos capazes de promover um tratamento mais eficaz para a RI (Yaribeygi *et al.*, 2019).

A RI é um estado patológico caracterizado por um défice na resposta das células-alvo aos níveis normais de insulina circulante (Carneiro *et al.*, 2011), sendo considerada como a principal causa da DMT2. Esta envolve uma resposta menos eficaz da ação da insulina nos

tecidos-alvo, principalmente no fígado, no tecido muscular esquelético e no tecido adiposo, verificando-se uma diminuição da taxa de eliminação de glicose plasmática para uma determinada concentração de insulina (Carneiro *et al.*, 2011). Ainda assim, não existe certeza se a RI ocorre simultaneamente em todos os tecidos ou se é específica para cada um (Honka *et al.*, 2018).

Quando ocorre RI, as células β pancreáticas são estimuladas a produzir uma grande quantidade de insulina de forma a manter os níveis de glicemia dentro do normal. No entanto, são vários os fatores relacionados com esta condição, nomeadamente: a obesidade, a disfunção mitocondrial, o processo inflamatório, a hiperinsulinemia, a lipotoxicidade, fatores genéticos, o stress do retículo endoplasmático, o envelhecimento, o stress oxidativo, etc. (Ye, 2013).

Para prever as concentrações homeostáticas que surgem dos vários graus de deficiência das células β e da RI, é utilizado um modelo computacional. A comparação dos valores em jejum de um doente com DMT2 com as previsões do modelo permitem uma avaliação quantitativa dos valores de RI e da disfunção das células β na hiperglicemia em jejum (*homeostasis model assessment*, HOMA) (Matthews *et al.*, 1985). Este modelo é utilizado para avaliar a função das células β (HOMA2-B) e a RI (HOMA2-IR) a partir das concentrações basais de glicose e insulina ou peptídeo-c, tendo sido amplamente utilizado desde que foi publicado pela primeira vez (Wallace, Levy e Matthews, 2004). Deste modo, quanto maior o valor de HOMA2-IR, maior a RI, e quanto menor o valor de HOMA2-B, maior a disfunção das células β pancreáticas uma vez que ocorre uma falha progressiva das mesmas (Imamura *et al.*, 2013).

Este índice surge assim como uma alternativa rápida e barata em comparação com outras técnicas existentes (Ascaso *et al.*, 2001), provando ser uma poderosa ferramenta clínica e epidemiológica nas descrições fisiopatológicas da DMT2 (Wallace, Levy e Matthews, 2004).

1.5. Diagnóstico

Os sintomas mais comuns de DM são a polidipsia, a poliúria, a polifagia e a perda involuntária de peso. No entanto, existem outros sintomas suspeitos como: fadiga, infeções recorrentes, cicatrização lenta das feridas, sensação de formigueiro ou dormência nos pés e nas mãos e dificuldades de visão (Seladi-Schulman, 2019). Dado que esta é uma doença assintomática em grande parte dos casos, torna-se bastante complicado um diagnóstico

correto, sendo que este só é feito quando se verificam complicações crônicas ou quando, em análises de rotina, se detetam valores alterados de glicemia.

De acordo com a norma DGS nº 002/2011 de 14/01/2011, o diagnóstico de DM é realizado com base nos seguintes parâmetros: medição da glicemia de jejum, sintomatologia clássica apresentada pelo indivíduo conjuntamente com glicemia ocasional, medição da glicemia na prova de tolerância à glicose oral (PTGO) e medição do valor de hemoglobina glicada A1c (HbA1c) (DGS, 2011a). De acordo com esta norma, numa pessoa assintomática, este não deve ser realizado com base em apenas um único valor anormal de glicemia de jejum ou de HbA1c, devendo ser confirmado numa segunda análise, uma a duas semanas após a primeira, de modo a evitar um diagnóstico incorreto. Se houver uma avaliação simultânea de glicemia de jejum e de HbA1c, e se ambos forem valores de diagnóstico, este fica confirmado. No entanto, se um destes for discordante, o parâmetro anormal deve ser repetido numa segunda análise.

Assim, um correto diagnóstico desta patologia é efetuado com base nos valores apresentados na Tabela I.

Tabela I. Critérios de diagnóstico da DM. Adaptado de ADA (2020a)

Critérios de diagnóstico da DM
a) Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL (ou $\geq 7,0$ mmol/L);
ou
b) Sintomas clássicos associados a glicemia ocasional ≥ 200 mg/dL (ou $\geq 11,1$ mmol/L);
ou
c) Glicemia ≥ 200 mg/dL (ou $\geq 11,1$ mmol/L) após 2 horas, na prova de tolerância à glicose oral (PTGO) com 75 g de glicose;
ou
d) Hemoglobina glicada A1c (HbA1c) $\geq 6,5\%$.

1.5.1. Glicemia de jejum

DM controlada significa ter níveis de açúcar no sangue dentro de certos limites, devendo estar o mais próximo possível da normalidade. É através de diversos fatores (idade, estilo de vida, atividade, existência de outras doenças) que se definem quais os valores de glicemia que cada pessoa deve ter em jejum e depois das refeições. A melhor forma de saber se uma pessoa com DM tem a doença controlada é efetuar testes de glicemia capilar, várias vezes ao dia, mais concretamente antes e depois das refeições (Observatório Nacional da Diabetes, 2016).

Ainda assim, o método mais utilizado para avaliar o estado de controlo da DM é a determinação da HbA1c, com uma análise ao sangue que fornece uma visão global de como está a compensação da mesma nos últimos três meses, e se é necessária ou não um aperfeiçoamento no respetivo tratamento (Observatório Nacional da Diabetes, 2016).

1.5.2. Hemoglobina glicada

A HbA1c é uma glicoproteína que se forma quando a glicose plasmática se liga ao grupo amina terminal de um resíduo de valina na cadeia β de uma molécula de hemoglobina (English e Linters-Westra, 2018). Assim sendo, todos os indivíduos, diabéticos ou não, apresentam um determinado valor de HbA1c. Quanto maior e mais duradoura for a concentração de glicose no sangue, maior vai ser o valor de HbA1c (Davis, 2019).

A HbA1c reflete a glicose plasmática média nas 8 a 12 semanas anteriores (Nathan, Turgeon e Regan, 2007), podendo a sua determinação ser realizada a qualquer hora do dia, não requerendo nenhuma preparação especial, nomeadamente um indivíduo estar em jejum (OMS, 2011). Todas estas particularidades tornam este o teste preferido para avaliar o controlo da glicemia em pessoas com DM e como método de diagnóstico. Mais recentemente, houve um aumento do interesse em utilizá-lo como teste de triagem para pessoas com alto risco de DM (indivíduos pré-diabéticos) (Nathan *et al.*, 2009).

O facto de haver estabilidade da amostra, variabilidade biológica muito reduzida, não haver influência de fatores agudos e a previsão do desenvolvimento de complicações microvasculares são outras das vantagens da utilização da HbA1c como método de diagnóstico de DM. Ainda assim, o facto de poder ser alterado por outros fatores que não a glicose (por exemplo, mudança na vida útil dos eritrócitos, etnia, etc.), a presença de hemoglobinas anormais no indivíduo (hemoglobinopatias), a possibilidade de não estar disponível em alguns laboratórios no mundo e ter um maior custo de teste comparativamente à determinação da glicemia de jejum, são algumas das limitações da utilização sistemática da HbA1c (Sacks, 2011).

No entanto, embora tenham sido feitos grandes avanços no campo do tratamento da DM, a HbA1c está a tornar-se rapidamente como um dos biomarcadores mais bem caracterizados no ramo das ciências laboratoriais, continuando a ser bem provável que esta seja o principal “ pilar ” no diagnóstico e monitorização desta patologia nos próximos anos (English e Linters-Westra, 2018).

Os indivíduos com pré-diabetes têm níveis de glicose que não cumprem os requisitos de diagnóstico de DM, mas são demasiado elevados para serem considerados normais, apresentando um valor de glicemia de jejum de 100–125 mg/dL (5,6–6,9 mmol/L) ou HbA1c de 5,7%–6,4% (39–47 mmol/mol). Estes indivíduos apresentam geralmente obesidade (maioritariamente visceral ou abdominal), dislipidemia (DISL) e hipertensão arterial (HTA), tendo assim um risco acrescido de virem a desenvolver DM e DCV (ADA, 2020a).

O diagnóstico de DM requer dois testes com resultados anormais na mesma amostra (Selvin *et al.*, 2018) ou em amostras diferentes. Por exemplo, se o valor de HbA1c for 7,0% (53 mmol/mol) num primeiro teste e de 6,8% (51 mmol/mol) num segundo teste, o diagnóstico será confirmado. Se forem utilizados dois parâmetros diferentes (glicemia de jejum e HbA1c) e se ambos estiverem acima do limiar de diagnóstico quando analisados, na mesma amostra ou em duas amostras diferentes, então também é confirmado. Por outro lado, se um indivíduo tiver resultados discordantes em dois testes diferentes, o resultado do que estiver acima do limiar do diagnóstico de DM deve ser repetido, podendo ser considerada a possibilidade de interferência no teste de determinação de HbA1c. Neste caso, o diagnóstico é feito com base no teste confirmatório. Se uma pessoa cumprir com o critério de diagnóstico de HbA1c mas não no teste de determinação de glicemia de jejum, esse indivíduo deve ser considerado como tendo DM (ADA, 2020a).

Assim, é fundamental a realização de análises de rotina pois sendo esta uma patologia silenciosa, são vários os fatores de risco que contribuem para o aparecimento e progressão da mesma.

1.6. Fatores de Risco

As causas da DMT2 não são completamente conhecidas, havendo, no entanto, uma forte ligação desta patologia com o excesso de peso e obesidade, o envelhecimento, a etnia e o histórico familiar (IDF, 2019).

Relativamente aos fatores de risco associados, estes podem ser divididos em fatores etiológicos não modificáveis, ou seja, que são impossíveis de controlar, e em fatores etiológicos modificáveis, possíveis de controlar. Enquanto que os primeiros não são passíveis de serem modificados uma vez que estão relacionados com a herança genética de cada indivíduo e com o envelhecimento populacional, os últimos estão centrados na utilização de

intervenções preventivas e incluem a obesidade, o sedentarismo, o tabagismo, a HTA e a privação de sono.

1.6.1. Fatores etiológicos não modificáveis

1.6.1.1. Fatores genéticos

Segundo Ahlqvist, Ahluwalia e Groop (2011), a presença de um histórico familiar de DMT2 está associado a um aumento do risco do seu desenvolvimento, sendo este de 40% para indivíduos que têm um progenitor com esta patologia e de quase 70% se ambos forem afetados. Curiosamente, caso seja a mãe, e não o pai, afetada por esta condição, o risco é maior (Ahlqvist, Ahluwalia e Groop, 2011; Groop *et al.*, 1996).

Com o aparecimento de estudos do genoma humano, são vários os *locis* identificados e associados à DMT2 (Barrett-Connor *et al.*, 2019), sendo esta assim considerada uma doença com suscetibilidade genética poligénica (Hackinger *et al.*, 2018), tendo sido demonstrado o papel de diversos genes relacionados com o risco de esta se desenvolver (Bonfond e Froguel, 2015).

As técnicas de genotipagem e sequenciamento, o crescente conhecimento do genoma humano e o desenvolvimento de técnicas e métodos analíticos revelam uma perspetiva otimista para o futuro. Potenciais aplicações não se limitam a uma melhor previsão de risco, mas sim a novos alvos terapêuticos para fármacos ou a uma terapia farmacológica mais direcionada. No futuro, quando as tecnologias utilizadas melhorarem significativamente para além dos níveis atuais, estas poderão incluir a capacidade de alterar o risco de DMT2 usando terapia génica ou reprogramação epigenética (Ali, 2013). Ainda assim, fármacos inovadores estão em desenvolvimento para um controlo mais adequado desta doença. Atualmente, existem possibilidades no uso de terapia génica e células estaminais como alvos terapêuticos para intervenções personalizadas com resultados clínicos potencialmente melhores aliados a um menor número de efeitos adversos (Tan *et al.*, 2019).

1.6.1.2. Envelhecimento populacional

Segundo o estudo “*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)*”, existe um risco 50% mais elevado de DMT2 em indivíduos do sexo masculino comparativamente com indivíduos do sexo feminino em todos os 10 países europeus

estudados (Dinamarca, França, Alemanha, Grécia, Itália, Países Baixos, Noruega, Espanha, Suécia e Reino Unido). Foi também observado um aumento linear no risco de DMT2 com o aumento da idade (The Interact Consortium, 2011).

De acordo com o estudo PREVADIAB, apenas 2,4% da população portuguesa com idades compreendidas entre os 20 e os 39 anos apresentam DMT2, em contraste com os 26,3% da população com idades entre os 60 e os 79 anos, apesar de haver um maior número de casos não diagnosticados em idades mais jovens (Gardete-Correia *et al.*, 2010).

Desde 1980 que a prevalência de DM padronizada por idade em adultos aumentou. O crescimento populacional e o envelhecimento levam a que haja atualmente cerca de 4 vezes mais adultos com a mesma em todo o mundo (Zhou *et al.*, 2016).

Esta patologia evolui de forma silenciosa e progressiva, sendo que a interação dos fatores genéticos e ambientais (como a obesidade e o sedentarismo) conduzem ao aparecimento de inúmeras alterações metabólicas, destacando-se a RI.

1.6.2. Fatores etiológicos modificáveis

1.6.2.1. Obesidade e sedentarismo

Segundo Heinonen *et al.* (2013), o sedentarismo pode ser definido como um estado imóvel do corpo (por exemplo, quando um indivíduo se encontra sentado), havendo um gasto energético semelhante à taxa metabólica em repouso. Assim, a adoção de um comportamento sedentário está intimamente relacionada com a obesidade, independentemente da prática de exercício físico (Lewis *et al.*, 2019).

A obesidade é um dos maiores desafios de saúde pública do século XXI. A sua prevalência triplicou em muitos países da Europa desde a década de 1980, principalmente entre as crianças, continuando o número de pessoas afetadas a aumentar (Middelbeek e Breda, 2013). Embora, na maioria dos casos, esta seja causada por um elevado consumo energético (ingestão alimentar) relativamente ao gasto energético (perda de energia devido à atividade física e metabólica), a sua etiologia é altamente complexa pois inclui fatores genéticos, fisiológicos, ambientais, psicológicos, sociais, económicos e políticos que, pelo facto de interagirem entre si, promovem o desenvolvimento da obesidade (Wright e Aronne, 2012).

Segundo a OMS (2018), o número de pessoas obesas tem vindo a aumentar e, em 2016, haviam mais de 1,9 mil milhões de pessoas com excesso de peso, sendo que destas, 650

milhões eram obesas. De acordo com dados do Eurostat (2019), 51,6% da população da União Europeia com mais de 18 anos tinha excesso de peso em 2014, existindo uma maior prevalência da obesidade em indivíduos do sexo masculino comparativamente com o sexo feminino.

De acordo com os últimos dados divulgados relativos ao 1º Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico, Portugal não foge à regra e, em 2015, cerca de dois terços da população adulta portuguesa com idades compreendidas entre os 25 e os 74 anos (67,6%) sofria de excesso de peso ou obesidade. Os indivíduos do sexo masculino apresentavam uma taxa mais elevada de excesso de peso (45,4%) comparativamente aos do sexo feminino (33,1%). Em contrapartida, a prevalência de obesidade era maior nas mulheres (32,1%) que nos homens (24,9%) (Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2016).

A obesidade é assim um grave problema de saúde pública responsável por um aumento significativo do risco de doenças crónicas, nomeadamente: DCV, HTA, certos tipos de cancro e DMT2 (Eurostat, 2019). Assim, sendo a obesidade um fator de risco para o aparecimento de DMT2, são vários os estudos que demonstram que a incidência desta patologia aumenta com o aumento do Índice de Massa Corporal (IMC) (Bays, Chapman e Grandy, 2007; Chen et al., 2018; Feller, Boeing e Pischon, 2010).

Para a avaliação da obesidade, o parâmetro mais utilizado é o IMC (Bays, Chapman e Grandy, 2007), sendo este calculado através da razão entre o peso (em quilogramas) e o quadrado da altura (em metros) de um indivíduo. De acordo com a classificação da OMS, um IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m² é considerado normal. Se o valor se situar entre 25 e 29,9 kg/m² considera-se que um indivíduo tem excesso de peso e se este for igual ou superior a 30 kg/m², o mesmo é obeso (Williams et al., 2015). É de salientar que 60% dos doentes com DMT2 são obesos (IMC ≥30 kg/m²) e apresentam RI (Chatterjee, Khunti e Davies, 2017).

Apesar do IMC ser uma ferramenta fundamental na avaliação da obesidade, é também de salientar que a distribuição desta, mais concretamente a presença de gordura abdominal, está relacionada com a presença de determinadas patologias como DCV, DISL, HTA e DMT2 (Bays, Chapman e Grandy, 2007; Browning, Hsieh e Ashwell, 2010; Dimitriadis et al., 2016). Um perímetro abdominal superior a 102 cm em indivíduos do sexo masculino e superior a 88 cm no sexo feminino é considerado um valor de risco muito elevado para o desenvolvimento de DCV, RI e aumento do risco de mortalidade, pelo que se deve proceder à medição do mesmo sempre que possível (Cerhan et al., 2014).

Com o IMC é possível prever o risco de DMT2. Um indivíduo com excesso de peso (IMC entre 25–29,9 kg/m²) tem um risco elevado, no entanto se o mesmo for obeso (IMC ≥ a 30 kg/m²) obviamente este será ainda maior. Assim, é necessária uma alteração do estilo de vida, sendo a atividade física fundamental, revelando-se mesmo como uma ferramenta terapêutica fulcral para atingir o controlo metabólico (Mendes *et al.*, 2013).

1.6.2.2. Hábitos tabágicos

Segundo Radzevičienė e Ostrauskas (2009), existe um aumento de duas vezes no risco de desenvolver DMT2 em indivíduos fumadores comparativamente aos não fumadores, confirmando assim que os hábitos tabágicos são um fator independente para o desenvolvimento da mesma. Também Willi *et al.* (2007) demonstraram que existe uma ligação entre o número de cigarros fumados e o desenvolvimento da doença, sendo que os fumadores apresentam um risco 45% mais elevado de a desenvolver em comparação com os não fumadores. Além disso, fumadores passivos têm também um risco acrescido de desenvolver DMT2 (Kermah *et al.*, 2017; Maddatu, Anderson-Baucum e Evans-Molina, 2017; Zhu *et al.*, 2017).

Zheng, Ley e Hu (2018) afirmam que é provável que indivíduos fumadores tenham uma maior presença de gordura abdominal que os não fumadores. O facto do fumo do cigarro induzir RI e respostas compensatórias à secreção de insulina poderá também explicar o aumento do risco de DMT2 em fumadores (Zheng, Ley e Hu, 2018). É estimado que na globalidade dos casos de DMT2 diagnosticados, 10,3% dos casos em homens e 2,2% em mulheres (aproximadamente 25 milhões de casos), são atribuídos aos hábitos tabágicos se estes estiverem casualmente relacionados com esta patologia (Pan *et al.*, 2015). Parar de fumar pode reduzir o risco de morte nestes doentes, apesar da mortalidade estar também associada com a duração destes hábitos, revelando a importância dos mesmos (Radzevičienė e Ostrauskas, 2009).

Ações de educação para a saúde de forma a reduzir os hábitos tabágicos devem ser uma estratégia fundamental à escala global para tentar conter esta pandemia (Zheng, Ley e Hu, 2018). Assim, a eliminação destes juntamente com um controlo adequado do peso após a cessação tabágica revelam-se fundamentais para a prevenção de DMT2 (Maddatu, Anderson-Baucum e Evans-Molina, 2017).

1.6.2.3. Privação do sono

O sono revela-se fundamental no processo de restituição e recuperação fisiológica, sendo necessário para uma boa saúde física e mental (Chaput e Dutil, 2016). Dormir é assim essencial para o bem-estar de um indivíduo, no entanto, atualmente, uma boa noite de sono é cada vez mais difícil de alcançar pois existem diversos fatores capazes de modificar e reduzir o intervalo de tempo reservado ao sono (Smagula *et al.*, 2016).

Inúmeros estudos demonstram que uma alteração do padrão de sono está relacionada com o aumento do risco de desenvolver DCV (Covassin e Singh, 2016; Jackson, Redline e Emmons, 2015) e outro tipo de doenças como DMT2 (Anothaisintawee *et al.*, 2016; El-Aghoury *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2016).

Dormir pouco (menos de 6 horas diárias) ou demasiado (mais de 8 horas diárias) poderá levar ao desenvolvimento de RI e por sua vez ao aparecimento de DMT2 (El-Aghoury *et al.*, 2018; Skyler *et al.*, 2017). Assim, é fundamental que um indivíduo durma um número de horas de sono adequado (geralmente entre as 6 e as 8 horas diárias) pois está comprovado que os danos podem ser, em grande parte, revertidos (Buxton *et al.*, 2012).

1.6.2.4. Hábitos etílicos

É cada vez mais claro que o consumo de álcool se tem revelado como um importante fator de risco para DMT2. Ainda assim, são vários os estudos que demonstram que o seu consumo moderado reduz o risco de desenvolvimento desta patologia (Baliunas *et al.*, 2009; Carlsson, Hammar e Grill, 2005; Pietraszek, Gregersen e Hermansen, 2010; Volaco, 2018), estando também associado a um melhor controlo metabólico, à redução do risco de complicações micro e macrovasculares e a uma redução da mortalidade (Volaco, 2018). Também He *et al.* (2019) corroboram esta ideia, demonstrando que um consumo moderado de bebidas alcoólicas reduz a probabilidade de se vir a desenvolver DMT2, independentemente do sexo.

Ainda assim, o consumo excessivo e prolongado de bebidas alcoólicas poderá estar associado a um maior risco de vir a desenvolver DMT2 e outras doenças crónicas (Pietraszek, Gregersen e Hermansen, 2010; Volaco, 2018). Serão necessários mais estudos confirmatórios no sentido de se verificar quais são verdadeiramente os efeitos, sejam eles protetores ou prejudiciais, do consumo de álcool no risco de desenvolvimento desta patologia (Kim e Kim, 2012).

Doentes com DMT2 devem restringir o consumo de álcool caso tenham excesso de peso e sofram de HTA ou hipertrigliceridemia, devendo mesmo haver abstenção naqueles que apresentem neuropatia diabética (NRD) e disfunção erétil (Pietraszek, Gregersen e Hermansen, 2010).

Sendo esta uma doença com uma enorme prevalência, é fundamental que o tratamento, farmacológico ou não, seja realizado de forma adequada e eficaz.

1.7. Tratamento

1.7.1. Tratamento farmacológico

O primeiro passo, e o mais importante, no tratamento DMT2 implica uma adaptação e modificação dos hábitos alimentares aliados à prática de exercício físico diária. Estes revelam-se como importantes estratégias preventivas e terapêuticas eficazes para manter a doença controlada pelo menos durante algum tempo, nalguns casos, anos (Chatterjee, Khunti e Davies, 2017). Quando a dieta e o exercício físico não são suficientes para controlar os níveis de glicose plasmática, recorre-se ao tratamento farmacológico com antidiabéticos orais (ADO) e/ou insulina. É também frequente a necessidade de se utilizarem fármacos para controlar o colesterol e a pressão arterial (PA).

A prevalência de DMT2 tem aumentado significativamente na Europa e em Portugal. Em 2015, verificou-se que 67 em cada 1000 portugueses (6,7% da população) recebiam diariamente tratamento com ADO e/ou insulinas, havendo um acréscimo no número fármacos vendidos. Entre 2006 e 2015, a despesa com ADO e insulinas mais que quadruplicou a sua representatividade no mercado total de fármacos em ambulatório no Serviço Nacional de Saúde (SNS) (Observatório Nacional da Diabetes, 2016).

Ao contrário da DMT1, indivíduos com DMT2 não são dependentes de insulina exógena, podendo, no entanto, necessitar da mesma para o controlo da hiperglicemia se não o conseguirem através da dieta conjugada com ADO (Observatório Nacional da Diabetes, 2016).

A medicação utilizada no tratamento da DMT2 pode ser dividida em dois grupos principais: o grupo dos injetáveis, onde se incluem as insulinas e os agonistas do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) e o grupo dos ADO, fármacos cuja via de administração é oral (Katzung, Masters e Trevor, 2017).

É fundamental que haja uma abordagem centrada em cada indivíduo para ser escolhido o tratamento farmacológico mais adequado de forma a prevenir e evitar complicações, mantendo assim a qualidade de vida da pessoa (Davies *et al.*, 2018). Deste modo, na hora da escolha, é necessário ter em consideração a eficácia de cada fármaco, assim como alguns fatores principais inerentes a cada indivíduo: presença de DCV, insuficiência renal crónica (IRC), insuficiência cardíaca (IC), risco de hipoglicemia, efeitos no peso corporal, efeitos adversos, custos e preferências de cada um (ADA, 2020b).

A adoção de um estilo de vida saudável, a começar por uma alimentação equilibrada e a prática de exercício físico, devem ser a primeira medida a tomar para o controlo e prevenção da DMT2. Contudo, na maioria dos casos esta mudança de hábitos não chega, sendo de extrema importância a conjugação com o tratamento farmacológico.

1.7.1.1. Metformina

A metformina encontra-se presente no grupo dos ADO, sendo o agente farmacológico inicial preferido e de primeira linha para o tratamento da DMT2 (ADA, 2020b; Brito de Sá *et al.*, 2016; Chaudhury *et al.*, 2017; Marín-Peñalver *et al.*, 2016). É um fármaco bastante utilizado pois revela-se eficaz, seguro, barato, podendo reduzir o risco de eventos cardiovasculares e o risco de mortalidade (Chaudhury *et al.*, 2017; Holman *et al.*, 2008). Na maioria dos casos, o tratamento inicial não inclui a insulinoterapia uma vez que segundo a norma DGS n.º 025/2011 de 29/09/2011 atualizada a 27/01/2014, a insulina apenas é considerada quando a produção da mesma é insuficiente, ou seja, sempre que exista hiperglicemia marcadamente sintomática e/ou glicemias elevadas (330–350 mg/dL) ou HbA1c elevada (superior a 10%) e quando a terapêutica não farmacológica associada aos ADO utilizados, não for suficiente para uma compensação metabólica adequada (DGS, 2014).

Em muitos casos, a metformina pode ser utilizada como monoterapia em combinação com alterações do estilo de vida (ADA, 2020b) no entanto, existem situações em que esta não é tolerada ou um único fármaco não é suficiente para controlar a DMT2, sendo necessário acrescentar outro à terapêutica inicial (Dineen *et al.*, 2014), passando-se assim para um tratamento com terapia dupla.

Segundo a norma DGS n.º 052/2011 de 27/12/2011 atualizada a 27/04/2015, a adição de um segundo fármaco só deve ser feita após otimização de medidas não farmacológicas (dieta e exercício físico) e otimização da terapêutica com metformina até à dose de pelo menos

2000 mg/dia, ou dose máxima tolerada. Poderá iniciar-se insulina se HbA1c >9% ou outro fármaco, preferencialmente uma sulfonilureia caso este valor seja inferior a 9%, assim como inibidores da alfa-glucosidase (α -glucosidase), tiazolidinedionas, inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), agonistas do GLP-1 ou inibidores do cotransportador tipo 2 de sódio/glicose (SGLT2) (ADA, 2020b; Marín-Peñalver *et al.*, 2016). Existe ainda a possibilidade de se realizar um tratamento com três fármacos através da adição de um terceiro ADO ou de insulina sempre que, ao fim de três a seis meses, o controlo metabólico permaneça inadequado e caso tenha sido confirmada a adesão à terapêutica (DGS, 2015).

A metformina não modifica a secreção de insulina, atuando de forma a inibir a absorção gastrointestinal de glicose e a gliconeogénese, levando a que haja utilização periférica de glicose, sendo o risco de hipoglicemia bastante reduzido (Chaudhury *et al.*, 2017). Este fármaco é contraindicado em indivíduos que apresentem IRC grave, doença hepática, IC instável ou histórico de acidose láctica (Marín-Peñalver *et al.*, 2016). Ainda assim, segundo Crowley *et al.* (2017), a utilização de metformina em indivíduos com IRC moderada, IC congestiva ou insuficiência hepática está associada a uma melhoria dos resultados clínicos.

Enquanto que as *guidelines* internacionais e as revisões sistemáticas referem que a metformina só deve ser suspensa quando a taxa de filtração glomerular (TFG) é inferior a 30 ml/min/1,73m², as normas de orientação a nível nacional são mais restritivas, considerando que esta deve ser suspensa quando a TFG se encontra abaixo de 60 ml/min/1,73m². (Magalhães, Vaz Ferreira e Mendes, 2015).

Apesar do seu baixo risco de hipoglicemia, do baixo custo e de outros benefícios que tornam este fármaco como o tratamento de primeira linha para a DMT2, este pode apresentar efeitos secundários sobretudo a nível gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarreia, etc.), sendo, deste modo, necessários mais estudos de forma a melhorar o conhecimento da sua ação e tolerância (McCreight, Bailey e Pearson, 2016).

1.7.1.2. Sulfonilureias

As sulfonilureias foram introduzidas na prática clínica na década de 1950, sendo recomendadas como a segunda linha no tratamento da DMT2 (Filion *et al.*, 2019). São responsáveis pela estimulação da secreção de insulina pelas células β pancreáticas, diminuindo os níveis de glicose sanguínea (Chaudhury *et al.*, 2017; Marín-Peñalver *et al.*, 2016).

Apesar do seu baixo custo, devem ser utilizadas com precaução uma vez que o seu principal efeito secundário é o risco de hipoglicemia (Chaudhury *et al.*, 2017; Marín-Peñalver *et al.*, 2016; Yu *et al.*, 2018). Mulheres e indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos têm um risco relativamente acrescido de desenvolver efeitos secundários, pelo que o seu uso nesta população deve ser evitado (Yu *et al.*, 2018). Outro dos efeitos é a promoção do ganho de peso, pelo que não devem ser utilizadas individualmente em indivíduos obesos com DMT2 (Marín-Peñalver *et al.*, 2016).

As sulfonilureias têm sido associadas ao aumento do risco cardiovascular, no entanto essa questão ainda não está totalmente clarificada. Diversos estudos falharam em provar que existe um maior risco de mortalidade cardiovascular em indivíduos com DMT2 medicados com sulfonilureias (Marín-Peñalver *et al.*, 2016). Filion *et al.*, (2019) demonstraram que em indivíduos recém-diagnosticados com DMT2, a utilização de sulfonilureias como primeira linha de tratamento não está associada a um aumento do risco de desenvolver enfarte agudo do miocárdio (EAM) comparativamente com o uso de metformina. Ainda assim, estes fármacos estão associados a um maior risco de desenvolvimento de acidente vascular cerebral (AVC), morte cardiovascular e aumento da mortalidade por outras causas. Deste modo, é necessário repensar qual a escolha mais apropriada relativamente ao fármaco a utilizar no início do tratamento em doentes com DMT2 (Filion *et al.*, 2019).

1.7.1.3. Tiazolidinedionas/Glitazonas

As tiazolidinedionas, também conhecidas como glitazonas, são capazes de regular o controlo da glicemia, melhorando a ação da insulina (Chaudhury *et al.*, 2017). Estas funcionam principalmente com o objetivo de reduzir a RI e, pelo facto de serem sensibilizadoras de insulina potentes, são adequadas, de certa forma, para indivíduos com DMT2 que apresentem RI (Edelman, 2003).

Apesar de não aumentarem o risco de hipoglicemia, os altos custos associados aos efeitos secundários que induzem, nomeadamente: aumento de peso, edema macular, retenção de líquidos, aumento do risco de IC e perda de massa óssea com risco de fraturas, levam a que o seu uso seja cada vez mais limitado devido à preocupação com questões de segurança e efeitos colaterais (Lebovitz, 2019; Marín-Peñalver *et al.*, 2016). Esta classe de fármacos não deve assim ser utilizada em doentes com IC pois pode levar a uma precipitação ou agravamento da mesma (Marín-Peñalver *et al.*, 2016).

1.7.1.4. Inibidores da alfa-glucosidase

Os inibidores da α -glucosidase são fármacos que atrasam a digestão e a absorção dos hidratos de carbono no trato gastrointestinal, reduzindo a absorção da glicose e consequentemente a glicemia pós-prandial, apresentando um baixo risco de hipoglicemia (Kalra, 2014; Marín-Peñalver *et al.*, 2016). A acarbose, o miglitol e a voglibose são os três agentes farmacológicos disponíveis, sendo a primeira utilizada há mais de 20 anos no tratamento da hiperglicemia (Marín-Peñalver *et al.*, 2016). Esta, para além de não provocar hipoglicemia, demonstra outros efeitos benéficos nomeadamente: a redução do risco de eventos cardiovasculares (DiNicolantonio, Bhutani e O’Keefe, 2015; Kalra, 2014; Marín-Peñalver *et al.*, 2016), promoção da perda de peso, proteção da função renal, entre outros. (DiNicolantonio, Bhutani e O’Keefe, 2015).

No entanto, esta classe farmacológica apresenta efeitos secundários ao nível gastrointestinal, tais como diarreia, aerofagia e flatulência, o que poderá limitar de certa forma a sua utilização (DiNicolantonio, Bhutani e O’Keefe, 2015; Marín-Peñalver *et al.*, 2016).

A acarbose, assim como a metformina, deve ser considerada um agente antidiabético de primeira linha, revelando-se uma opção farmacológica eficaz. Esta pode ser utilizada como monoterapia ou como coadjuvante do tratamento com outros fármacos como a metformina ou insulina (DiNicolantonio, Bhutani e O’Keefe, 2015).

1.7.1.5. Inibidores da dipeptidil peptidase-4

Os inibidores da DPP-4 incluem: a sitagliptina, a saxagliptina, a vildagliptina, a linagliptina e a alogliptina, podendo estes ser utilizados como monoterapia ou como coadjuvante do tratamento com metformina, sulfonilureias ou tiazolidinedionas (Chaudhury *et al.*, 2017; Deacon e Lebovitz, 2016; Marín-Peñalver *et al.*, 2016). A DPP-4 é a enzima responsável pela inativação das incretinas, pelo que os seus inibidores vão aumentar a quantidade de incretinas que atuam nas células β pancreáticas, tendo como consequência o aumento da secreção de insulina e a diminuição da secreção de glucagon (Deacon, 2019; Gallwitz, 2019).

Sendo raro o risco de hipoglicemia, a ausência de associação com o ganho de peso e o facto de não estarem associados com o aumento do risco cardiovascular e outros efeitos secundários, estes fármacos são geralmente bem tolerados, inclusive por indivíduos com uma função renal comprometida (Deacon, 2019; Gallwitz, 2019; Makrilakis, 2019; Marín-Peñalver *et al.*, 2016; Mikov *et al.*, 2020). Ainda assim, esta classe farmacológica apresenta como

principais efeitos secundários infeções do trato respiratório superior, cefaleias e dor abdominal.

No geral, são utilizados preferencialmente associados às sulfonilureias em doentes que não conseguem um controlo com metformina em monoterapia e em quem é importante evitar a hipoglicemia (Chaudhury *et al.*, 2017; Fonseca, 2014), podendo também ser utilizada como monoterapia quando a metformina não é tolerada ou quando a mesma é contraindicada (Gallwitz, 2019). Um tratamento com inibidores da DPP-4 deve ser interrompido sempre que são utilizados agonistas do GLP-I, pois estes aumentam cerca de 2–3 vezes as concentrações plasmáticas de GLP-I (Gallwitz, 2019).

Em indivíduos com alto risco de desenvolver DCV, os efeitos da utilização desta classe farmacológica foram neutros, sendo preferível o tratamento com outros fármacos (como por exemplo, os agonistas do GLP-I ou os inibidores do SGLT2) que revelaram efeitos cardioprotetores (Makrilakis, 2019).

1.7.1.6. Agonistas do peptídeo semelhante ao glucagon-I

O GLP-I humano é uma incretina que é secretada em resposta à ingestão de alimentos, estimulando a secreção de insulina por parte das células β pancreáticas (Marín-Peñalver *et al.*, 2016; Meier, 2012). A administração da maioria dos agonistas do GLP-I é através de injeção subcutânea, tendo sido aprovado recentemente pela *Food and Drug Administration* (FDA) e pela *European Medicines Agency* (EMA) o semaglutido oral, sendo este o primeiro fármaco agonista do GLP-I de toma oral (Bucheit *et al.*, 2020; Pearson, Kietsiriroje e Ajjan, 2019). O semaglutido oral já demonstrou ser eficaz na redução dos níveis de glicose, sendo geralmente bem tolerado, e, pelo facto de ser de toma oral, a adesão à terapêutica é de certa forma melhorada comparativamente aos outros agonistas do GLP-I (Pearson, Kietsiriroje e Ajjan, 2019). Este fármaco não aumenta o risco de DCV, mas a presença de efeitos secundários ao nível gastrointestinal poderá ser a principal razão para os indivíduos não aderirem ao mesmo de forma adequada (Husain *et al.*, 2019).

É recomendado incorporar em doentes com DMT2 e DCV fármacos inibidores do SGLT2 ou agonistas do GLP-I uma vez que estes demonstram ter efeitos cardioprotetores benéficos (ADA, 2020b).

Apesar do seu efeito cardioprotetor, de ajudarem na perda de peso, de não provocarem hipoglicemia e de revelarem benefícios ao nível da função renal (Martins e

Murteira, 2016), o facto de a maioria destes fármacos ser administrado através de injetáveis, de terem um custo mais elevado e de provocarem efeitos secundários ao nível gastrointestinal poderão ser entraves à sua utilização.

1.7.1.7. Inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2

Os inibidores do SGLT2 melhoram os níveis de glicemia em jejum e pós-prandial, independentemente da insulina, uma vez que inibem a reabsorção renal de glicose proveniente da filtração glomerular, com a sua consequente excreção urinária (Chaudhury *et al.*, 2017; Marín-Peñalver *et al.*, 2016). Estes fármacos reduzem assim o risco de hipoglicemia, revelando-se eficazes em estadios avançados da DMT2 em que há perda das reservas de células β pancreáticas (Chaudhury *et al.*, 2017).

É recomendada a utilização de um inibidor do SGLT2 em doentes que apresentem DCV estabelecida ou alto risco de desenvolver a mesma, IRC ou IC (ADA, 2020b). São exemplos de fármacos desta classe a dapaglifozina, a canaglifozina, a ertuglifozina e a empaglifozina (Chaudhury *et al.*, 2017). Este último foi inclusive recomendado pela Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) em doentes diabéticos com DCV e IC (Aguiar, Duarte e Carvalho, 2019). Foi também demonstrado no estudo EMPA-REG OUTCOME que a empaglifozina, para além de conferir segurança, tem também efeitos benéficos na redução do risco cardiovascular, nomeadamente com a redução do risco de EAM e AVC, em doentes com DMT2 e DCV estabelecida (Monteiro *et al.*, 2019).

Para além da diminuição no número de eventos cardiovasculares, os inibidores do SGLT2 provaram também ter efeitos benéficos ao nível do sistema renal, tendo mesmo sido demonstrado uma diminuição da progressão da IRC associada à DMT2 (ADA, 2020b; Bonora, Avogaro e Fadini, 2020; Nespoux e Vallon, 2020).

Estes fármacos poderão também estar associados a diversos efeitos adversos como o aumento do risco de infeções urinárias, cetoacidose diabética, fraturas ósseas e amputação dos membros inferiores, pelo que será fundamental a realização de mais estudos (Garofalo *et al.*, 2019; Singh e Kumar, 2018).

1.7.1.8. Insulina humana

A insulina humana (IH) foi um dos primeiros produtos de biotecnologia a ser produzido. Corresponde à insulina sintética que é desenvolvida em laboratório a partir da tecnologia de ácido desoxirribonucleico (DNA) recombinante, com o crescimento de proteínas de insulina em bactérias de *Escherichia coli* (E.Coli) ou *Saccharomyces cerevisiae* (Zieli *et al.*, 2019). Está disponível em duas formas: uma de ação curta (regular) e uma de ação intermediária (NPH) (Marín-Peñalver *et al.*, 2016).

A IH é utilizada no tratamento de doentes com todos os tipos de DM, sendo que esta deve ser introduzida em doentes com DM2 sintomáticos e com níveis bastante elevados de glicose sanguínea ($\geq 300\text{--}350$ mg/dL (16,7–19,4 mmol/L)) ou com um valor de HbA1c $\geq 10\text{--}12\%$ (ADA, 2020b). De acordo com a norma DGS n° 025/2011 de 29/09/2011 atualizada a 27/01/2014, a insulina apenas é considerada sempre que exista hiperglicemia marcadamente sintomática e/ou glicemias elevadas (330–350 mg/dL) ou HbA1c elevada (superior a 10%) e quando a terapêutica não farmacológica associada aos ADO utilizados não for suficiente para uma adequada compensação metabólica (DGS, 2014). Durante a terapia com insulina, as sulfonilureias, os inibidores da DPP-4 e os agonistas do GLP-1 são geralmente interrompidos pois são usados regimes de insulina mais complexos para além da insulina basal (Chaudhury *et al.*, 2017). É de salientar que no tratamento farmacológico da DM2, a insulina, em comparação com os restantes fármacos hipoglicemiantes, é a mais potente (DGS, 2014), podendo ser utilizada como monoterapia ou em associação com outros (Abdi, 2019). Apesar de tudo, nalguns indivíduos com DM2 os esquemas de insulina propostos não são suficientes para atingir os níveis de compensação metabólica definidos, pelo que é necessário que haja uma maior intensificação dos mesmos (DGS, 2014).

Para além da IH, é de salientar que existem também os análogos de insulina (AI), sendo que diferem entre si relativamente ao tempo de semivida, à farmacocinética e aos custos associados.

1.7.1.9. Análogos de insulina

Nas últimas duas décadas foram desenvolvidos AI de ação rápida e de ação lenta (prolongada), possuindo uma farmacocinética distinta comparativamente com a IH (ADA, 2020b). Estes correspondem a preparações de insulina que sofreram alterações na sua cadeia de aminoácidos de forma a haver uma melhoria do tempo de ação. A terapia de reposição

com análogos é assim uma estratégia de reposição de insulina que resulta numa situação bastante semelhante à da fisiologia normal do pâncreas (50% de secreção basal de insulina ao longo do dia e 50% de secreção prandial em resposta às refeições) (Grunberger, 2014; Sharma *et al.*, 2019).

Com base na sua farmacocinética, os AI são classificados como sendo produtos de ação rápida, curta, intermédia ou longa. Segundo Sharma *et al.* (2019), o tratamento com análogos permite um controlo glicémico equilibrado, baixo risco de hipoglicemia e uma grande flexibilidade em termos de dose. Contudo, em doentes com DM, a hipoglicemia continua a ser o efeito adverso mais comum no tratamento com AI (Kuroe *et al.*, 2007). Este facto pode ser explicado pela inconsistência na frequência e dose de insulina administrada, ingestão calórica e exercício físico (Sharma *et al.*, 2019).

No entanto, como referido anteriormente, o tratamento com análogos fornece um controlo da glicemia melhor e mais equilibrado, menor risco de hipoglicemia e grande flexibilidade em termos de dosagem, sendo todos estes fatores mais convenientes para o indivíduo. Ainda assim, esta classe farmacológica tem sido associada a um aumento de peso, edema leve ou moderado e congestão cardiopulmonar, para além da possibilidade de causar desconforto e dor no local onde é administrada a injeção (Sharma *et al.*, 2019). Além disso, o seu custo elevado implica uma avaliação de forma criteriosa do custo/benefício em relação à utilização de IH em pessoas com DMT2 (DGS, 2014).

Deste modo, é fundamental que a escolha do tratamento farmacológico a utilizar seja bem avaliada, uma vez que para além de se tratar a DMT2 é necessário que as repercussões ao nível epidemiológico desta patologia sejam benéficas (Monteiro *et al.*, 2019).

1.7.2. Tratamento não farmacológico

Com a evolução da DMT2, existem certos hábitos que devem ser implementados de forma a melhorar a qualidade de vida de cada pessoa, nomeadamente: a adoção de hábitos alimentares saudáveis e a prática de exercício físico adequado a cada indivíduo (Duarte *et al.*, 2018).

1.7.2.1. Hábitos alimentares

No que diz respeito à adoção de hábitos alimentares saudáveis, um indivíduo com DMT2 deve evitar a ingestão de hidratos de carbono de absorção rápida, alimentos com alto teor de sal e gorduras saturadas. O consumo excessivo de carne vermelha, doces e fritos contribui significativamente para um aumento do risco de desenvolvimento de RI e, conseqüentemente, de DMT2. Uma vez que a fruta e os vegetais são ricos em nutrientes, fibras e antioxidantes, a sua ingestão moderada é recomendável pois podem abrandar o desenvolvimento desta patologia (Sami *et al.*, 2017). Assim, são vários os autores que defendem a adoção de uma dieta pobre em hidratos de carbono (Feinman *et al.*, 2015; Tay *et al.*, 2015) uma vez que esta reduz os níveis de triglicédeos e aumenta os níveis de colesterol de lipoproteína de alta sensibilidade (HDL), contribuindo assim para melhorar as anormalidades lipídicas associadas à RI (Tay *et al.*, 2015).

A dieta mediterrânica tem-se revelado como uma alternativa de sucesso em doentes com DMT2 (Raveendran, Chacko e Pappachan, 2018; Romaguera, 2011). Esta consiste no consumo elevado de cereais não refinados, fruta, leguminosas, azeite, consumo moderado de vinho, aves, peixe e baixa quantidade de laticínios, carne vermelha e seus derivados. É benéfica para um melhor controlo glicémico, reduzindo a RI e os fatores de risco cardiovascular (Raveendran, Chacko e Pappachan, 2018).

Segundo dados da DGS, em Portugal, há um elevado consumo de chocolates, bolos e sobremesas nas refeições principais face a uma ligeira diminuição do consumo de peixe e sopa (DGS, 2017b). Deste modo, é fundamental que haja um esforço por parte de todos os profissionais e prestadores de cuidados de saúde no sentido de alertar e educar os indivíduos com DMT2 para que estes sejam capazes de alterar os seus hábitos alimentares, assim como praticarem exercício físico que, num estadio inicial desta patologia, pode ser fundamental para manter a mesma controlada.

1.7.2.2. Atividade física

Para além da adoção de uma alimentação saudável, a prática de exercício físico regular revela-se fundamental na melhoria da qualidade de vida em indivíduos com DMT2. Este, para além de aumentar a sensibilidade dos tecidos periféricos à ação da insulina (pois existe um aumento do transporte de glicose por parte dos músculos) (Khawandanah, 2019; Way *et al.*, 2016), ajuda na perda de peso, aumenta a massa muscular, melhora o perfil lipídico e diminui os valores de PA. São diversos os programas que combinam a promoção de uma dieta

equilibrada e a prática de exercício físico em indivíduos com um elevado risco de vir a desenvolver DMT2 (Balk *et al.*, 2015; Khawandanah, 2019).

Está provado que a prática regular de exercício físico contribui para a prevenção, tratamento e redução do risco de mortalidade de diversas doenças crónicas, nomeadamente DCV, cancro, doenças respiratórias, entre outras (OMS, 2015, 2018b).

Segundo a DGS (2017), o termo exercício físico “compreende toda a prática consciente de atividade física, realizada com um objetivo específico (ex. melhorar a saúde) e bem delimitada no tempo, com ou sem prescrição.”. Qualquer atividade física pode ser dividida de acordo com o nível de intensidade, podendo ser classificada como: “leve”, “moderada”, “vigorosa” ou “muito vigorosa”. Esta classificação é feita de acordo com o esforço que requer por parte dos diversos sistemas do nosso organismo, nomeadamente o sistema cardiovascular, muscular, respiratório, entre outros (DGS, 2017b). Um exemplo de atividade física moderada é caminhar rapidamente pois, apesar de a respiração ser acelerada, permite manter uma conversa. Corrida, atividades de ginásio ou desportos ativos (como futebol, basquetebol e natação) são considerados como exercício vigoroso uma vez que a respiração é muito acelerada, sendo assim difícil manter uma conversa.

Segundo o Programa Nacional para a Promoção de Atividade Física (PNPAF), é recomendado que cada adulto realize cerca de 150 minutos de atividade física moderada ou 75 minutos de atividade física vigorosa semanalmente (DGS, 2019). No entanto, estima-se que apenas 15–20% da população adulta o faça (DGS, 2017b).

De acordo com dados do Inquérito Nacional de Saúde 2014, nos momentos de lazer, aproximadamente 60% dos indivíduos do sexo masculino e 70% do sexo feminino não praticam exercício físico. Somente 15,9% dos homens e 14,9% das mulheres o realiza 1 a 2 dias por semana e apenas 5,7% dos homens e 3,9% das mulheres o faz diariamente. De salientar que indivíduos com idades mais avançadas são os menos ativos nos momentos de lazer, enquanto que os jovens com idades compreendidas entre os 15 e os 24 anos são os mais ativos (Instituto Nacional de Estatística, 2016).

Desta forma, é fundamental que se adotem estratégias de mudança de comportamento para promover a realização de atividade física ao longo da vida (Colberg *et al.*, 2016), nomeadamente: intervenções nas escolas que incentivem a prática desportiva, aconselhamento em serviços de saúde, programas comunitários apoiados nos recursos locais, desenvolvimento de ambientes promotores do transporte ativo (passeios pedonais, ciclovias e transportes

públicos) e intervenções eficazes em contexto de trabalho ou no meio académico. Deste modo, poderá haver uma redução da DMT2, bem como de todas as complicações associadas.

1.8. Complicações

A DMT2 e suas complicações macro e microvasculares são responsáveis por mais de 2 milhões de mortes anuais (Zhou *et al.*, 2016), sendo a sétima causa de incapacidade em todo o mundo (Vos *et al.*, 2017). Esta patologia e as complicações inerentes têm elevados custos económicos para os doentes e suas famílias, para os sistemas de saúde e para a economia nacional de cada país devido aos tratamentos existentes, ao facto de os indivíduos serem forçados a deixar de trabalhar e aos salários dos profissionais de saúde contratados (Seuring, Archangelidi e Suhrcke, 2015).

Sendo a DMT2 uma patologia silenciosa, são várias as complicações que evoluem de forma impercetível e, quando são detetadas, já se encontram presentes no organismo. Podem ser divididas em macrovasculares, como por exemplo a doença aterosclerótica, e microvasculares, como por exemplo a retinopatia diabética (RD).

As DCV e a HTA dizem respeito a complicações macrovasculares uma vez que se devem a lesões que ocorrem em vasos sanguíneos de maior calibre. As complicações microvasculares correspondem a lesões que ocorrem em pequenos vasos sanguíneos, em que se destacam a RD, nefropatia diabética (NFD) e a NRD. Por sua vez, o pé diabético (PD) inclui alterações em vasos sanguíneos grandes, pequenos e em nervos. Segundo a Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal (APDP) (2019), é de salientar também a presença de outras complicações nomeadamente infeções e disfunção sexual.

1.8.1. Complicações macrovasculares

1.8.1.1. Dislipidemia

A DISL e a HTA representam fatores de risco que favorecem uma maior ocorrência de DCV. Assim, é necessário que haja um correto controlo da PA e do perfil lipídico de modo a prevenir o aparecimento das mesmas, bem como complicações macrovasculares associadas à DMT2 (ADA, 2020c).

A DISL é caracterizada por níveis lipídicos anormais no sangue. Esta ocorre quando há uma elevação dos níveis de colesterol total, triglicéridos e lipoproteínas de baixa sensibilidade

(LDL) no plasma, com uma consequente diminuição dos níveis de HDL, contribuindo para o desenvolvimento de aterosclerose. Assim, um excesso de LDL é prejudicial para a saúde uma vez que estas permitem que o colesterol se misture com a água nas células e na corrente sanguínea. Pelo contrário, as HDL são benéficas uma vez que removem o colesterol das artérias e são responsáveis pelo transporte do mesmo dos tecidos para o fígado. O colesterol HDL é conhecido desde há bastante tempo como “colesterol bom” pois existe aparentemente uma relação inversa entre este e o risco de desenvolver DCV no futuro. No entanto, investigações mais recentes têm vindo a questionar o papel deste nessa relação pois são vários os ensaios clínicos e os estudos genéticos em que não foi possível concluir que exista de facto um efeito protetor ao nível cardiovascular quando os níveis de HDL são elevados (Chiesa e Chakarida, 2019).

Ainda assim, em indivíduos com DMT2, é necessário que haja uma alteração do estilo de vida com o objetivo de perda de peso e aumento da atividade física como forma de melhorar o perfil lipídico, em que se espera um aumento dos níveis de colesterol HDL e uma redução dos níveis de triglicéridos, reduzindo assim o risco de se vir a desenvolver DCV. É também fundamental que se alterem os padrões alimentares no sentido de normalizar os valores de PA (ADA, 2020c).

1.8.1.2. Hipertensão arterial

De acordo com as *guidelines* de 2018 da ESC e da Sociedade Europeia de Hipertensão (ESH) para a gestão da HTA, esta pode ser definida pelos valores de pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg e/ou valores de pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg (Williams *et al.*, 2018). Assim, quando uma pessoa apresenta em pelo menos duas ocasiões distintas um dos valores de PAS ou PAD, ou ambos, iguais ou superiores a 140/90 mmHg, respetivamente, diz-se que é hipertensa. Esta determinação deve ser realizada por um profissional de saúde, recorrendo sempre à utilização de um aparelho calibrado e validado (Sociedade Portuguesa de Hipertensão, 2017). Um indivíduo que apresente valores abaixo de 130/85 mmHg considera-se como tendo valores de PA normais, valores de PAS entre 130–139 mmHg e valores de PAD entre 85–89 mmHg revelam valores de PA normais-altos ou seja, maior risco de vir a desenvolver HTA (Williams *et al.*, 2018).

Estima-se que 30 a 45% da população adulta mundial tenha HTA, sendo a prevalência de 24% em homens e 20% em mulheres, independentemente do estatuto social. Com o envelhecimento populacional, a prevalência vai sendo maior, estimando-se que a HTA afete

mais de 60% de pessoas com idade superior a 60 anos. Nesta faixa etária, as pessoas tendem a adotar um estilo de vida mais sedentário, o que irá contribuir para a subida do IMC, aumentando assim a prevalência de HTA (Williams *et al.*, 2018).

Indivíduos com HTA têm um maior risco de vir a desenvolver: IC, IRC, AVC, EAM, fibrilhação auricular (FA), aterosclerose das artérias, demência, etc., o que aumenta inevitavelmente o risco de mortalidade (Williams *et al.*, 2018). Assim, a adoção de um estilo de vida saudável é fundamental no tratamento da HTA pois havendo uma diminuição da PA, haverá um aumento da eficácia dos fármacos anti-hipertensores, o que poderá reduzir o risco de se desenvolverem diversas patologias, entre elas a DMT2, melhorando a qualidade de vida do indivíduo (ADA, 2020c).

1.8.1.3. Doenças cardiovasculares

As DCV caracterizam-se por um conjunto de problemas que afetam o sistema circulatório, mais concretamente o coração e os vasos sanguíneos. Estas incluem a doença coronária, as doenças cerebrovasculares, a doença arterial periférica, a doença reumática cardíaca, a IC, a trombose venosa profunda e a embolia pulmonar (Bourbon *et al.*, 2016; OMS, 2017). Segundo dados da OMS (2017), as DCV são a principal causa de morte a nível mundial. Portugal não é exceção e, segundo dados de 2018, as DCV foram responsáveis por 29% do total de óbitos registados, sendo a principal causa de morte no nosso país (Instituto Nacional de Estatística, 2019).

De acordo com dados do Programa Nacional para as Doenças Cérebro-Cardiovasculares, apesar de as DCV serem a principal causa de morte no nosso país, a taxa de mortalidade tem vindo a diminuir de forma progressiva nos últimos anos, em contraste com os óbitos associados a doenças do aparelho respiratório e tumores malignos. Esse decréscimo pode ser explicado com a implementação de medidas preventivas e melhoria contínua nos diagnósticos, nomeadamente nas áreas do AVC e do EAM (DGS, 2017c).

Atualmente, a DMT2 é considerada como um importante fator de risco de morbilidade e mortalidade cardiovascular (Monteiro *et al.*, 2013), afetando de forma frequente a qualidade de vida das pessoas, sendo estimado que doentes com esta patologia apresentem uma esperança média de vida cerca de 4 a 8 anos inferior comparativamente a indivíduos sem a mesma (Bertoluci e Rocha, 2017). Indivíduos com DMT2 apresentam um risco duas a três vezes superior de desenvolver DCV (Abdul-Ghani *et al.*, 2017; IDF, 2019) pois uma grande

maioria destes apresenta RI moderada a grave, estando esta associada a diversos fatores de risco cardiovascular (DISL, HTA, obesidade, etc.) (Abdul-Ghani *et al.*, 2017).

Segundo a IDF (2019), o risco de doentes com DMT2 virem a desenvolver DCV é tanto maior quanto mais jovem for o indivíduo, sendo relativamente mais elevado em mulheres.

1.8.1.3.1. Acidente vascular cerebral

O AVC representa atualmente uma das principais causas de morte e incapacidade a nível mundial e ocorre quando há um aporte inadequado de sangue ao cérebro, podendo ser dividido em 2 tipos: AVC hemorrágico e AVC isquémico (Campbell *et al.*, 2019). Enquanto o primeiro se caracteriza por uma rutura de uma artéria intracraniana, provocando uma hemorragia que pode ser intracerebral ou subaracnoídea, o segundo resulta de uma obstrução do fluxo sanguíneo dos vasos do cérebro, espinal medula ou retina, representando cerca de 71% de todos os AVC registados mundialmente (Campbell *et al.*, 2019).

Os principais fatores de risco modificáveis para o AVC incluem a HTA, a DM, o tabagismo e a DISL. Deste modo, a DM é considerada como sendo um fator de risco independente relativamente a este evento (Chen, Ovbiagele e Feng, 2016; Hewitt *et al.*, 2012). Indivíduos com DMT2 apresentam um risco cerca de duas vezes superior de desenvolver AVC quando comparado com indivíduos sem esta patologia, estimando-se que aproximadamente 20% destes venha a morrer de complicações decorrentes deste evento, tornando o AVC como uma das principais causas de morte nesta população (Hewitt *et al.*, 2012).

Peters, Huxley e Woodward (2014) concluíram que mulheres com DMT2 têm um risco de cerca de 27% maior de desenvolver AVC comparativamente com os homens. Os autores supracitados sugerem que essa diferença possa ser explicada pelo facto de o diagnóstico nos indivíduos do sexo masculino com DMT2 e DCV ser efetuado mais cedo, sendo estes mais frequentemente tratados com estatinas, aspirina e fármacos anti-hipertensores quando comparados com as mulheres.

Segundo Chen, Ovbiagele e Feng (2016), um controlo glicémico adequado, mudanças no estilo de vida, cumprimento do tratamento farmacológico e uma modificação de outros fatores de risco associados (HTA e DISL) levam a que haja uma prevenção mais eficaz relativamente ao aparecimento de AVC. No entanto, Tun *et al.* (2017) referem que apenas um controlo glicémico adequado a longo prazo não demonstra ser benéfico em termos da

melhoria dos resultados relativamente a este evento cardiovascular, pelo que o tratamento se deve focalizar nos fatores de risco cardiovascular modificáveis.

1.8.1.3.2. Enfarte agudo do miocárdio

A angina de peito (ANG) representa uma das formas de apresentação clínica da doença aterosclerótica das artérias coronárias, ocorrendo devido à falta de oxigénio no músculo cardíaco (Rocha, 1997). O tratamento passa pelo controlo dos sintomas provocados, recorrendo-se normalmente a fármacos vasodilatadores (Katzung, Masters e Trevor, 2017), e pela prevenção de complicações mais graves que possam advir, nomeadamente o EAM.

O EAM é uma das principais causas de morte em Portugal e no mundo. Este corresponde à necrose irreversível do miocárdio, podendo levar a que haja uma diminuição súbita ou mesmo total do aporte sanguíneo a uma determinada área do miocárdio (Bemposta, Martins e Silva, 2018). É através dos sinais e sintomas do doente, dos resultados laboratoriais, nomeadamente das troponinas cardíacas e de outros biomarcadores, e da presença de elevação do segmento ST que é feito o reconhecimento precoce do EAM (Thygesen *et al.*, 2018). Deste modo, consoante a existência ou não de elevação do segmento ST no ECG de 12 derivações, são utilizadas as seguintes nomenclaturas para o EAM: EAM com Supradesnivelamento do Segmento ST ou EAM sem Supradesnivelamento do Segmento ST (Thelan *et al.*, 2008).

A probabilidade de ocorrência de um EAM é maior quando são verificados os seguintes fatores de risco: DM, HTA, DISL, hábitos tabágicos, obesidade, histórico familiar de doença coronária e idade avançada (Dzubur, Gacic e Mekic, 2019). Segundo Itoh *et al.* (2012), a DMT2 aumenta a suscetibilidade do miocárdio à lesão por isquemia, embora este aumento não possa ser explicado apenas pelo facto de os indivíduos com DMT2 apresentarem hiperglicemia crónica. Ainda assim, segundo o Programa Nacional para a Diabetes, em indivíduos diabéticos, a taxa de mortalidade por EAM é superior à verificada na população sem esta patologia (DGS, 2017a). Também Sabharwal, Singh e Bhatia (2019) corroboram esta ideia, afirmando que a taxa de mortalidade por EAM em pessoas com DMT2 é quase o dobro daquela que se verifica na população que não a apresenta.

Deste modo, a adoção de um estilo de vida saudável, nomeadamente com uma alimentação equilibrada, um controlo glicémico adequado, o abandono dos hábitos tabágicos,

a prática de exercício físico, a regulação de um peso adequado e o controlo dos valores de PA e colesterol são fundamentais para a prevenção do EAM.

1.8.1.3.3. Insuficiência cardíaca

A IC pode ser definida como um estado fisiopatológico que ocorre quando uma anomalia na função ou estrutura do miocárdio impede que o coração bombeie o sangue em quantidade necessária para suprir as necessidades metabólicas dos tecidos periféricos (Reddi, Shanmugam e Fletcher, 2017). Segundo Ponikowski *et al.* (2016), esta síndrome caracteriza-se pela presença de sintomas típicos, nomeadamente: dispneia, edema do tornozelo e fadiga, que podem ser acompanhados por meio de sinais (por exemplo: crepitação pulmonar, pressão venosa da jugular elevada e edema periférico) causados por uma anormalidade cardíaca estrutural e/ou funcional, tendo como resultado uma redução do débito cardíaco e/ou pressões intracardíacas elevadas em repouso ou durante o *stress*.

Segundo a *New York Heart Association* (2020), a IC pode ser dividida em 4 classes distintas de acordo com a sua severidade: Classe I (ligeira) em que não há limitações na atividade física e esta não causa fadiga, dispneia ou palpitações, Classe II (ligeira) em que existe uma ligeira limitação na atividade física, sendo que nesta o indivíduo apresenta-se assintomático em repouso mas a atividade física habitual resulta em fadiga, dispneia ou palpitações, Classe III (moderada) em que se verificam limitações marcadas na atividade física, sendo que nesta o indivíduo apresenta-se assintomático em repouso mas um pequeno esforço resulta em fadiga, dispneia ou palpitações e Classe IV (severa) em que existe incapacidade de realizar qualquer atividade física sem desconforto, podendo os sintomas de IC podem estar presentes durante o repouso e aumentarem com qualquer tipo de atividade física.

Apesar de o diagnóstico de IC ser difícil, pois os sintomas são frequentemente não específicos, é estimado que o risco de desenvolver esta patologia ao longo da vida é de 20% em adultos com idade superior a 40 anos residentes em países desenvolvidos (Ponikowski *et al.*, 2016).

Segundo a ESC, a prevalência de DMT2 em indivíduos com IC varia entre 4,3% e 28% enquanto que a prevalência de IC em indivíduos com DMT2 varia entre 12% e 57% (Seferović *et al.*, 2018). Assim, é possível concluir que a DMT2 está associada a um maior risco de se desenvolver IC, verificando-se mesmo que a esta é a segunda doença cardiovascular mais

comum em pessoas com DMT2, sendo mais prevalente que o EAM ou o AVC (Ohkuma *et al.*, 2019; Shah *et al.*, 2015).

Ohkuma *et al.*, (2019) afirmam que tanto a DMT1 como a DMT2 representam um fator de risco mais evidente para IC em mulheres relativamente aos homens. Em indivíduos do sexo feminino com DMT2, o risco de desenvolver IC é cerca de 9% mais elevado que em indivíduos do sexo masculino. Em suma, as DCV são a principal causa de morte em diabéticos (Khawandanah, 2019).

Assim, é fundamental que após o diagnóstico de DMT2 haja uma correta prevenção e tratamento, tanto em homens como mulheres, prevenindo assim o aparecimento de outras doenças, bem como de complicações microvasculares associadas.

1.8.2. Complicações microvasculares

Como referido anteriormente, a DMT2 pode levar ao aparecimento de complicações macrovasculares, como o EAM e o AVC, assim como provocar complicações microvasculares crónicas em diversos órgãos, entre eles, o rim, o olho e o pé (DGS, 2017a). É importante destacar a NRD, a NFD e a RD como sendo as três complicações microvasculares mais frequentes da DMT2.

1.8.2.1. Neuropatia diabética

A NRD é uma das complicações tardias da DM mais prevalentes, afetando cerca de 50% dos indivíduos com DMT2 (Khalil, 2017). Pode ser de diversos tipos e, como tal, sendo uma patologia heterogénea, apresenta diversas manifestações clínicas, variando de pessoa para pessoa (ADA, 2020d). Na sua generalidade, as neuropatias caracterizam-se pela perda progressiva de fibras nervosas por parte do sistema nervoso autónomo (Almeida e Cruz, 2007), sendo definidas como “a presença de sinais e/ou sintomas de disfunção nervosa periférica, em indivíduos com DM, após exclusão de outras causas.” (Boulton, Gries e Jervell, 1998). Estas podem ser periféricas (afetando dedos, pés e braços), autónomas (afetando o coração e vasos sanguíneos, sistema digestivo e órgãos sexuais), proximais (afetando coxas, pernas e nádegas) e focais (afetando olhos, músculos, ouvidos e abdómen) (Khalil, 2017).

A NRD periférica é a forma mais comum relacionada com a DMT2, afetando os nervos distais dos membros, principalmente dos pés e geralmente de forma simétrica, podendo

também afetar as mãos, as pernas, os dedos e os braços. Em resultado desta, há uma alteração da função sensorial e dormência progressiva, o que leva ao aparecimento de úlceras (IDF, 2019). O aparecimento das mesmas nos pés e a sua amputação resultam da NRD e/ou doença arterial periférica, sendo duas das principais causas de morbilidade e mortalidade em pessoas com DMT2 (ADA, 2020d; IDF, 2019). O diagnóstico da NRD é feito com base num exame físico e nos sintomas do indivíduo. O primeiro passo no tratamento consiste na normalização do controlo da glicemia, bem como outros tratamentos não farmacológicos (como a estimulação de nervos), seguindo-se o tratamento farmacológico (Khalil, 2017).

Com o aparecimento de úlceras nos pés associadas à NRD devido a uma distribuição anormal da pressão óssea interna, estamos na presença do PD (IDF, 2019). Este é uma das complicações mais frequentes e graves da DM, estimando-se que cerca de 25% dos diabéticos apresente lesões nos pés devido à presença de doença aterosclerótica e NRD (DGS, 2011b). Estas podem formar-se devido a uma deficiência no aporte de oxigénio aos membros inferiores, levando a que haja uma grande dificuldade de cicatrização, ocorrendo úlceras e, em casos mais graves, necrose, ou seja, morte tecidual. Pode ocorrer também destruição dos nervos que chegam aos pés, levando a que haja uma perda parcial ou total da sensibilidade devido à destruição dos neurónios (APDP, 2019).

O PD é responsável pela maioria das amputações em Portugal (APDP, 2019), sendo também o principal motivo de internamento hospitalar prolongado em indivíduos com DM (DGS, 2011b).

Quando não tratadas a tempo, as complicações decorrentes do PD evoluem para amputações, podendo estas ser minor (parte do pé) ou major (ao nível do tornozelo, perna e coxa). Ainda assim, segundo o Programa Nacional para a Diabetes realizado em 2016, o número de amputações nos membros inferiores tem vindo a diminuir, verificando-se mesmo o número mais baixo de amputações alguma vez registado (DGS, 2017a). Torna-se assim fundamental que haja um rastreio sistemático do PD para que o número de amputações dos membros inferiores continue a diminuir, levando a uma melhor qualidade de vida dos indivíduos com DMT2.

1.8.2.2. Nefropatia diabética

A NFD é uma das maiores causas de morbilidade e mortalidade em doentes com DM, ocorrendo em cerca de 20–40% destes (DGS, 2011c; Khalil, 2017; Persson e Rossing, 2018).

Ao contrário dos doentes com DMT1 em que a NFD se pode desenvolver 10 anos após o diagnóstico, naqueles com DMT2 esta poderá estar presente nesse momento (ADA, 2020d). Sendo o nefrónio a unidade funcional do rim, e uma vez que existem milhões, este tem um papel fundamental na filtração do sangue e formação da urina (APDP, 2019). A presença de pequenas quantidades da proteína albumina na urina (microalbuminúria) é o primeiro sinal da NFD (Persson e Rossing, 2018; Roshan e Stanton, 2013). As artérias, devido às lesões existentes causadas por uma exposição a níveis de glicemia elevados, não conseguem impedir a sua saída de forma eficaz. Assim, a gravidade da NFD é tanto mais elevada quanto maior for a quantidade de albumina na urina (com a consequente diminuição da TFG). Deste modo, é fundamental que se faça uma avaliação anual da TFG de forma a avaliar a função renal em indivíduos diabéticos (DGS, 2011d).

A TFG normal varia consoante a idade, o sexo e a superfície corporal (DGS, 2011d), permitindo medir a capacidade que o rim tem de filtrar e eliminar diversas substâncias tóxicas (Mira *et al.*, 2017). São várias as fórmulas que permitem o cálculo deste parâmetro, que tem como base principal o valor de creatinina, podendo no entanto ser usado outro marcador endógeno, como por exemplo a cistatina C (Inker *et al.*, 2012; Mira *et al.*, 2017). O valor de TFG em adultos jovens é cerca de 120–130 ml/min/1,73m², valor este que diminui com o avançar da idade, sendo que a partir dos 70 anos o valor é de aproximadamente de 75 ml/min/1,73m² (DGS, 2011d). Quando, por um período de pelo menos três meses, existe uma diminuição da TFG para valores inferiores a 60 ml/min/1,73m², considera-se que um indivíduo apresenta alterações patológicas renais, mais concretamente IRC (Mira *et al.*, 2017; Webster *et al.*, 2017).

Com o avançar da NFD aliado à falta de controlo da glicemia, esta pode culminar num quadro de IRC que, num estadio avançado, leva a que haja falência por parte do rim na sua função de purificação. Isto poderá ter como consequência a sua substituição através de diálise ou transplantação renal (DGS, 2017a). Assim, a IRC é diagnosticada pela presença persistente de excreção urinária de albumina (albuminúria), por um valor baixo da TFG ou por outros danos que sejam visíveis nos rins (ADA, 2020d). Segundo Low *et al.* (2015), a DM é uma das principais causas de IRC, sendo que esta complicação se revela mais prevalente em indivíduos que apresentem DM.

Indivíduos com DMT2 e IRC têm um risco mais elevado de desenvolverem eventos cardiovasculares (ADA, 2020d; Buse *et al.*, 2020) e, como tal, é necessário que haja um controlo adequado dos fatores de risco modificáveis que contribuem para a IRC, como a

hiperglicemia, obesidade e a HTA, uma vez que os fatores de risco não modificáveis como a idade, a duração da DMT2 ou a genética não podem ser alterados (DGS, 2011c). Assim, um controlo glicémico rigoroso, o controlo da hipertensão e a redução da ingestão de sal na dieta são fundamentais para o controlo da NFD e IRC (Khalil, 2017).

1.8.2.3. Retinopatia diabética

A RD é uma complicação microvascular bastante frequente em indivíduos com DM, sendo uma das causas mais frequentes de perda de visão e, nalguns casos mais sérios, de cegueira evitável em adultos a nível mundial (ADA, 2020d; DGS, 2017a; IDF, 2019; Khalil, 2017). Esta é a complicação da DMT2 mais frequentemente identificada, podendo estar presente em cerca de 250 mil indivíduos em Portugal (DGS, 2018). Fatores como a duração da DMT2 e um mau controlo metabólico estão relacionados com a sua prevalência. Desta forma, um mau controlo glicémico, com o conseqüente aumento dos níveis de açúcar no sangue, pode levar a que surjam alterações nos vasos sanguíneos que compõe a retina, deixando que haja a saída de líquido e sangue para a mesma, causando dificuldades de visão que, em casos mais graves, poderá provocar perda total da mesma (APDP, 2019).

Em indivíduos diabéticos, as cataratas, o glaucoma e outras doenças oculares podem ser mais frequentes e ocorrer mais cedo (ADA, 2020d) pelo que é necessário que o rastreio de RD seja realizado atempada e adequadamente.

2. Divisão da Diabetes Mellitus tipo 2 em Grupos

2.1. Importância da Divisão em Grupos

Nos últimos anos, com especial enfoque na última década, a incidência da DM e suas complicações tem aumentado de forma alarmante (Smeden, Harrell e Dahly, 2018). As *guidelines* para o tratamento desta patologia são limitadas pois os indivíduos com DM apresentam um mau controlo metabólico, não sendo assim possível prever quais necessitarão mais tarde de um tratamento mais intenso e rigoroso. Ahlqvist *et al.* (2018) apresentaram uma nova divisão da DM em cinco grupos com base numa análise de seis variáveis: presença/ausência de anticorpos anti glutamato descarboxilase (GADA), IMC, idade de diagnóstico da DM, HbA1c, HOMA2-B e HOMA2-IR, sendo estes últimos calculados com base nas concentrações de peptídeo C ou insulina e no valor de glicemia de jejum. Este estudo

foi realizado com base em indivíduos de nacionalidade sueca e finlandesa recentemente diagnosticados com DM.

Dennis *et al.* (2019) utilizaram a mesma divisão recorrendo a indivíduos presentes nos ensaios clínicos ADOPT e RECORD. Também Zaharia *et al.* (2019) a usaram durante um acompanhamento de 5 anos em pessoas de nacionalidade alemã, para verificarem se existiam diferenças entre as complicações relacionadas com a DM nos diferentes grupos. Por sua vez, Zou *et al.* (2019), recorrendo a indivíduos de nacionalidade chinesa e norte-americana, e Kahkoska *et al.* (2020), apenas utilizaram quatro grupos pois as suas análises não incluíram a presença/ausência de GADA, uma vez que apenas foram utilizados indivíduos com DMT2 ao contrário de Ahlqvist *et al.* (2018) que utilizaram também indivíduos com DMT1.

Ahlqvist *et al.* (2018) subdividiram então a amostra em cinco grupos com características distintas entre si:

1. *Grupo 1 (DM autoimune severa, SAID)* – Caracterizado por um início precoce de diagnóstico, IMC relativamente baixo, mau controlo metabólico, secreção ineficaz de insulina e presença de GADA;
2. *Grupo 2 (DM com secreção ineficaz severa de insulina, SIDD)* – Caracterizado por uma menor secreção de insulina e maior concentração de glicose sanguínea (consequentemente com um baixo HOMA2-B), ausência de GADA, início precoce de DM, IMC relativamente baixo e mau controlo metabólico;
3. *Grupo 3 (DM com elevada RI, SIRD)* – Caracterizado por RI (consequentemente com um alto HOMA-IR) e alto IMC;
4. *Grupo 4 (DM relacionada com a obesidade, MOD)* – Caracterizado por indivíduos obesos (alto IMC) mas não por RI;
5. *Grupo 5 (DM relacionada com a idade, MARD)* – Caracterizado por ser o grupo mais envelhecido.

Tendo os grupos características diferentes, verificou-se que o risco de complicações relacionadas com a DM variou consoante as mesmas. Os indivíduos do grupo 1 e 2 apresentavam um maior valor de HbA1c que as restantes. Por sua vez, os indivíduos do grupo 3 (aqueles que apresentavam mais RI) foram os que apresentaram um maior risco de desenvolver IRC relacionada com a DM em comparação com os grupos 4 e 5, apesar de o tratamento prescrito ser semelhante nestes três grupos. Verificou-se também que foi no grupo 2, onde existiu uma menor secreção de insulina e maior concentração de glicose sanguínea, que o risco de RD foi mais elevado (Ahlqvist *et al.*, 2018). Também Zaharia *et al.* (2019)

concluíram que os indivíduos do grupo 3, em virtude de apresentarem RI, tinham um maior risco de desenvolver IRC.

Assim, Ahlqvist *et al.* (2018) sugerem que esta nova divisão em grupos proposta seja adotada pois revela-se mais adequada comparativamente com a classificação atualmente em vigor. Uma vez que é capaz de identificar indivíduos com alto risco de desenvolverem complicações da DM no momento do diagnóstico, ajudará assim na escolha do tratamento a ser prescrito a cada um. Referem também que esta nova divisão em grupos será uma ferramenta importante no auxílio da individualização dos tratamentos e na identificação de pessoas com maior risco de complicações no momento do diagnóstico desta patologia.

Neste sentido, e tendo por base a revisão de literatura efetuada, passar-se-á de seguida à apresentação dos objetivos gerais e específicos, bem como da metodologia da presente investigação, a fim de servir de ponte para a apresentação dos resultados obtidos e para a discussão dos mesmos.

3. Objetivos

3.1. Objetivos Gerais

1 – Subdividir os indivíduos pré-diabéticos e com diagnóstico de DMT2 seguidos em consulta de ensaio clínico na Unidade de Investigação Clínica em Cardiologia (UICC) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E. (CHUC) em novos grupos, de forma a auxiliar na individualização dos tratamentos e na identificação de indivíduos com maior número de complicações;

2 – Identificar a prevalência de eventos cardiovasculares prévios, complicações microvasculares associadas à DMT2 e tratamento farmacológico para esta patologia em cada grupo;

3 – Verificar a existência de relação entre os diferentes eventos cardiovasculares prévios, complicações microvasculares associadas à DMT2 e tratamento farmacológico para esta patologia em cada um dos diferentes grupos;

4 – Verificar a existência de relação, por grupo, entre a ocorrência de eventos cardiovasculares prévios e de complicações microvasculares, entre a ocorrência de eventos cardiovasculares prévios e o tratamento farmacológico e entre a ocorrência de complicações microvasculares e o tratamento farmacológico.

3.2. Objetivos Específicos

Depois de identificados os objetivos gerais, foram estabelecidos os seguintes objetivos específicos, correspondendo a etapas fundamentais no decorrer do trabalho de investigação:

- Caracterizar a amostra quanto aos seus dados sociodemográficos: idade, género, estado civil, situação laboral e área de residência;
- Caracterizar o perfil clínico dos indivíduos, nomeadamente: peso, altura, IMC e idade aquando do diagnóstico de DMT2;
- Caracterizar a amostra relativamente aos parâmetros laboratoriais: valor de HbA1c, glicemia de jejum e insulina;
- Analisar os níveis de atividade física, hábitos tabágicos e etílicos;
- Verificar a prevalência de eventos cardiovasculares prévios;
- Verificar a presença de complicações microvasculares associadas à DMT2;

- Caracterizar o tratamento farmacológico para a DMT2;
- Avaliar possíveis relações entre os eventos cardiovasculares prévios, complicações microvasculares associadas à DMT2 e tratamento farmacológico para esta patologia em cada um dos diferentes grupos.

4. Metodologia

A investigação revela-se, cada vez mais, como essencial para o crescimento de qualquer ciência. Enquanto geradora de conhecimento sistematizado e organizado, esta confere uma base sólida que a transporta para o estatuto de ciência e dá um grande contributo para que os profissionais, independentemente da sua área de atuação, tornem a prática menos tradicional e empírica e a transformem numa cada vez mais científica.

Para que possa caracterizar-se de forma mais eficaz e eficiente, o processo de investigação necessita de ser convenientemente planeado, no sentido de se conhecer perfeitamente o porquê, o quando e como agir, sendo estes aspetos considerados no domínio que habitualmente se designa por metodologia.

4.1. Desenho do Estudo

4.1.1. Tipo de estudo

Foi realizado um estudo observacional, descritivo-correlacional, de natureza transversal, inserido num paradigma quantitativo. Segundo Fronteira (2013), num estudo observacional (não experimental), não é permitido ao investigador fazer qualquer tipo de intervenção, apenas observar e registar a doença e os seus atributos e a forma como a mesma se relaciona com outras condições ou atributos. Este revelou-se descritivo-correlacional pois a finalidade foi explorar relações entre variáveis e descrever as mesmas, de forma a determinar quais as associadas ao fenómeno estudado (Fortin, 2009). O mesmo decorreu num determinado momento temporal, assentando na análise de dados numéricos.

4.1.2. Considerações éticas

Para a realização deste estudo, foi obtido parecer favorável da Comissão de Ética para a Saúde e do Conselho de Administração do CHUC (Anexos A e B). Antes de qualquer procedimento, os indivíduos foram informados sobre os objetivos do estudo em causa, tendo sido garantidos o anonimato, a confidencialidade, o carácter voluntário da sua participação e a liberdade de recusar ou retirar o seu consentimento em qualquer momento sem quaisquer consequências, dando-lhes oportunidade de esclarecimento de eventuais dúvidas que pudessem surgir sobre a sua participação. Deste modo, foi obtido o Consentimento

Informado, Livre e Esclarecido (CILE) de forma escrita por parte de todos os indivíduos (Anexo C).

4.1.3. Local de estudo

Este trabalho foi desenvolvido na UICC, situada no Serviço de Cardiologia do CHUC. A UICC corresponde a um centro de excelência a nível nacional e internacional na área da investigação clínica, estando inserida no CHUC que é um hospital altamente prestigiado e referenciado para o tratamento de diversas patologias.

4.1.4. Período de estudo

Entre os dias 21 e 30 de outubro de 2019 procedeu-se à identificação de indivíduos com DMT2 e pré-diabéticos incluídos em ensaios clínicos a decorrer na UICC do CHUC. A recolha de dados teve início a 31 de outubro de 2019 e decorreu até ao dia 6 de março de 2020, uma vez que esta estaria dependente da vinda dos indivíduos à unidade e de parâmetros antropométricos e analíticos recolhidos em contexto de consulta de ensaio clínico.

4.2. Seleção da Amostra

As características dos indivíduos são um importante fator a ter em conta, não só na realização dos vários tipos de estudos, como também e, principalmente, para o estabelecimento de comparações relativas a parâmetros calculados entre populações diferentes.

A população que serviu de base a este estudo foi constituída por indivíduos com DMT2 e por pré-diabéticos, como grupo de controlo, todos incluídos em ensaios clínicos na UICC. Desta forma, foram assim definidos os seguintes requisitos necessários à inclusão dos indivíduos no estudo:

Critérios de Inclusão:

- Indivíduos com DMT2 ou pré-diabetes;
- Indivíduos participantes em ensaios clínicos na UICC do CHUC;
- Indivíduos sem dificuldades cognitivas;
- Indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos.

Critérios de Exclusão:

- Indivíduos sem DMT2 ou pré-diabetes;
- Indivíduos não participantes em ensaios clínicos na UICC do CHUC;
- Indivíduos com dificuldades cognitivas;
- Indivíduos do sexo feminino grávidas;
- Indivíduos com idade inferior a 18 anos.

4.2.1. Recolha de dados

Foi solicitada a participação de 206 indivíduos com DMT2, incluídos em ensaios clínicos na UICC, a realizarem este estudo. No entanto, 12 desistiram de visitas presenciais à unidade, pelo que não foi possível a recolha dos parâmetros antropométricos e analíticos de rotina, 2 recusaram-se a participar e 1 apresentou valores analíticos controversos pois não se encontrava em jejum no momento de realizar as respetivas análises. Desta forma, foram 191 os diabéticos incluídos neste estudo, correspondendo estes ao grupo experimental.

Quanto aos indivíduos pré-diabéticos que serviram de controlo, foi solicitada a participação de 40, dos quais 4 recusaram ser incluídos. Assim, foram 36 os indivíduos pré-diabéticos contabilizados neste estudo.

Em suma, a amostra final ficou constituída por 227 indivíduos, sendo que 191 destes apresentavam DMT2 (grupo experimental) e 36 eram pré-diabéticos (grupo de controlo).

4.2.2. Divisão dos indivíduos em grupos

Para além da divisão dos indivíduos em grupo experimental e grupo de controlo, estes foram ainda distribuídos em grupos com características diferentes. Para esta divisão, foram utilizadas as seguintes variáveis:

1. IMC;
2. Idade de cada indivíduo;
3. Idade de diagnóstico da DMT2;
4. Valor de HbA1c;
5. Valor de HOMA2-B;
6. Valor de HOMA-IR.

Neste estudo, foi adotada a divisão em grupos proposta por Ahlqvist *et al.* (2018), com exceção da utilização da variável presença/ausência de GADA. A presença de GADA é utilizada para identificar e classificar indivíduos com DMT1 (Ahlqvist *et al.*, 2018). Dado que na UICC do CHUC, na altura da recolha de dados, não existiam indivíduos com DMT1, optou-se por usar indivíduos pré-diabéticos, uma vez que estes apresentam alto risco de vir a desenvolver DMT2. Assim, foram definidos os seguintes grupos com características distintas entre si:

- **Grupo 1** – Indivíduos pré-diabéticos (grupo de controlo);
- **Grupo 2** – Indivíduos com baixo HOMA2-B (igual ou inferior a 86), alto HbA1c (igual ou superior a 7%), início precoce de diagnóstico da DMT2 (igual ou inferior a 45 anos) e IMC relativamente baixo (igual ou inferior a 25 kg/m²);
- **Grupo 3** – Indivíduos com alto HOMA-IR (igual ou superior a 2,35) e IMC elevado (igual ou superior a 30 kg/m²);
- **Grupo 4** – Indivíduos com baixo HOMA-IR (inferior a 2,35) e IMC elevado (igual ou superior a 30 kg/m²);
- **Grupo 5** – Indivíduos com idade mais avançada (igual ou superior a 65 anos).

4.2.3. Plano de investigação

Com base na fundamentação teórica e atendendo aos objetivos do estudo e às características da população, foram selecionadas as variáveis consideradas de maior pertinência. Após a obtenção do CILE por parte dos indivíduos que aceitaram participar no estudo, foram retirados os seguintes dados do processo clínico:

- Dados sociodemográficos: idade, género, estado civil, situação laboral e área de residência;
- Dados sobre o perfil clínico: peso, altura, IMC e idade aquando do diagnóstico de DMT2 em doentes diabéticos;
- Parâmetros analíticos de rotina obtidos em consulta de ensaio clínico: HbA1c, glicemia de jejum e insulina;
- Dados sobre os níveis de atividade física, hábitos tabágicos e etílicos;
- Dados sobre o histórico de eventos cardiovasculares, como: AVC, EAM, IC, HTA, FA, ANG e DISL;
- Dados sobre as complicações microvasculares associadas à DMT2: NRD, RD, NFD, IRC e PD;

- Dados sobre o tratamento farmacológico, nomeadamente: metformina, sulfonilureias, tiazolidinedionas, inibidores da α -glucosidase, inibidores da DPP-4, agonistas do GLP-1, inibidores do SGLT2, IH e AI.

Após a obtenção dos dados e a respetiva análise descritiva, a análise inferencial foi dividida em três partes. Esta divisão deveu-se à especificidade do grupo 2. Os critérios de inclusão neste grupo foram: HOMA2-B baixo, alto HbA1c, início precoce de diagnóstico da DMT2 e IMC relativamente baixo, sendo o número de indivíduos que cumpriam estes mesmos requisitos bastante mais reduzido quando comparado com os restantes grupos.

A falta de indivíduos no grupo 2 fez com que os testes estatísticos utilizados perdessem robustez. Ainda assim, os mesmos foram realizados, tendo-se depois optado pela aplicação destes sem a presença do grupo em questão.

Deste modo, após a caracterização da amostra em termos sociodemográficos, perfil clínico, parâmetros laboratoriais e comportamentos de saúde e do estudo da prevalência de eventos cardiovasculares prévios, complicações microvasculares e tratamento farmacológico para a DMT2, foram estabelecidas as seguintes partes:

- **1ª Parte:** Relação entre eventos cardiovasculares prévios (mais especificamente: IC, AVC e EAM), complicações microvasculares associadas à DMT2 (NRD, RD, NFD, IRC e PD) e tratamento farmacológico (nomeadamente: metformina, inibidores da DPP-4, IH e AI) e os diferentes 5 grupos (grupo 1, 2, 3, 4 e 5);
- **2ª Parte:** Relação entre eventos cardiovasculares prévios (mais concretamente: IC, AVC e EAM), complicações microvasculares associadas à DMT2 (NRD, RD, NFD, IRC e PD) e tratamento farmacológico (nomeadamente: metformina, inibidores da DPP-4, IH e AI) e os diferentes 4 grupos (grupo 1, 3, 4 e 5);
- **3ª Parte:** Relações, por grupo, entre a ocorrência de eventos cardiovasculares prévios e de complicações microvasculares, entre a ocorrência de eventos cardiovasculares prévios e o tratamento farmacológico e entre a ocorrência de complicações microvasculares e o tratamento farmacológico. Neste caso, foram também utilizados apenas os grupos 1, 3, 4 e 5 dado o reduzido número de indivíduos presentes no grupo 2.

4.2.4. Análise estatística

Os dados recolhidos foram inseridos, processados e analisados no *Software R-studio*, versão 1.2.5033 para *Windows*, tendo sido realizada a análise descritiva e inferencial da amostra.

Inicialmente, descreveu-se a amostra relativamente aos seguintes parâmetros:

1. Dados sociodemográficos;
2. Dados sobre o perfil clínico;
3. Dados sobre parâmetros laboratoriais de rotina;
4. Dados sobre comportamentos de saúde;
5. Dados sobre eventos cardiovasculares prévios;
6. Dados sobre complicações microvasculares associadas à DMT2;
7. Dados sobre tratamento farmacológico.

Na análise inferencial, tendo em consideração as características da amostra e a essência desta investigação, tentou verificar-se a existência ou não de associação entre duas ou mais variáveis. De forma a avaliar essa relação, recorreu-se à aplicação dos seguintes testes:

– **Teste do qui-quadrado (χ^2) de Pearson:** É um teste não paramétrico que deve ser utilizado sempre que seja necessário analisar a associação entre uma variável nominal e outra variável nominal ou ordinal, o que ocorre frequentemente em investigação clínica (McHugh, 2013). Este, mede a probabilidade de as diferenças encontradas serem devidas ao acaso, partindo do pressuposto que não há diferenças entre as duas variáveis em estudo. Segundo McHugh (2013), este teste não deve ser usado se mais do que 20% das frequências esperadas sob a hipótese de independência forem inferiores a 5. Quando tal ocorre, este deve ser substituído pelo teste exato de Fisher.

– **Teste exato de Fisher:** Este teste permite avaliar a independência entre duas variáveis quando os grupos de comparação são independentes e não correlacionados (Kim, 2017). Segundo este autor, é usado com maior frequência na análise de amostras reduzidas, sendo também válido para todos os tamanhos da amostra. Ao contrário do teste do χ^2 de Pearson que se baseia numa aproximação, este é um teste exato usado especialmente quando mais de 20% das frequências esperadas sob a hipótese de independência são inferiores a 5 pois o método de aproximação nestes casos é inadequado (Kim, 2017).

5. Resultados

Neste capítulo, procede-se à apresentação dos resultados obtidos, com realce para aqueles considerados mais importantes. Começou-se pela descrição geral da amostra, entre o grupo experimental e o grupo de controlo, em termos sociodemográficos e do perfil clínico. De seguida, procedeu-se à divisão dos indivíduos em 5 grupos e respetiva caracterização em termos de parâmetros laboratoriais e comportamentos de saúde. Posteriormente, procedeu-se ao estudo da prevalência de eventos cardiovasculares prévios, complicações microvasculares associadas à DMT2 e tratamento farmacológico nos mesmos. Depois, procurou verificar-se se existia uma relação entre eventos cardiovasculares prévios (nomeadamente: IC, AVC e EAM), complicações microvasculares associadas à DMT2 (NRD, RD, NFD, IRC e PD) e tratamento farmacológico (mais concretamente: metformina, inibidores da DPP-4, IH e AI) e os diferentes 5 grupos e, posteriormente, entre 4 grupos, ou seja, excluindo o grupo 2, dado que o mesmo apresentou um número de indivíduos bastante reduzido quando comparado com os restantes.

Por último, averiguou-se se existia uma relação entre a ocorrência de eventos cardiovasculares prévios e de complicações microvasculares por grupo, entre a ocorrência de eventos cardiovasculares prévios e o tratamento farmacológico por grupo, e entre a ocorrência de complicações microvasculares e o tratamento farmacológico por grupo.

5.1. Caracterização Geral da Amostra

5.1.1. Caracterização sociodemográfica

A distribuição dos 227 indivíduos que participaram neste estudo por género e por grupo está representada na Figura 2.

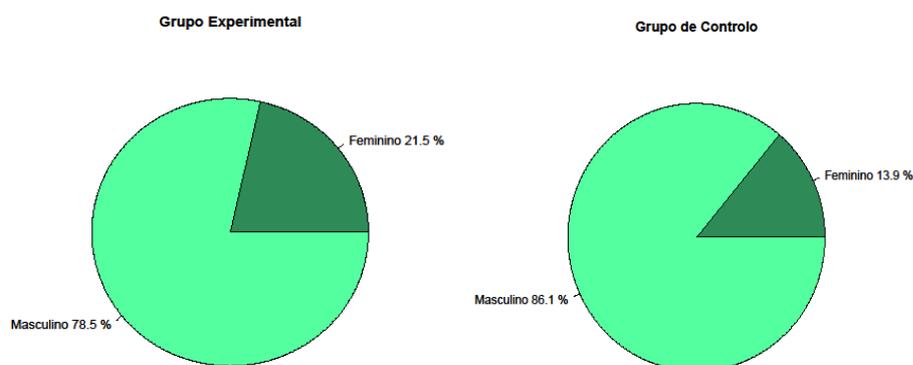


Figura 2. Distribuição dos indivíduos por género e por grupo.

Observou-se que no grupo experimental, dos 191 indivíduos, 78,5% (150) eram do sexo masculino, enquanto 21,5% (41) eram do sexo feminino. No grupo de controlo, dos 36 indivíduos, 86,1% (31) eram do sexo masculino, enquanto 13,9% (5) pertenciam ao sexo feminino. Relativamente à distribuição destes por idade e por grupo, verificou-se que os indivíduos do grupo experimental apresentaram uma idade mínima de 50 anos e máxima de 90 anos, correspondendo-lhe uma média de 70,3 anos (com um desvio padrão (DP) de 8,3) e uma mediana de 71 anos. Quanto ao grupo de controlo, estes indivíduos apresentaram um intervalo de idades compreendido entre 45 e 81 anos, com uma média de 62 anos (DP de 10,3) e uma mediana de 60,5 anos (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição dos indivíduos por idade e por grupo.

Idade	Grupo Experimental	Grupo de Controlo
Número de indivíduos	191	36
Média	70,3	62
Mediana	71	60,5
Mínimo	50	45
Máximo	90	81
DP	8,3	10,3
Coefficiente de Variação	0,12	0,17

No que respeita à distribuição dos indivíduos por estado civil e por grupo, verificou-se que a grande maioria, tanto no grupo experimental (155) como no grupo controlo (32), eram casados (Tabela 3). Quanto à situação laboral por grupo, constatou-se que, de acordo com a Tabela 4, a maioria dos indivíduos do grupo experimental, 64,9% se encontravam reformados, 15,7% eram profissionais não qualificados, 14,7% profissionais semiqualeificados, 2,6% correspondiam a profissionais altamente qualificados e 2,1% a profissionais qualificados. No grupo de controlo, 39% dos indivíduos eram reformados, 36% profissionais não qualificados, 13,9% profissionais altamente qualificados e 11,1% profissionais semiqualeificados.

Tabela 3. Distribuição dos indivíduos por estado civil e por grupo.

	Solteiro/a	Casado/a	União Facto	Divorciado/a	Viúvo/a	Outro	Total
Grupo Experimental	11	155	1	8	15	1	191
Grupo de Controlo	2	32	0	2	0	0	36
Total	13	187	1	10	15	1	227

Tabela 4. Distribuição dos indivíduos por situação laboral e por grupo.

	Prof. não qualificado	Prof. semiquualificado	Prof. qualificado	Prof. altamente qualificado	Reformado/a
Grupo Experimental	15,7	14,7	2,1	2,6	64,9
Grupo de Controlo	36,0	11,1	0,0	13,9	39,0

No que se refere à área de residência dos indivíduos por grupo, de acordo com a Figura 3, constatou-se que no grupo experimental eram 104 (54,4%) aqueles que residiam numa área predominantemente rural, 54 (28,3%) numa área medianamente urbana e apenas 33 (17,3%) numa área predominantemente urbana. Relativamente ao grupo de controlo, eram 24 (66,7%) os que residiam numa área predominantemente rural, 10 (27,8%) numa área medianamente urbana e apenas 2 (5,5%) numa área predominantemente urbana.

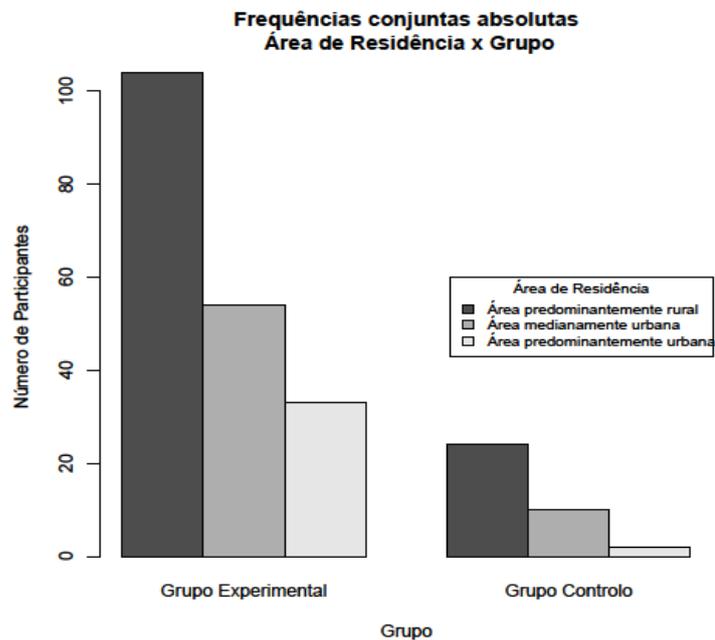


Figura 3. Distribuição dos indivíduos por área de residência e por grupo.

5.1.2. Caracterização do perfil clínico

Relativamente à distribuição dos indivíduos por idade de diagnóstico de DMT2, verificou-se que os indivíduos do grupo experimental apresentavam uma idade mínima de diagnóstico de 27 anos e máxima de 88 anos (Figura 4), correspondendo-lhe uma média de 56,8 anos (DP de 10,9) e uma mediana de 57 anos (Tabela 5). Os indivíduos do grupo de controlo, pré-diabéticos, não evidenciaram DMT2 e, por conseguinte, não apresentaram idade de diagnóstico da mesma.

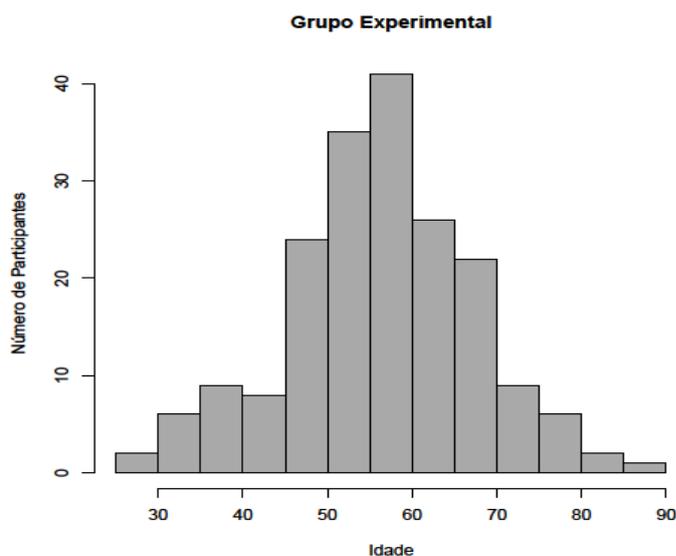


Figura 4. Distribuição dos indivíduos do grupo experimental por idade de diagnóstico de DMT2.

Tabela 5. Distribuição dos indivíduos do grupo experimental por idade de diagnóstico de DMT2.

Idade de diagnóstico	Grupo Experimental
Número de indivíduos	191
Média	56,8
Mediana	57
Mínimo	27
Máximo	88
DP	10,9
Coefficiente de Variação	0,19

De acordo com a Tabela 6 correspondente à distribuição dos indivíduos por peso e por grupo, constatou-se que no grupo experimental o peso mínimo foi de 46 kg e o máximo de 143 kg, apresentando uma média de 83,1 kg (DP de 15,3) e uma mediana de 81 kg, enquanto que no grupo de controlo o peso mínimo foi de 62 kg e o máximo de 124 kg, apresentando uma média de 86,7 kg (DP de 13,7) e uma mediana de 86 kg. Em relação à distribuição dos

indivíduos por altura e por grupo, no grupo experimental a altura mínima foi de 1,46 m e a altura máxima de 1,88 m, correspondendo-lhe uma média de 1,67 m (DP de 0,08) e uma mediana de 1,66 m, sendo no grupo de controlo a altura mínima de 1,45 m e a altura máxima de 1,83 m, apresentando uma média de 1,67 m (DP de 0,09) e uma mediana de 1,69 m (Tabela 7).

Tabela 6. Distribuição dos indivíduos por peso e por grupo.

Peso	Grupo Experimental	Grupo de Controlo
Número de indivíduos	191	36
Média	83,1	86,7
Mediana	81	86
Mínimo	46	62
Máximo	143	124
DP	15,3	13,7
Coefficiente de Variação	0,19	0,16

Tabela 7. Distribuição dos indivíduos por altura e por grupo.

Altura	Grupo Experimental	Grupo de Controlo
Número de indivíduos	191	36
Média	1,67	1,67
Mediana	1,66	1,69
Mínimo	1,46	1,45
Máximo	1,88	1,83
DP	0,08	0,09
Coefficiente de Variação	0,05	0,05

Através da razão entre o peso (em quilogramas) e o quadrado da altura (em metros) de um indivíduo, foi possível calcular o IMC. Deste modo, na Tabela 8, observou-se que no grupo experimental, o IMC apresentou um valor mínimo de 18,7 kg/m² e máximo de 45,9 kg/m², correspondendo-lhe uma média de 29,8 kg/m² (DP de 4,8) e uma mediana de 29,7 kg/m². Quanto ao grupo de controlo, teve um valor mínimo de 27,1 kg/m² e máximo de 39,4 kg/m², verificando-se uma média de 30,8 kg/m² (DP de 3) e uma mediana de 29,7 kg/m².

Tabela 8. Distribuição dos indivíduos por IMC e por grupo.

IMC	Grupo Experimental	Grupo de Controlo
Número de indivíduos	191	36
Média	29,8	30,8
Mediana	29,7	29,7
Mínimo	18,7	27,1
Máximo	45,9	39,4
DP	4,8	3
Coefficiente de Variação	0,16	0,1

5.1.3. Caracterização relativamente a parâmetros laboratoriais

Na Tabela 9, observou-se as diferenças nos valores de HbA1c entre os diferentes 5 grupos: grupo 1 (controlo), grupos 2, 3, 4 e 5 (experimental). O grupo 1 apresentou 36 indivíduos (15,9%), o grupo 2, devido à sua especificidade, apresentou apenas 4 indivíduos (1,8%), o grupo 3, 40 (17,6%), o grupo 4, 48 (21,1%) e, por último, o grupo 5 apresentou 99 (43,6%).

No grupo 1, verificou-se que o valor mínimo foi de 5% e o valor máximo de 6,3%, apresentando uma média de 5,8% (DP de 0,3) e uma mediana de 5,9%. No grupo 2, o valor mínimo situou-se nos 7,1% e o valor máximo nos 10%, correspondendo-lhe uma média de 8,9% (DP de 1,3) e uma mediana de 9,2%. Relativamente ao grupo 3, este apresentou um valor mínimo de 6% e um valor máximo de 12,8%, com uma média de 8,2% (DP de 1,5) e uma mediana de 7,8%. No grupo 4, o valor mínimo foi de 5,7% e o valor máximo de 12,2%, correspondendo-lhe uma média de 7,3% (DP de 1,3) e uma mediana de 7%. Por último, no grupo 5, verificou-se que o valor mínimo de HbA1c foi de 5,3% e o valor máximo de 12,2%, apresentando uma média de 7,2% (DP de 1,2) e uma mediana de 7%.

Tabela 9. Valores de HbA1c (%) nos diferentes 5 grupos.

HbA1c	Grupo Controlo	Grupo Experimental			
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5
Número de indivíduos	36	4	40	48	99
Média	5,8	8,9	8,2	7,3	7,2
Mediana	5,9	9,2	7,8	7	7
Mínimo	5	7,1	6	5,7	5,3
Máximo	6,3	10	12,8	12,2	12,2
DP	0,3	1,3	1,5	1,3	1,2
Coefficiente de Variação	0,04	0,15	0,18	0,18	0,17

Relativamente aos valores de glicemia de jejum, de acordo com a Tabela 10, verificou-se que no grupo 1 o valor mínimo foi de 68 mg/dL e o valor máximo de 120 mg/dL, correspondendo-lhe uma média de 97,1 mg/dL (DP de 9,8) e uma mediana de 98 mg/dL. No grupo 2, o valor mínimo foi de 144 mg/dL e o valor máximo de 324 mg/dL, apresentando uma média de 263,3 mg/dL (DP de 80,9) e uma mediana de 292,5 mg/dL. Quanto ao grupo 3, estes valores variaram entre um mínimo de 92 mg/dL e um máximo de 398 mg/dL, correspondendo-lhe uma média de 180,9 mg/dL (DP de 65,9) e uma mediana de 171,5 mg/dL. O grupo 4 apresentou um valor mínimo de 81 mg/dL e um valor máximo de 257 mg/dL, com uma média de 141,2 mg/dL (DP de 37,7) e uma mediana de 132,5 mg/dL. No grupo 5, constatou-se que o valor mínimo se situou nos 80 mg/dL e o valor máximo nos 400 mg/dL, correspondendo-lhe uma média de 148,6 mg/dL (DP de 56,8) e uma mediana de 133 mg/dL.

Tabela 10. Valores de glicemia de jejum (mg/dL) nos diferentes 5 grupos.

Grupo Glicemia de jejum	Controlo		Experimental		
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5
Número de indivíduos	36	4	40	48	99
Média	97,1	263,3	180,9	141,2	148,6
Mediana	98	292,5	171,5	132,5	133
Mínimo	68	144	92	81	80
Máximo	120	324	398	257	400
DP	9,8	80,9	65,9	37,7	56,8
Coefficiente de Variação	0,1	0,3	0,4	0,3	0,4

Quanto aos valores de insulina, no grupo 1, estes variaram entre 2,9 uUI/mL e 25 uUI/mL, apresentando uma média de 10,9 uUI/mL (DP de 5,9) e uma mediana de 10 uUI/mL. No grupo 2, o valor mínimo foi de 4,3 uUI/mL e o valor máximo de 37 uUI/mL, correspondendo-lhe uma média de 21,8 uUI/mL (DP de 14,6) e uma mediana de 23 uUI/mL. Relativamente ao grupo 3, este apresentou um valor mínimo de 17 uUI/mL e um valor máximo de 75 uUI/mL, com uma média de 33,8 uUI/mL (DP de 14,2) e uma mediana de 30 uUI/mL. O grupo 4 teve um valor mínimo de 3,1 uUI/mL e máximo de 16 uUI/mL, apresentando uma média de 9,2 uUI/mL (DP de 3,3) e uma mediana de 9,1 uUI/mL. Por último, constatou-se que o grupo 5 apresentou um valor mínimo de 2,9 uUI/mL e um valor máximo de 78 uUI/mL, com uma média de 15,3 uUI/mL (DP de 13,4) e uma mediana de 9,8 uUI/mL (Tabela 11).

Tabela 11. Valores de Insulina (uUI/mL) nos diferentes 5 grupos.

Insulina	Grupo	Experimental				
	Controlo	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5
Número de indivíduos	36	4	40	48	99	
Média	10,9	21,8	33,8	9,2	15,3	
Mediana	10	23	30	9,1	9,8	
Mínimo	2,9	4,3	17	3,1	2,9	
Máximo	25	37	75	16	78	
DP	5,9	14,6	14,2	3,3	13,4	
Coefficiente de Variação	0,6	0,7	0,4	0,4	0,9	

5.1.4. Caracterização relativamente a comportamentos de saúde

Relativamente à prática de atividade física, verificou-se que no grupo 1, 52,8% dos indivíduos realizava atividade física enquanto 47,2% não o fazia. No grupo 2, 50% faziam exercício físico e 50% não. Quanto ao grupo 3, apenas 20% dos indivíduos faziam exercício físico ao invés de 80% que não realizava qualquer tipo de atividade física. No grupo 4, observou-se que a grande maioria, 72,9%, não realizava atividade física contrastando com 27,1% que a realizavam. No que diz respeito ao grupo 5, 35,4% dos indivíduos realizavam atividade física em contraste com os 64,6% que não a praticavam (Figura 5). De salientar que, entre os indivíduos que realizavam atividade física, a grande maioria o fazia de forma moderada, nomeadamente: 47,2% no grupo 1, 50% no grupo 2, 12,5% no grupo 3, 22,9% no grupo 4 e 27,3% no grupo 5 (Tabela 12).

Dos 52,8% de indivíduos do grupo 1 que realizavam atividade física, 44,4% destes faziam-no diariamente e 2,8% 1, 2 ou 3 vezes por semana. No grupo 2, dos 50% de indivíduos que realizavam atividade física, estes faziam-no todos os dias. Relativamente ao grupo 3, dos 20% que realizavam atividade física, 12,5% realizavam diariamente, 5% apenas 2 vezes por semana e os restantes 2,5% 3 vezes por semana. No grupo 4, dos 27,1% que realizavam atividade física, 12,5% faziam-no todos os dias, 6,2% 3 vezes por semana, 6,2% 2 vezes por semana e 2,2% apenas 1 vez por semana. Por último, no grupo 5, dos 35,4% de indivíduos que realizavam atividade física, 24,3% faziam-no diariamente, 7,1% 3 vezes por semana e 2,0% 1 e 2 vezes por semana (Tabela 13).

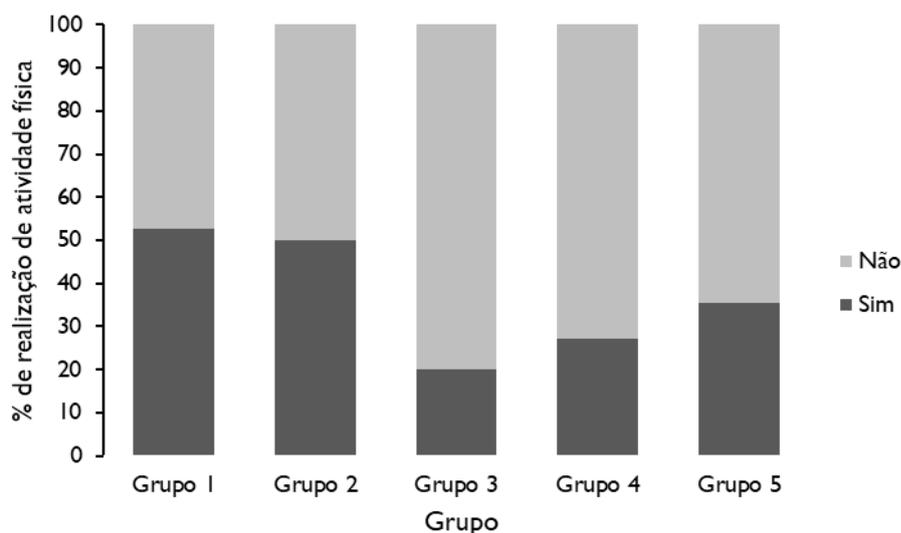


Figura 5. Percentagem (%) de realização de atividade física nos diferentes 5 grupos.

Tabela 12. Tipo de atividade física nos diferentes 5 grupos.

Tipo \ Grupo	Inexistente	Vigorosa	Moderada
Grupo 1	47,2	5,6	47,2
Grupo 2	50,0	0,0	50,0
Grupo 3	80,0	7,5	12,5
Grupo 4	72,9	4,2	22,9
Grupo 5	64,6	8,1	27,3

Tabela 13. Frequência de realização de atividade física nos diferentes 5 grupos.

Frequência \ Grupo	Nunca	1 vez por semana	2 vezes por semana	3 vezes por semana	Todos os dias
Grupo 1	47,2	2,8	2,8	2,8	44,4
Grupo 2	50,0	0,0	0,0	0,0	50,0
Grupo 3	80,0	0,0	5,0	2,5	12,5
Grupo 4	72,9	2,2	6,2	6,2	12,5
Grupo 5	64,6	2,0	2,0	7,1	24,3

Relativamente aos hábitos etílicos dos indivíduos, de acordo com a Tabela 14, observou-se que no grupo 1, 50% destes não ingeriam bebidas alcoólicas, 47,2% ingeriam diariamente e 2,8% faziam-no 2 vezes por semana. No grupo 2, 50% apresentavam um consumo diário de bebidas alcoólicas, 25% não o fazia e os restantes 25% ingeriam 3 vezes por semana. Quanto ao grupo 3, 52,5% não ingeriam bebidas alcoólicas, 42,5% ingeriam

diariamente e apenas 5% o fazia 1 vez por semana. No grupo 4, 45,8% tinham um consumo diário, 43,8% não o fazia, 6,2% faziam-no 1 vez por semana e 2,1% faziam-no 2 e 3 vezes por semana. Por fim, no grupo 5 a grande maioria, 57,6% não ingeria bebidas alcoólicas, 32,3% ingeria diariamente, 6,1% 1 vez por semana, 3% 2 vezes por semana e 1% 3 vezes por semana.

Tabela 14. Frequência de consumo de bebidas alcoólicas nos diferentes 5 grupos.

Frequência	Nunca	1 vez por semana	2 vezes por semana	3 vezes por semana	Todos os dias
Grupo 1	50,0	0,0	2,8	0,0	47,2
Grupo 2	25,0	0,0	0,0	25,0	50,0
Grupo 3	52,5	5,0	0,0	0,0	42,5
Grupo 4	43,8	6,2	2,1	2,1	45,8
Grupo 5	57,6	6,1	3,0	1,0	32,3

Por último, quanto aos hábitos tabágicos, verificou-se que, em todos os grupos, a maioria dos indivíduos não apresentou hábitos de consumo atuais: 91,7% no grupo 1, 100% no grupo 2, 95% no grupo 3, 97,9% no grupo 4 e 94,9% no grupo 5 (Tabela 15). No entanto, no que diz respeito à frequência de hábitos de consumo prévios, de acordo com a Tabela 16, 50% dos indivíduos do grupo 1, 0% do grupo 2, 60% do grupo 3, 45,8% do grupo 4 e 43,4% do grupo 5 apresentaram-nos, contrastando com os 50% do grupo 1, 100% do grupo 2, 40% do grupo 3, 54,6% do grupo 4 e 56,6% do grupo 5 que nunca apresentaram hábitos de consumo.

Tabela 15. Frequência de hábitos tabágicos atuais nos diferentes 5 grupos.

Fumador	Sim	Não
Grupo 1	8,3	91,7
Grupo 2	0,0	100,0
Grupo 3	5,0	95,0
Grupo 4	2,1	97,9
Grupo 5	5,1	94,9

Tabela 16. Frequência de hábitos tabágicos prévios nos diferentes 5 grupos.

Ex-fumador Grupo	Sim	Não
Grupo 1	50,0	50,0
Grupo 2	0,0	100,0
Grupo 3	60,0	40,0
Grupo 4	45,8	54,6
Grupo 5	43,4	56,6

5.2. Prevalência de Eventos Cardiovasculares Prévios, Complicações Microvasculares e Tratamento Farmacológico para a Diabetes Mellitus tipo 2 nos Diferentes Grupos

5.2.1. Prevalência de eventos cardiovasculares prévios

De forma a caracterizar melhor os diferentes grupos, optou-se por apresentar os valores da prevalência de eventos cardiovasculares prévios, de complicações micro e macrovasculares associadas à DMT2 e do tratamento farmacológico para esta patologia.

De acordo com a Tabela 17, observou-se os valores da prevalência de eventos cardiovasculares prévios em cada um dos diferentes 5 grupos.

Em primeiro lugar, relativamente ao AVC, a grande maioria não apresentou antecedentes: grupo 1 com 86,1%, grupo 2 com 75%, grupo 3 com 90%, grupo com 4 com 89,6% e grupo 5 com 88,9%, contrastando com a minoria que apresentou antecedentes de AVC prévio: 13,9% no grupo 1, 25% no grupo 2, 10% no grupo 3, 10,4% no grupo 4 e 11,1% no grupo 5.

No que diz respeito ao EAM, verificou-se que 94,4% dos indivíduos do grupo 1 revelaram antecedentes deste evento, contrastando com apenas 5,6% que não apresentaram. No grupo 2, apenas 25% tiveram antecedentes de EAM e 75% não. Quanto ao grupo 3, verificou-se antecedentes deste evento cardiovascular em 45% dos indivíduos, não se verificando o mesmo nos restantes 55%. Relativamente ao grupo 4 e ao grupo 5, observou-se que a grande maioria dos indivíduos destes dois grupos, 60,4% e 65,7% respetivamente, apresentaram antecedentes de EAM, contrastando com 39,6% e 34,3%, respetivamente, em que estes não se verificaram.

Relativamente à IC, constatou-se que em todos os grupos a maioria dos indivíduos não apresentaram antecedentes prévios: 72,2% no grupo 1, 75% no grupo 2, 57,5% no grupo 3, 58,3% no grupo 4 e 65,7% no grupo 5. Apenas 27,8% no grupo 1, 25% no grupo 2, 42,5% no grupo 3, 41,7% no grupo 4 e 34,3% no grupo 5 revelaram antecedentes desta patologia.

Em termos de HTA, verificou-se que a maioria dos indivíduos em todos os grupos apresentaram antecedentes: 91,7% no grupo 1, 100% no grupo 2, 100% no grupo 3, 100% no grupo 4 e 99% no grupo 5, contrastando com 8,3% no grupo 1, 0% nos grupos 2, 3 e 4 e 1% no grupo 5 que não evidenciaram.

No que concerne à FA, a maioria dos indivíduos em todos os grupos não revelaram antecedentes da mesma: 86,1% no grupo 1, 100% no grupo 2, 77,5% no grupo 3, 87,5% no grupo 4 e 78,8% no grupo 5. Apenas 13,9% no grupo 1, 0% no grupo 2, 22,5% no grupo 3, 12,5% no grupo 4 e 21,2% no grupo 5 apresentaram antecedentes deste evento.

Relativamente à ANG, a grande maioria dos indivíduos em todos os grupos não apresentou antecedentes deste evento cardiovascular: 91,7% no grupo 1, 100% no grupo 2, 85% no grupo 3, 83,3% no grupo 4 e 85,9% no grupo 5, em contraste com 8,3% no grupo 1, 0% no grupo 2, 15% no grupo 3, 16,7% no grupo 4 e 14,1% no grupo 5, que não apresentaram.

Por último, no que diz respeito à DISL, verificou-se que a totalidade (100%) dos indivíduos em todos os diferentes 5 grupos apresentaram antecedentes deste evento.

Tabela 17. Prevalência de eventos cardiovasculares prévios nos diferentes 5 grupos.

Evento	Existência	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		Grupo 4		Grupo 5	
		Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
AVC		13,9	86,1	25,0	75,0	10,0	90,0	10,4	89,6	11,1	88,9
EAM		94,4	5,6	25,0	75,0	45,0	55,0	60,4	39,6	65,7	34,3
IC		27,8	72,2	25,0	75,0	42,5	57,5	41,7	58,3	34,3	65,7
HTA		91,7	8,3	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	99,0	1,0
FA		13,9	86,1	0,0	100,0	22,5	77,5	12,5	87,5	21,2	78,8
ANG		8,3	91,7	0,0	100,0	15,0	85,0	16,7	83,3	14,1	85,9
DISL		100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0

5.2.2. Prevalência de complicações microvasculares

Conforme a Tabela 18, verificou-se a prevalência de complicações microvasculares associadas à DMT2.

Relativamente à NRD, foi visível que a maioria dos indivíduos em todos os grupos não apresentaram esta complicação: 97,2% no grupo 1, 75% no grupo 2, 90% no grupo 3, 100% no grupo 4 e 91,9% no grupo 5, ao invés de 2,8% no grupo 1, 25% no grupo 2, 10% no grupo 3, 0% no grupo 4 e 8,1% no grupo 5, que não a continham.

Quanto à RD, apenas no grupo 2 a maioria, 75% apresentou esta complicação, ao contrário dos restantes: grupo 1 com 2,8%, grupo 3 com 17,5%, grupo 4 com 22,9% e grupo 5 com 16,2%. Assim, 97,2% dos indivíduos do grupo 1, 25% do grupo 2, 82,5% do grupo 3, 77,1% do grupo 4 e 83,8% do grupo 5 não apresentaram RD como complicação associada à DMT2 .

No que diz respeito à NFD, 2,8% no grupo 1, 50% no grupo 2, 30% no grupo 3, 22,9% no grupo 4 e 20,2% no grupo 5 apresentaram esta condição. Já em 97,2% no grupo 1, 50% no grupo 2, 70% no grupo 3, 77,1% no grupo 4 e 79,8% no grupo 5 não se manifestou.

No que concerne à IRC, com exceção do grupo 1 (8,3%), é visível que nos restantes grupos, a maioria dos indivíduos manifestaram esta complicação: 100% no grupo 2, 75% no grupo 3, 52,1% no grupo 4 e 61,6% no grupo 5. Em contrapartida, 0% no grupo 2, 25% no grupo 3, 47,9% no grupo 4 e 38,4% no grupo 5 não apresentaram IRC.

Por último, e no que se refere ao PD, observou-se que em todos os grupos a maioria dos indivíduos não apresentaram esta complicação: 97,2% no grupo 1, 100% no grupo 2, 95% no grupo 3, 95,8% no grupo 4 e 89,9% no grupo 5. Assim, apenas 2,8% no grupo 1, 0% no grupo 2, 5% no grupo 3, 4,2% no grupo 4 e 10,1% no grupo 5 a apresentaram.

Tabela 18. Prevalência de complicações microvasculares associadas à DMT2 nos diferentes 5 grupos

Evento	Existência	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		Grupo 4		Grupo 5	
		Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
NRD	2,8	97,2	25,0	75,0	10,0	90,0	0,0	100,0	8,1	91,9	
RD	2,8	97,2	75,0	25,0	17,5	82,5	22,9	77,1	16,2	83,8	
NFD	2,8	97,2	50,0	50,0	30,0	70,0	22,9	77,1	20,2	79,8	
IRC	8,3	91,7	100,0	0,0	75,0	25,0	52,1	47,9	61,6	38,4	
PD	2,8	97,2	0,0	100,0	5,0	95,0	4,2	95,8	10,1	89,9	

5.2.3. Prevalência do tratamento farmacológico

Relativamente à prevalência do tratamento farmacológico para a DMT2 em cada um dos diferentes grupos, uma vez que os indivíduos do grupo 1 (pré-diabéticos) não faziam qualquer tipo de tratamento farmacológico para esta patologia, optou-se por verificar a prevalência nos restantes 4 grupos (1, 3, 4 e 5).

No que diz respeito à metformina, 50% dos indivíduos do grupo 2, 35% do grupo 3, 75% do grupo 4 e 68,7% do grupo 5 eram tratados com este fármaco. Os restantes 50% do grupo 2, 65% do grupo 3, 25% do grupo 4 e 31,3% do grupo 5 não (Tabela 19).

O tratamento com sulfonilureias foi inexistente entre os indivíduos do grupo 2, sendo que apenas 2,5% no grupo 3, 8,3% no grupo 4 e 7,1% no grupo 5 o faziam. De salientar também que o tratamento com tiazolidinedionas foi inexistente entre os indivíduos de todos os grupos (Tabela 19).

No que concerne aos inibidores da α -glucosidase, apenas 25% dos indivíduos do grupo 2 e 2,1% do grupo 4 recorreram a estes fármacos e constatou-se que nos grupos 3 e 5 a utilização deste foi inexistente (Tabela 19).

Quanto aos inibidores da DPP-4, verificou-se que 50% do grupo 2, 45% do grupo 3, 37,5% do grupo 4 e 39,4% do grupo 5 recorreram a este tratamento. Ainda assim, 50% do grupo 2, 55% do grupo 3, 62,5% do grupo 4 e 60,6% do grupo 5 não o faziam (Tabela 19).

Em relação aos agonistas do GLP-1, observou-se que a grande maioria dos indivíduos em todos os grupos não os faziam: 100% no grupo 2, 82,5% no grupo 3, 93,9% no grupo 4 e 98% no grupo 5. O mesmo foi visível no que respeita aos inibidores do SGLT2 que foram utilizados apenas por 20% do grupo 3, 18,8% do grupo 4 e 24,2% do grupo 5 (Tabela 19).

Relativamente à IH verificou-se que a grande maioria dos indivíduos não recorreram à mesma: 75% no grupo 2, 85% no grupo 3, 93,8% no grupo 4 e 90,9% no grupo 5 (Tabela 19).

Por último, os AI foram utilizados por 75% do grupo 2, 70% do grupo 3, 14,6% do grupo 4 e 33,3% do grupo 5. Em contrapartida, 25% do grupo 2, 30% do grupo 3, 85,4% do grupo 4 e 66,7% do grupo 5 não foram tratados com AI (Tabela 19).

Tabela 19. Prevalência do tratamento farmacológico para a DMT2 nos grupos 2, 3, 4 e 5.

Evento	Existência	Grupo 2		Grupo 3		Grupo 4		Grupo 5	
	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	
Metformina	50,0	50,0	35,0	65,0	75,0	25,0	68,7	31,3	
Sulfonilureias	0,0	100,0	2,5	97,5	8,3	91,7	7,1	92,9	
Tiazolidinedionas	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	
Inibidores da α -glucosidase	25,0	75,0	0,0	100,0	2,1	97,0	0,0	100,0	
Inibidores da DPP-4	50,0	50,0	45,0	55,0	37,5	62,5	39,4	60,6	
Agonistas do GLP-1	0,0	100,0	17,5	82,5	6,2	93,9	2,0	98,0	
Inibidores do SGLT2	0,0	100,0	20,0	80,0	18,8	81,2	24,2	75,8	
IH	25,0	75,0	15,0	85,0	6,2	93,8	9,1	90,9	
AI	75,0	25,0	70,0	30,0	14,6	85,4	33,3	66,7	

5.3. 1ª Parte: Relação entre Eventos Cardiovasculares Prévios, Complicações Microvasculares e Tratamento Farmacológico para a Diabetes Mellitus tipo 2 e os Diferentes 5 Grupos

Nesta primeira parte, procurou verificar-se se existia uma relação entre eventos cardiovasculares prévios, mais concretamente: IC, AVC e EAM; complicações microvasculares associadas à DMT2: NRD, RD, NFD, IRC e PD; e tratamento farmacológico para esta patologia, nomeadamente: metformina, inibidores da DPP-4, IH e AI e os diferentes 5 grupos.

Dado que o grupo 2 se caracterizava por uma elevada especificidade (HOMA2-B baixo, alto HbA1c, início precoce de diagnóstico da DMT2 e IMC relativamente baixo), o número de indivíduos presente no mesmo era bastante inferior (4) comparativamente com os restantes grupos (36 no grupo 1, 40 no grupo 3, 48 no grupo 4 e 99 no grupo 5). Assim, optou-se na segunda parte (Pág. 68) por verificar se existia uma relação entre os eventos cardiovasculares prévios, as complicações microvasculares associadas à DMT2 e o tratamento farmacológico, supramencionados, e os grupos 1, 3, 4 e 5.

Por último, na terceira parte (Pág. 73), verificou-se se existiam possíveis relações por grupo entre:

1. Ocorrência de eventos cardiovasculares prévios e a ocorrência de complicações microvasculares;

2. Ocorrência de eventos cardiovasculares prévios e o tratamento farmacológico;
3. Ocorrência de complicações microvasculares e o tratamento farmacológico.

Foram também utilizados apenas os grupos 1, 3, 4 e 5 dado o baixo número de indivíduos presentes no grupo 2.

As hipóteses foram testadas com uma probabilidade de 95%, de onde resultou um nível de significância de 5% ($p=0,05$). Este nível de significância permitiu-nos afirmar com uma “certeza” de 95%, caso se verificasse a validade da hipótese em estudo, a existência de uma relação de dependência entre as variáveis.

5.3.1. Relação entre eventos cardiovasculares prévios e os diferentes 5 grupos

Em primeiro lugar, começou por verificar-se se a ocorrência de IC prévia era ou não independente relativamente aos diferentes grupos, formulando-se as seguintes hipóteses:

H₀: As variáveis ocorrência de IC prévia e grupo são independentes

H₁: As variáveis ocorrência de IC prévia e grupo não são independentes

Após a realização do teste do χ^2 de Pearson ($p=0,5951$; $p>0,05$), observou-se que o p -valor $> \alpha$, pelo que não se rejeitou a hipótese de independência entre ocorrência de IC prévia e os diferentes grupos.

De seguida, tentou verificar-se se a ocorrência de AVC prévio era ou não independente em relação aos diferentes grupos, tendo-se formulado as seguintes hipóteses:

H₀: As variáveis ocorrência de AVC prévio e grupo são independentes

H₁: As variáveis ocorrência AVC prévio e grupo não são independentes

Depois da aplicação do teste do χ^2 de Pearson ($p=0,8974$; $p>0,05$), verificou-se que o p -valor $> \alpha$, pelo que não se rejeitou a hipótese de independência entre ocorrência de AVC prévio e os diferentes grupos. No entanto, este teste não foi validado pois mais de 20% das frequências esperadas foram inferiores a 5 (McHugh, 2013).

No que concerne à ocorrência de EAM prévio, foram formuladas as seguintes hipóteses:

H₀: As variáveis ocorrência de EAM prévio e grupo são independentes

H₁: As variáveis ocorrência de EAM prévio e grupo não são independentes

Após realização do teste do χ^2 de Pearson ($p=8,2E-5$; $p<0,05$), constatou-se que o p -valor $< \alpha$, pelo que se rejeitou a hipótese de independência entre ocorrência de EAM prévio e os diferentes grupos. Devido à rejeição da hipótese de independência, podem ser observados na Tabela 20 os perfis de ocorrência deste evento cardiovascular por grupo.

Tabela 20. Perfil de ocorrência (%) de EAM prévio por grupo.

Ocorrência de EAM prévio	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5
Sim	23,1	0,7	12,2	19,7	44,2
Não	2,5	3,8	27,5	23,8	42,5

Verificou-se que a ocorrência de EAM prévio foi mais prevalente nos indivíduos pertencentes ao grupo 5 (44,2%) e ao grupo 1 (23,1%), enquanto que a não ocorrência deste evento prévio foi mais prevalente nos indivíduos dos grupos 3 (27,5%) e 5 (42,5%).

5.3.2. Relação entre complicações microvasculares e os diferentes 5 grupos

Começou por averiguar-se se a ocorrência de NRD era ou não independente dos diferentes grupos. Deste modo, formularam-se as seguintes hipóteses:

H₀: As variáveis ocorrência de NRD e grupo são independentes

H₁: As variáveis ocorrência de NRD e grupo não são independentes

Após a realização do teste do χ^2 de Pearson ($p=0,0929$; $p>0,05$), observou-se que o p -valor $> \alpha$, pelo que não se rejeitou a hipótese de independência entre ocorrência de NRD e os diferentes grupos. No entanto, uma vez que 50% das frequências esperadas foram inferiores a 5, este teste não foi validado (McHugh, 2013).

Relativamente ao facto de a ocorrência de RD ser ou não independente dos diferentes grupos, foram formuladas as seguintes hipóteses:

H₀: As variáveis ocorrência de RD e grupo são independentes

H₁: As variáveis ocorrência de RD e grupo não são independentes

Através da aplicação do teste do χ^2 de Pearson ($p=0,0028$; $p<0,05$), observou-se que o p -valor $< \alpha$, pelo que se rejeitou a hipótese de independência entre ocorrência de RD e o facto de um indivíduo pertencer a um determinado grupo. Como se rejeitou a hipótese de independência, podem ser observados os perfis de ocorrência desta complicação microvascular por grupo (Tabela 21).

Tabela 21. Perfil de ocorrência (%) de RD por grupo.

Ocorrência de RD	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5
Sim	2,6	7,9	18,4	29,0	42,1
Não	18,5	0,5	17,5	19,6	44,0

Constatou-se que a ocorrência de RD foi mais prevalente nos indivíduos pertencentes aos grupos 5 (42,1%) e 4 (29%), enquanto que a não ocorrência desta complicação microvascular associada à DMT2 foi mais prevalente nos indivíduos presentes nos grupos 5 (44%) e 4 (19,6%).

De forma a verificar se a ocorrência de NFD era ou não independente dos diferentes grupos, foram formuladas as seguintes hipóteses:

H₀: As variáveis ocorrência de NFD e grupo são independentes

H₁: As variáveis ocorrência de NFD e grupo não são independentes

Após a realização do teste do χ^2 de Pearson ($p=0,0209$; $p<0,05$), constatou-se que o p -valor $< \alpha$, pelo que se rejeitou a hipótese de independência entre ocorrência de NFD e os diferentes grupos. Deste modo, e porque se rejeitou a hipótese de independência, os perfis de ocorrência de NFD por grupo podem ser observados na Tabela 22.

Tabela 22. Perfil de ocorrência (%) de NFD por grupo.

Ocorrência de NFD	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5
Sim	2,2	4,4	26,1	23,9	43,5
Não	19,3	1,1	15,5	20,4	43,7

Observou-se que a ocorrência de NFD foi mais prevalente nos indivíduos pertencentes ao grupo 5 (43,5%) e ao grupo 3 (26,1%), enquanto que a não ocorrência de NFD foi mais prevalente nos indivíduos dos grupos 4 (20,4%) e 5 (43,7%).

Quanto ao facto de a ocorrência de IRC ser ou não independente dos diferentes grupos, foram formuladas as seguintes hipóteses:

H₀: As variáveis ocorrência de IRC e grupo são independentes

H₁: As variáveis ocorrência de IRC e grupo não são independentes

Através da realização do teste do χ^2 de Pearson ($p=9,68E-9$; $p<0,05$), observou-se que o p -valor $< \alpha$, pelo que se rejeitou a hipótese de independência entre ocorrência de IRC e os diferentes grupos. Como se rejeitou a hipótese de independência, podem ser observados os perfis de ocorrência desta complicação microvascular associada à DMT2 por grupo (Tabela 23).

Tabela 23. Perfil de ocorrência (%) de IRC por grupo.

Ocorrência de IRC	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5
Sim	2,4	3,3	24,4	20,3	49,6
Não	31,7	0,0	9,6	22,1	36,5

Verificou-se que a ocorrência de IRC foi mais prevalente nos indivíduos pertencentes ao grupo 5 (49,6%) e ao grupo 3 (24,4%), enquanto que a não ocorrência desta complicação foi mais prevalente nos indivíduos dos grupos 5 (36,5%) e 1 (31,7%).

Por último, no que concerne à ocorrência de PD ser ou não independente dos diferentes grupos, houve a formulação das seguintes hipóteses:

H₀: As variáveis ocorrência de PD e grupo são independentes

H₁: As variáveis ocorrência de PD e grupo não são independentes

Depois da aplicação do teste do χ^2 de Pearson ($p=0,4442$; $p>0,05$), observou-se que o p -valor $> \alpha$, pelo que não se rejeitou a hipótese de independência entre ocorrência de PD e os diferentes grupos. No entanto, este teste não foi validado uma vez que 50% das frequências esperadas foram inferiores a 5 (McHugh, 2013).

5.3.3. Relação entre tratamento farmacológico e os diferentes 5 grupos

Inicialmente, começou por averiguar-se se a administração de metformina era ou não independente dos diferentes grupos. Deste modo, formularam-se as seguintes hipóteses:

H₀: As variáveis administração de metformina e grupo são independentes

H₁: As variáveis administração de metformina e grupo não são independentes

Após a realização do teste do χ^2 de Pearson ($p=2,7E-13$; $p<0,05$), verificou-se que o p -valor $< \alpha$, pelo que se rejeitou a hipótese de independência entre administração de metformina e os diferentes grupos. Dado que houve rejeição da hipótese de independência, os perfis de administração deste fármaco por grupo podem ser observados na Tabela 24.

Tabela 24. Perfil de administração (%) de metformina por grupo.

Administração de metformina	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5
Sim	0,0	1,7	11,7	30,0	56,7
Não	33,6	1,9	24,3	11,2	29,0

Constatou-se que a administração de metformina foi mais prevalente nos indivíduos pertencentes ao grupo 4 (30,0%) e ao grupo 5 (56,7%), enquanto que a não administração deste fármaco foi mais prevalente nos indivíduos presentes nos grupos 1 (33,6%) e 5 (29,0%).

Em relação à administração de inibidores da DPP-4 ser ou não independente dos diferentes grupos, foram estabelecidas as seguintes hipóteses:

H₀: As variáveis administração de inibidores da DPP-4 e grupo são independentes

H₁: As variáveis administração de inibidores da DPP-4 e grupo não são independentes

Através da realização do teste do χ^2 de Pearson ($p=0,0001$; $p<0,05$), constatou-se que o p -valor $< \alpha$, pelo que se rejeitou a hipótese de independência entre administração de inibidores da DPP-4 e os diferentes grupos. Como se rejeitou a hipótese de independência, podem ser observados os perfis de administração deste fármaco por grupo (Tabela 25).

Tabela 25. Perfil de administração (%) de inibidores da DPP-4 por grupo.

Administração de inibidores da DPP-4	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5
Sim	0,0	2,6	23,4	23,4	50,6
Não	24,0	1,3	14,7	20,0	40,0

Observou-se que a administração de inibidores da DPP-4 foi mais prevalente nos indivíduos pertencentes ao grupo 5 (50,6%), enquanto que a não administração deste fármaco foi mais prevalente nos indivíduos do grupo 1 (24,0%) e 5 (40,0%).

De forma a verificar se a administração de IH era ou não independente dos diferentes grupos, foram formuladas as seguintes hipóteses:

H₀: As variáveis administração de IH e grupo são independentes

H₁: As variáveis administração de IH e grupo não são independentes

Depois da aplicação do teste do χ^2 de Pearson ($p=0,1175$; $p>0,05$), observou-se que o p -valor $> \alpha$, pelo que não se rejeitou a hipótese de independência entre a administração de IH e os diferentes grupos. No entanto, dado que 50% das frequências esperadas foram inferiores a 5, este teste não foi validado (McHugh, 2013).

Finalmente, no que respeita à administração de AI ser ou não independente dos diferentes grupos, foram formuladas as seguintes hipóteses:

H₀: As variáveis administração de AI e grupo são independentes

H₁: As variáveis administração de AI e grupo não são independentes

Após a realização do teste do χ^2 de Pearson ($p=4,6E-11$; $p<0,05$), observou-se que o p -valor $< \alpha$, pelo que se rejeitou a hipótese de independência entre administração de AI e os diferentes grupos. Deste modo, e como se rejeitou a hipótese de independência, podem ser observados os perfis de administração de AI por grupo (Tabela 26).

Tabela 26. Perfil de administração (%) de AI por grupo.

Administração de AI	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5
Sim	0,0	4,2	39,4	9,9	46,5
Não	23,1	0,6	7,7	26,3	42,3

Constatou-se que a administração de AI foi mais prevalente nos indivíduos pertencentes ao grupo 5 (46,5%) e ao grupo 3 (39,4%), enquanto que a não administração de AI é mais prevalente nos indivíduos dos grupos 5 (42,3%) e 4 (26,3%).

5.4. 2ª Parte: Relação entre Eventos Cardiovasculares Prévios, Complicações Microvasculares e Tratamento Farmacológico para a Diabetes Mellitus tipo 2 e os Diferentes 4 Grupos

5.4.1. Relação entre eventos cardiovasculares prévios e os diferentes 4 grupos

Em primeiro lugar, começou por verificar-se se a ocorrência de IC prévia era ou não independente relativamente aos diferentes grupos, formulando-se as seguintes hipóteses:

H₀: As variáveis ocorrência de IC prévia e grupo são independentes

H₁: As variáveis ocorrência de IC prévia e grupo não são independentes

Após a realização do teste do χ^2 de Pearson ($p=0,4651$; $p>0,05$), observou-se que o p -valor $> \alpha$, pelo que não se rejeitou a hipótese de independência entre ocorrência de IC prévia e os diferentes grupos.

De seguida, tentou verificar-se se a ocorrência de AVC prévio era ou não independente em relação aos diferentes grupos, tendo-se formulado as seguintes hipóteses:

H₀: As variáveis ocorrência de AVC prévio e grupo são independentes

H₁: As variáveis ocorrência AVC prévio e grupo não são independentes

Uma vez que mais de 20% das frequências esperadas foram inferiores a 5, realizou-se o teste exato de Fisher (Kim, 2017). Nesta situação ($p=0,969$; $p>0,05$), observou-se que o p -valor $> \alpha$, pelo que não se rejeitou a hipótese de independência entre ocorrência de AVC prévio e os diferentes grupos.

Por último, relativamente à ocorrência de EAM prévio, foram formuladas as seguintes hipóteses:

H₀: As variáveis ocorrência de EAM prévio e grupo são independentes

H₁: As variáveis ocorrência de EAM prévio e grupo não são independentes

Através da realização do teste do χ^2 de Pearson ($p=9,0E-5$; $p<0,05$), observou-se que o p -valor $< \alpha$, pelo que se rejeitou a hipótese de independência entre ocorrência de EAM prévio e os diferentes grupos. Devido à rejeição da hipótese de independência, podem ser observados na Tabela 27 os perfis de ocorrência deste evento cardiovascular por grupo.

Tabela 27. Perfil de ocorrência (%) de EAM prévio por grupo.

Ocorrência de EAM prévio	Grupo 1	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5
Sim	23,3	12,3	19,9	44,5
Não	2,6	28,6	24,7	44,2

Verificou-se que a ocorrência de EAM prévio foi mais prevalente nos indivíduos pertencentes ao grupo 5 (44,5%) e ao grupo 1 (23,3%), enquanto que a não ocorrência deste evento prévio foi mais prevalente nos indivíduos dos grupos 3 (28,6%) e 5 (44,2%).

5.4.2. Relação entre complicações microvasculares e os diferentes 4 grupos

Começou por averiguar-se se a ocorrência de NRD era ou não independente dos diferentes grupos. Deste modo, formularam-se as seguintes hipóteses:

H₀: As variáveis ocorrência de NRD e grupo são independentes

H₁: As variáveis ocorrência de NRD e grupo não são independentes

Realizou-se o teste exato de Fisher uma vez que mais de 20% das frequências esperadas foram inferiores a 5 (Kim, 2017). Após a realização deste teste ($p=0,0895$; $p>0,05$) observou-se que o p -valor $> \alpha$, pelo que não se rejeitou a hipótese de independência entre ocorrência de NRD e os diferentes grupos.

Quanto ao facto de a ocorrência de RD ser ou não independente dos diferentes grupos, foram formuladas as seguintes hipóteses:

H₀: As variáveis ocorrência de RD e grupo são independentes

H₁: As variáveis ocorrência de RD e grupo não são independentes

Através da aplicação do teste do χ^2 de Pearson ($p=0,0879$; $p>0,05$), constatou-se que o p -valor $> \alpha$, pelo que não se rejeitou a hipótese de independência entre ocorrência de RD e o facto de um indivíduo pertencer a um determinado grupo.

De forma a verificar se a ocorrência de NFD era ou não independente dos diferentes grupos, foram formuladas as seguintes hipóteses:

H₀: As variáveis ocorrência de NFD e grupo são independentes

H₁: As variáveis ocorrência de NFD e grupo não são independentes

Após a realização do teste do χ^2 de Pearson ($p=0,0231$; $p<0,05$), observou-se que o p -valor $< \alpha$, pelo que se rejeitou a hipótese de independência entre ocorrência de NFD e os diferentes grupos. Assim, e porque se rejeitou a hipótese de independência, os perfis de ocorrência de NFD por grupo podem ser observados na Tabela 28.

Tabela 28. Perfil de ocorrência (%) de NFD por grupo.

Ocorrência de NFD	Grupo 1	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5
Sim	2,3	27,3	25,0	45,4
Não	19,6	15,6	20,7	44,1

Observou-se que a ocorrência de NFD foi mais prevalente nos indivíduos pertencentes ao grupo 5 (45,4%) e ao grupo 3 (27,3%), enquanto que a não ocorrência desta complicação microvascular associada à DMT2 foi mais prevalente nos indivíduos presentes nos grupos 4 (20,7%) e 5 (44,1%).

Quanto ao facto de a ocorrência de IRC ser ou não independente dos diferentes grupos, foram formuladas as seguintes hipóteses:

H₀: As variáveis ocorrência de IRC e grupo são independentes

H₁: As variáveis ocorrência de IRC e grupo não são independentes

Através da realização do teste do χ^2 de Pearson ($p=1,29E-8$; $p<0,05$), verificou-se que o p -valor $< \alpha$, pelo que se rejeitou a hipótese de independência entre ocorrência de IRC e os diferentes grupos. Como se rejeitou a hipótese de independência, podem ser observados os perfis de ocorrência desta complicação microvascular por grupo (Tabela 29).

Tabela 29. Perfil de ocorrência (%) de IRC por grupo.

Ocorrência de IRC	Grupo 1	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5
Sim	2,5	25,2	21,0	51,3
Não	31,7	9,6	22,1	36,5

Constatou-se que a ocorrência de IRC foi mais prevalente nos indivíduos pertencentes ao grupo 5 (51,3%) e ao grupo 3 (25,2%), enquanto que a não ocorrência deste evento prévio foi mais prevalente nos indivíduos dos grupos 1 (31,7%) e 5 (36,5%).

Por último, relativamente à ocorrência de PD ser ou não independente dos diferentes grupos, houve a formulação das seguintes hipóteses:

H₀: As variáveis ocorrência de PD e grupo são independentes

H₁: As variáveis ocorrência de PD e grupo não são independentes

Dado que mais de 20% das frequências esperadas foram inferiores a 5, realizou-se o teste exato de Fisher (Kim, 2017). Após a realização deste teste ($p=0,4658$; $p>0,05$), observou-se que o p -valor $> \alpha$, pelo que não se rejeitou a hipótese de independência entre ocorrência de PD e os diferentes grupos.

5.4.3. Relação entre tratamento farmacológico e os diferentes 4 grupos

Inicialmente, começou por averiguar-se se a administração de metformina era ou não independente dos diferentes grupos. Deste modo, formularam-se as seguintes hipóteses:

H₀: As variáveis administração de metformina e grupo são independentes

H₁: As variáveis administração de metformina e grupo não são independentes

Após a realização do teste do χ^2 de Pearson ($p=5,29E-14$; $p<0,05$), verificou-se que o p -valor $< \alpha$, pelo que se rejeitou a hipótese de independência entre administração de metformina e os diferentes grupos. Uma vez que houve rejeição da hipótese de independência, os perfis de administração deste fármaco por grupo podem ser observados na Tabela 30.

Tabela 30. Perfil de administração (%) de metformina por grupo.

Administração de metformina	Grupo 1	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5
Sim	0,0	11,9	30,5	57,6
Não	34,3	24,8	11,4	29,5

Observou-se que a administração de metformina foi mais prevalente nos indivíduos pertencentes ao grupo 4 (30,5%) e ao grupo 5 (57,6%), enquanto que a não administração deste fármaco foi mais prevalente nos indivíduos pertencentes ao grupo 1 (34,3%) e ao grupo 5 (29,5%).

De seguida, relativamente ao facto de a administração de inibidores da DPP-4 ser ou não independente dos diferentes grupos, foram estabelecidas as seguintes hipóteses:

H₀: As variáveis administração de inibidores da DPP-4 e grupo são independentes

H₁: As variáveis administração de inibidores da DPP-4 e grupo não são independentes

Através da realização do teste do χ^2 de Pearson ($p=5,51E-5$; $p<0,05$), observou-se que o p -valor $< \alpha$, pelo que se rejeitou a hipótese de independência entre administração de inibidores da DPP-4 e os diferentes grupos. Como se rejeitou a hipótese de independência, podem ser observados os perfis de administração deste fármaco por grupo (Tabela 31).

Tabela 31. Perfil de administração (%) de inibidores da DPP-4 por grupo.

Administração de inibidores da DPP-4	Grupo 1	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5
Sim	0,0	24,0	24,0	52,0
Não	24,3	14,9	20,3	40,5

Verificou-se que a administração de inibidores da DPP-4 foi mais prevalente nos indivíduos pertencentes ao grupo 5 (52%), enquanto que a não administração deste fármaco foi mais prevalente nos indivíduos dos grupos 1 (24,3%) e 5 (40,5%).

Posteriormente, para verificar se a administração de IH era ou não independente dos diferentes grupos, foram formuladas as seguintes hipóteses:

H₀: As variáveis administração de IH e grupo são independentes

H₁: As variáveis administração de IH e grupo não são independentes

Uma vez que mais de 20% das frequências esperadas foram inferiores a 5, realizou-se o teste exato de Fisher (Kim, 2017). Após a realização deste teste ($p=0,0878$; $p>0,05$), observou-se que o p -valor $> \alpha$, pelo que não se rejeitou a hipótese de independência entre administração de IH e os diferentes grupos.

Por último, no que respeita à administração de AI ser ou não independente dos diferentes grupos, foram formuladas as seguintes hipóteses:

H₀: As variáveis administração de AI e grupo são independentes

H₁: As variáveis administração de AI e grupo não são independentes

Após a realização do teste do χ^2 de Pearson ($p=4,103E-11$; $p<0,05$), constatou-se que o p -valor $< \alpha$, pelo que se rejeitou a hipótese de independência entre administração de AI e os diferentes grupos. Assim, e como se rejeitou a hipótese de independência, os perfis de administração de AI por grupo podem ser observados na Tabela 32.

Tabela 32. Perfil de administração (%) de AI por grupo.

Administração de AI	Grupo 1	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5
Sim	0,0	41,2	10,3	48,5
Não	23,2	7,7	26,5	42,6

Concluiu-se que a administração de AI foi mais prevalente nos indivíduos pertencentes ao grupo 5 (48,5%) e ao grupo 3 (41,2%), enquanto que a não administração de AI foi mais prevalente nos indivíduos dos grupos 5 (42,6%) e 4 (26,5%).

5.5. 3ª Parte: Relações entre Eventos Cardiovasculares Prévios, Complicações Microvasculares e Tratamento Farmacológico por Grupo

5.5.1. Relação entre eventos cardiovasculares prévios e complicações microvasculares por grupo

Na Tabela 33 são apresentados os p -valor resultantes do teste exato de Fisher, utilizado para verificar a existência de relação entre a ocorrência de eventos cardiovasculares prévios e a ocorrência de complicações microvasculares por grupo. Após a realização deste

teste, para um nível de significância $\alpha=0,05$, observou-se que, nos valores representados a **negrito** na referida tabela, o p -valor $< \alpha$, pelo que se rejeitou a hipótese de independência. Ou seja, nestes casos, existiu uma dependência entre um determinado evento cardiovascular prévio e complicação microvascular no respetivo grupo.

Relativamente ao grupo 1, verificou-se que apenas existiu uma relação de dependência entre ocorrência de IC prévia e ocorrência de IRC ($p=0,0168$; $p<0,05$). Quanto ao grupo 3, existiu uma relação de dependência entre ocorrência de EAM prévio e ocorrência de IRC ($p=5,16E-5$; $p<0,05$). No grupo 4, observou-se uma relação de dependência entre ocorrência de EAM prévio e ocorrência de IRC ($p=0,0004$; $p<0,05$). Por último, no que concerne ao grupo 5, verificou-se uma relação de dependência entre ocorrência de EAM prévio e ocorrência de NRD ($p=0,0185$; $p<0,05$), NFD ($p=0,0093$; $p<0,05$) e IRC ($p=0,0023$; $p<0,05$). Verificou-se também uma relação de dependência entre ocorrência de IC prévia e ocorrência de IRC ($p=0,0316$; $p<0,05$) e entre ocorrência de FA prévia e ocorrência de IRC ($p=0,0116$; $p<0,05$). Nos restantes casos, o p -valor $> \alpha$, logo não houve dependência entre o evento cardiovascular prévio em causa e a respetiva complicação microvascular.

Tabela 33. Relação entre a ocorrência de eventos cardiovasculares prévios e a ocorrência de complicações microvasculares por grupo.

Complicação		Evento						
		AVC	EAM	IC	HTA	FA	ANG	DISL
NRD	Grupo 1	0,1389	I	0,2778	I	I	I	NA
	Grupo 3	0,3555	0,6133	0,2941	NA	0,2130	I	NA
	Grupo 4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Grupo 5	0,2167	0,0185	I	I	0,1969	I	NA
RD	Grupo 1	0,1389	I	0,2778	I	I	I	NA
	Grupo 3	0,1343	0,1048	0,6770	NA	I	I	NA
	Grupo 4	0,0716	0,7323	I	NA	I	I	NA
	Grupo 5	I	0,4015	0,5667	I	0,7406	0,4563	NA
NFD	Grupo 1	0,1389	I	0,2778	I	I	I	NA
	Grupo 3	0,5698	0,1876	0,5048	NA	I	I	NA
	Grupo 4	0,0716	0,3037	0,4876	NA	I	I	NA
	Grupo 5	I	0,0093	0,2976	I	I	I	NA
IRC	Grupo 1	0,3704	I	0,0168	I	I	0,2359	NA
	Grupo 3	I	5,16E-5	I	NA	I	I	NA
	Grupo 4	0,0507	0,0004	0,1541	NA	0,1908	I	NA
	Grupo 5	I	0,0023	0,0316	0,3838	0,0116	0,3818	NA
PD	Grupo 1	0,1389	I	0,2778	I	I	I	NA
	Grupo 3	0,1923	0,4923	I	NA	0,4038	I	NA
	Grupo 4	I	0,1516	I	NA	I	I	NA
	Grupo 5	I	0,0877	0,3050	I	0,4381	I	NA

NA: Uma das categorias (Sim ou Não) em Evento ou Complicação não apresenta observações.

5.5.2. Relação entre eventos cardiovasculares prévios e tratamento farmacológico por grupo

Na Tabela 34 são apresentados os p -valor resultantes do teste exato de Fisher, usado para verificar a existência de relação entre a ocorrência de eventos cardiovasculares prévios e o tratamento farmacológico para a DMT2 por grupo. Após a realização deste teste, para um nível de significância $\alpha=0,05$, observou-se que, nos valores representados a **negrito** na referida tabela, o p -valor $< \alpha$, pelo que se rejeitou a hipótese de independência entre os parâmetros referidos anteriormente. Ou seja, nestes casos, existiu uma dependência entre um determinado evento cardiovascular prévio e o tratamento farmacológico para a DMT2 no respetivo grupo.

No que concerne ao grupo 1, não foi possível realizar o teste exato de Fisher nem estabelecer qualquer tipo de relação, uma vez que os indivíduos pertencentes ao mesmo não faziam nenhum tipo de tratamento farmacológico para a DMT2. Quanto ao grupo 3, verificou-se que existiu uma relação de dependência entre ocorrência de EAM prévio e administração de metformina ($p=0,0027$; $p<0,05$) e de inibidores do SGLT2 ($p=0,0006$; $p<0,05$) e entre ocorrência de ANG prévia e administração de inibidores da DPP-4 ($p=0,0048$; $p<0,05$). No grupo 4, constatou-se que existiu uma relação de dependência entre ocorrência de EAM prévio e administração de inibidores da DPP-4 ($p=0,0319$; $p<0,05$) e entre ocorrência de ANG prévia e administração de inibidores do SGLT2 ($p=0,0307$; $p<0,05$). Relativamente ao grupo 5, verificou-se uma relação de dependência entre ocorrência de EAM prévio e administração de metformina ($p=0,0059$; $p<0,05$), sulfonilureias ($p=0,0451$; $p<0,05$), inibidores da DPP-4 ($p=0,0013$; $p<0,05$) e AI ($p=0,0142$; $p<0,05$), entre ocorrência de IC prévia e administração de metformina ($p=0,0059$; $p<0,05$) e de IH ($p=0,0072$; $p<0,05$) e entre ocorrência de ANG prévia e administração de inibidores da DPP-4 ($p=0,0429$; $p<0,05$). Nos restantes casos, o p -valor $> \alpha$, pelo que não houve dependência entre o evento cardiovascular prévio em causa e o respetivo tratamento farmacológico.

Tabela 34. Relação entre a ocorrência de eventos cardiovasculares prévios e o tratamento farmacológico por grupo.

Tratamento		Evento						
		AVC	EAM	IC	HTA	FA	ANG	DISL
Metformina	Grupo 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Grupo 3	0,6017	0,0027	0,7385	NA	0,6935	0,6456	NA
	Grupo 4	0,5872	0,1764	0,1977	NA	0,6313	0,0939	NA
	Grupo 5	I	0,0059	0,0059	I	I	0,5389	NA
Sulfonilureias	Grupo 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Grupo 3	I	I	I	NA	I	0,1500	NA
	Grupo 4	I	I	0,6309	NA	I	I	NA
	Grupo 5	0,5736	0,0451	0,4166	I	0,1624	0,5887	NA
Tiazolidinedionas	Grupo 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Grupo 3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Grupo 4	I	I	0,6309	NA	I	I	NA
	Grupo 5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Inibidores da α-glucosidase	Grupo 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Grupo 3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Grupo 4	0,1042	0,3958	I	NA	0,1250	I	NA
	Grupo 5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Inibidores da DPP-4	Grupo 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Grupo 3	0,3100	0,0619	0,3476	NA	0,4761	0,0048	NA
	Grupo 4	0,0586	0,0319	0,0681	NA	0,6583	I	NA
	Grupo 5	0,1055	0,0013	0,8308	I	I	0,0429	NA
Agonistas do GLP-1	Grupo 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Grupo 3	I	0,4271	0,6770	NA	0,6446	0,5672	NA
	Grupo 4	0,2865	0,0560	I	NA	0,3363	I	NA
	Grupo 5	0,2109	0,1156	0,5444	I	I	0,2641	NA
Inibidores do SGLT2	Grupo 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Grupo 3	I	0,0006	I	NA	0,6553	0,5803	NA
	Grupo 4	0,5677	0,0682	0,7161	NA	0,5777	0,0307	NA
	Grupo 5	I	0,6265	0,3289	I	0,7747	0,7391	NA
IH	Grupo 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Grupo 3	0,4925	0,6726	0,3725	NA	I	0,5650	NA
	Grupo 4	I	I	0,5629	NA	I	0,4288	NA
	Grupo 5	0,5915	0,7145	0,0072	I	0,6795	0,6108	NA
AI	Grupo 1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Grupo 3	I	0,3154	0,2960	NA	0,0968	0,3407	NA
	Grupo 4	0,5623	0,4116	0,4294	NA	I	I	NA
	Grupo 5	I	0,0142	0,5046	I	0,7950	0,3742	NA

NA: Uma das categorias (Sim ou Não) em Evento ou Tratamento não apresenta observações.

5.5.3. Relação entre complicações microvasculares e tratamento farmacológico por grupo

Os diferentes valores correspondentes ao p -valor obtido a partir do teste exato de Fisher são apresentados na Tabela 35. Este teste foi usado para verificar a existência de relação entre a ocorrência de complicações microvasculares associadas à DMT2 e o tratamento farmacológico utilizado para a mesma, por grupo. Depois de o mesmo ser realizado, para um

nível de significância $\alpha=0,05$, observou-se que, nos valores representados a **negrito** na referida tabela, o p -valor $< \alpha$, pelo que se rejeitou a hipótese de independência entre os parâmetros apresentados anteriormente. Ou seja, nesses casos, existiu uma dependência entre a ocorrência de complicações microvasculares e o tratamento farmacológico para a DMT2 no respetivo grupo.

No grupo 1, não foi possível realizar o teste exato de Fisher e, por conseguinte, estabelecer nenhum tipo de relação, pois os indivíduos pertencentes ao mesmo não faziam qualquer tratamento farmacológico para a DMT2. Relativamente ao grupo 3, verificou-se que existiu relação de dependência entre ocorrência de IRC e administração de metformina ($p=0,0012$; $p<0,05$), inibidores do SGLT2 ($p=0,0012$; $p<0,05$) e AI ($p=0,0411$; $p<0,05$). No que concerne ao grupo 4, observou-se que existiu relação de dependência entre ocorrência de RD e administração de metformina ($p=0,0022$; $p<0,05$) e de AI ($p=0,0392$; $p<0,05$), entre ocorrência de NFD e administração de metformina ($p=0,0176$; $p<0,05$), entre ocorrência de IRC e administração de metformina ($p=9,41E-5$; $p<0,05$) e de inibidores da DPP-4 ($p=0,0078$; $p<0,05$) e entre ocorrência de PD e administração de AI ($p=0,0186$; $p<0,05$). Por último, em relação ao grupo 5, verificou-se que existiu uma relação de dependência entre ocorrência de NRD e administração de AI ($p=0,0017$; $p<0,05$), entre ocorrência de RD e administração de AI ($p=2,48E-5$; $p<0,05$), entre ocorrência de NFD e administração de metformina ($p=0,0153$; $p<0,05$), inibidores da DPP-4 ($p=0,0428$; $p<0,05$) e AI ($p=0,0013$; $p<0,05$), entre ocorrência de IRC e administração de metformina ($p=0,0004$; $p<0,05$), inibidores da DPP-4 ($p=0,0034$; $p<0,05$), inibidores do SGLT2 ($p=0,0297$; $p<0,05$) e AI ($p=0,0009$; $p<0,05$) e entre ocorrência de PD e administração de AI ($p=0,0146$; $p<0,05$). Nos restantes casos, o p -valor $> \alpha$, logo, não houve dependência entre a complicação microvascular em causa e o respetivo tratamento farmacológico.

Tabela 35. Relação entre a ocorrência de complicações microvasculares e o tratamento farmacológico por grupo.

Tratamento		Complicação				
		NRD	RD	NFD	IRC	PD
Metformina	Grupo 1	NA	NA	NA	NA	NA
	Grupo 3	0,2781		0,1570	0,0012	0,5333
	Grupo 4	NA	0,0022	0,0176	9,41E-5	0,0585
	Grupo 5	0,7027	0,5669	0,0153	0,0004	0,2786
Sulfonilureias	Grupo 1	NA	NA	NA	NA	NA
	Grupo 3			0,3000		
	Grupo 4	NA	0,2213		0,6099	
	Grupo 5			0,3389	0,7043	0,5372
Tiazolidinedionas	Grupo 1	NA	NA	NA	NA	NA
	Grupo 3	NA	NA	NA	NA	NA
	Grupo 4	NA	0,2213		0,6099	
	Grupo 5	NA	NA	NA	NA	NA
Inibidores da α-glucosidase	Grupo 1	NA	NA	NA	NA	NA
	Grupo 3	NA	NA	NA	NA	NA
	Grupo 4	NA				
	Grupo 5	NA	NA	NA	NA	NA
Inibidores da DPP-4	Grupo 1	NA	NA	NA	NA	NA
	Grupo 3	0,6133	0,4271	0,7385	0,4645	0,4923
	Grupo 4	NA		0,2878	0,0078	
	Grupo 5	0,7085	0,0515	0,0428	0,0034	0,5091
Agonistas do GLP-1	Grupo 1	NA	NA	NA	NA	NA
	Grupo 3			0,4096	0,1612	
	Grupo 4	NA	0,5508	0,5508		
	Grupo 5					
Inibidores do SGLT2	Grupo 1	NA	NA	NA	NA	NA
	Grupo 3				0,0012	
	Grupo 4	NA	0,6624	0,6624	0,2787	
	Grupo 5		0,2068	0,3861	0,0297	0,1124
IH	Grupo 1	NA	NA	NA	NA	NA
	Grupo 3		0,2786			0,2808
	Grupo 4	NA	0,5508	0,5508		
	Grupo 5		0,3476	0,3804	0,1472	0,5920
AI	Grupo 1	NA	NA	NA	NA	NA
	Grupo 3	0,2969	0,6521	0,2848	0,0411	
	Grupo 4	NA	0,0392	0,3271	0,0995	0,0186
	Grupo 5	0,0017	2,48E-5	0,0013	0,0009	0,0146

NA: Uma das categorias (Sim ou Não) em Complicação ou Tratamento não apresenta observações.

6. Discussão

6.1. Perfil Sociodemográfico da Amostra

Este estudo foi efetuado numa amostra representativa da população de indivíduos com DMT2 seguidos em consulta de ensaio clínico na UICC do CHUC (92,7%). Apesar de este ser um estudo circunscrito a uma unidade de investigação clínica, a realidade das características sociodemográficas, do perfil clínico, dos parâmetros laboratoriais, dos eventos cardiovasculares prévios, das complicações microvasculares associadas e do tratamento farmacológico, estas não diferem muito quando comparadas com as evidenciadas pelos indivíduos com DMT2 em Portugal.

Segundo o relatório do Programa Nacional para a Diabetes 2017 elaborado pela DGS, a prevalência estimada de DM na população portuguesa com idades entre os 20 e 79 anos (7,7 milhões de indivíduos) foi de 13,3%, ou seja, mais de 1 milhão de indivíduos em Portugal pertencentes a esta faixa etária apresentava DM. De acordo com o estudo PREVADIAB, houve uma diferença significativa no número de casos entre homens (14,2%) e mulheres (9,5%) com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos (Gardete-Correia *et al.*, 2010). Foi possível também verificar que existiu uma diferença estatisticamente significativa na incidência de DM entre o sexo masculino (12,1%) e o sexo feminino (7,7%) (Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2016). Relativamente à presente investigação, constatou-se que esta diferença na prevalência também se verificou no grupo experimental entre homens (78,5%) e mulheres (21,5%), bem como no grupo controlo entre homens (86,1%) e mulheres (13,9%). Relativamente ao grupo de controlo, sendo este último constituído por indivíduos pré-diabéticos, estes, apresentaram alto risco de desenvolver DMT2.

Dos 227 indivíduos do estudo, 191 foram incluídos no grupo experimental e apresentaram uma média de idades de 70,3 anos (DP de 8,3), num intervalo compreendido entre os 50 e os 90 anos, e 36 encontravam-se no grupo controlo, apresentando uma média de idades de 62 anos (DP de 10,3), com um mínimo de 45 e um máximo de 81 anos. Segundo o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (2016), a incidência da DMT2 aumenta com a idade, sendo mais elevada no grupo etário dos 65 aos 74 anos (23,8%), o que poderá ajudar a justificar os resultados obtidos na presente investigação. Todos os indivíduos incluídos no estudo participavam em ensaios clínicos na área da Cardiologia e, para além das DCV, apresentavam comorbilidades associadas. Por conseguinte, estas afetam sobretudo indivíduos com idades mais avançadas.

Em relação à situação laboral, no grupo experimental, observou-se que a grande maioria dos indivíduos eram reformados (64,9%), o que era um resultado expectável uma vez que este é constituído por uma população mais idosa. No grupo de controlo, 39% encontravam-se reformados e 36% eram profissionais não qualificados, corroborando a ideia de Santana *et al.* (2014) de que o trabalho não qualificado está relacionado com um possível aumento da prevalência de DMT2.

Nos últimos anos, tem vindo a observar-se que o risco relativo de mortalidade por DMT2 aumenta com a vulnerabilidade associada às condições sociais e económicas da área de residência. Deste modo, segundo Santana *et al.* (2014), o aumento da prevalência de DMT2 e as razões de mortalidade mais elevadas associadas a esta patologia verificaram-se em municípios rurais. Deste modo, os resultados obtidos na presente investigação são suportados pelo estudo dos autores supracitados pois, tanto no grupo experimental como no grupo de controlo, a grande maioria dos indivíduos residia numa área predominantemente rural.

6.2. Perfil Clínico e Laboratorial da Amostra

Segundo o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (2016), a incidência da DMT2 aumenta com a idade, sendo mais elevada no grupo etário dos 65 aos 74 anos (23,8%) e mais baixa no grupo dos indivíduos com idades entre os 35 e os 44 anos (0,9%). No que diz respeito à distribuição dos indivíduos do grupo experimental por idade de diagnóstico de DMT2, verificou-se que estes apresentavam uma idade média de diagnóstico de 56,8 anos (DP de 10,9), com um mínimo de 27 anos e um máximo de 88 anos, indo ao encontro do que era expectável pois, segundo a ADA, é recomendado que se testem para a DMT2 todos os indivíduos com idade igual ou superior a 45 anos, uma vez que o avançar da idade se revela como um fator de risco para esta patologia (ADA, 2020a). Sendo a DMT2 uma doença assintomática em grande parte dos casos, esta passa facilmente despercebida, sendo diagnosticada geralmente mais tardiamente.

No presente estudo constatou-se uma estreita ligação entre a DMT2 e o excesso de peso, denunciando um elevado risco de insulinoresistência destes indivíduos. No grupo experimental, observou-se que o valor médio de IMC foi de 29,8 kg/m² (DP de 4,8), com um valor mínimo de 18,7 kg/m² e um valor máximo de 45,9 kg/m². Estes dados corroboram os recolhidos no âmbito do estudo PREVADIAB que estima que 90% da população diabética portuguesa possui um IMC superior a 25 kg/m² (Gardete-Correia *et al.*, 2010). No grupo de controlo, o valor médio foi de 30,8 kg/m² (DP de 3), com um mínimo de 27,1 kg/m² e um

máximo de 39,4 kg/m². Os resultados foram também concordantes com os observados noutros estudos, verificando-se a existência de uma relação entre o IMC e o desenvolvimento de DM (Chatterjee, Khunti e Davies, 2017; Mendes *et al.*, 2013).

Relativamente à distribuição dos indivíduos por grupos, era expectável que o grupo 5 apresentasse um maior número de indivíduos (99) uma vez que continha aqueles com idade mais avançada e que não se encaixavam nos restantes. O grupo 2, devido à sua especificidade, uma vez que os indivíduos teriam que apresentar em simultâneo um início precoce de DMT2, alto valor de HOMA2-B e de HbA1c e baixo valor de IMC, apresentou apenas 4 indivíduos.

Segundo a ADA (2020a), indivíduos com pré-diabetes têm níveis de glicose que não cumprem os requisitos de diagnóstico de DMT2 mas que são demasiado elevados para serem considerados normais, apresentando valores de HbA1c de 5,7%–6,4%. Tal corrobora os resultados obtidos pois, no grupo 1 do presente estudo, constituído apenas por indivíduos pré-diabéticos, a média de HbA1c foi de 5,8% (DP de 0,3), com um mínimo de 5% e um máximo de 6,3%. De acordo com os critérios de diagnóstico da DM relativamente à HbA1c definidos pela ADA, os resultados foram ao encontro do que era esperado (HbA1c \geq 6,5%) em todos os restantes grupos. Zhu, Liu e Mao (2018) demonstraram que indivíduos com DMT2 e RI apresentavam um maior valor de HbA1c que os restantes, corroborando os resultados obtidos na presente investigação, pois foi nos grupos 2 e 3 que se verificaram os maiores valores médios de HbA1c, 8,9% e 8,2% respetivamente. Também Ahlqvist *et al.* (2018), Kahkoska *et al.* (2020), Zaharia *et al.* (2019) e Zou *et al.* (2019) referiram nos seus estudos que os indivíduos do grupo 2 apresentaram maior valor de HbA1c quando comparados com os restantes grupos.

Para um indivíduo com DMT2 saber se tem a doença controlada, deve realizar frequentemente testes de glicemia capilar. Um sujeito com DMT2 apresenta normalmente um valor de glicemia de jejum \geq 126 mg/dL (ADA, 2020a), o que corrobora os resultados obtidos que foram sempre superiores nos grupos 2 (263,3 mg/dL), 3 (180,9 mg/dL), 4 (14,2 mg/dL) e no 5 (148,6 mg/dL). Em indivíduos com pré-diabetes, segundo a ADA (2020a) este valor geralmente varia entre 100–125 mg/dL, o que não se verificou no presente estudo uma vez que os indivíduos do grupo 1 apresentaram uma média de 97,1 mg/dL.

No que diz respeito aos valores de insulina, Ahlqvist *et al.* (2018), após a divisão dos indivíduos em grupos, demonstraram que eram os que se encontravam no grupo 3 que apresentavam maior RI (alto valor de HOMA2-IR) ou seja, um maior valor de insulina em jejum. Algo corroborado também por Dennis *et al.* (2019). O mesmo também se verificou na

presente investigação, pois foi no grupo 3 onde a média deste valor se apresentou mais elevada (33,8 uUI/mL) e, por sua vez, no grupo 4 onde se verificou um valor médio mais baixo de insulina (9,2 uUI/mL).

6.3. Comportamentos de Saúde da Amostra

Os resultados do presente estudo demonstraram que 52,8% dos indivíduos do grupo 1 e 50% do grupo 2 realizavam atividade física. Nos restantes grupos, a maioria não tinha hábitos da prática de exercício físico: no grupo 3, a atividade física era inexistente em 80% dos indivíduos, no grupo 4 em 72,9% e no grupo 5 em 64,6%.

Quanto à prática de exercício físico diária, verificou-se que foram os grupos 3 e 4 os que apresentaram os valores mais baixos (12,5%), algo que era de certa forma expetável uma vez que ambos eram constituídos por indivíduos com IMC elevado ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ou seja, apresentavam obesidade, sendo que esta última está intimamente relacionada com o sedentarismo (Lewis *et al.*, 2019). Segundo Mendes *et al.* (2013), os dados relativos à prática de atividade física regular no contexto nacional numa população de indivíduos com DMT2 (40,6%) são superiores aos verificados no presente estudo. A evidência científica demonstra que a prática de atividade física regular contribui para a prevenção, tratamento e redução do risco de mortalidade de diversas doenças crónicas, entre elas a DMT2 (OMS, 2015, 2018b), pelo que é fulcral que se adotem estratégias de mudança de comportamentos, promovendo a realização de atividade física ao longo da vida (Colberg *et al.*, 2016).

Segundo Pietraszek, Gregersen e Hermansen (2010), indivíduos com DMT2 com excesso de peso devem restringir o consumo de álcool pois um consumo excessivo e prolongado deste está associado a um aumento do risco de se desenvolverem outras patologias. Constatou-se no presente estudo que nos grupos 3 e 4, onde se encontravam os indivíduos com o IMC mais elevado ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), a grande maioria tinha um consumo moderado de bebidas alcoólicas, pois apenas 42,5% no grupo 3 e 45,8% no grupo 4 as consumiam diariamente. No grupo 5, constituído pelos indivíduos com uma idade mais avançada, verificou-se que apenas 32,8% consumiam bebidas alcoólicas diariamente, indo de encontro ao postulado por Lal e Pattanayak (2017) que afirmam que pessoas mais idosas são mais vulneráveis aos efeitos fisiológicos e complicações decorrentes da ingestão de bebidas alcoólicas. Ainda assim, serão necessários mais estudos confirmatórios no sentido de se averiguar quais os verdadeiros efeitos da ingestão de bebidas alcoólicas em indivíduos com DMT2 e naqueles com alto risco de desenvolvimento desta patologia (Kim e Kim, 2012).

Quanto aos hábitos tabágicos atuais, apenas um pequeno número de indivíduos em todos os grupos os mantinham: 8,3% no grupo 1, 0% no grupo 2, 5% no grupo 3, 2,1% no grupo 4 e 5,1% no grupo 5. Também no estudo de Kahkoska *et al.* (2020), a percentagem de indivíduos com hábitos tabágicos atuais em todos os grupos é bastante reduzida. Os resultados da presente investigação corroboram os estudos de Zhu *et al.* (2017) uma vez que, segundo estes, o consumo de tabaco está relacionado com diversas complicações micro e macrovasculares associadas à DMT2 e outras patologias, pelo que é recomendado que indivíduos com DMT2 e com alto risco de desenvolver esta patologia deixem de fumar, de forma a melhorarem a sua qualidade de vida.

No que concerne aos hábitos tabágicos prévios, observou-se que, à exceção do grupo 3 com 60% e do grupo 1 com 50% de ex-fumadores, nos restantes grupos, a maioria dos indivíduos nunca fumou: 100% no grupo 2, 54,6% no grupo 4 e 56,6% no grupo 5. Segundo Zheng, Ley e Hu (2018), o fumo do cigarro induz uma maior presença de gordura abdominal, RI e respostas compensatórias à secreção de insulina, o que aumenta o risco de se vir a desenvolver DMT2. Deste modo, o resultado obtido no grupo 3 do presente estudo é suportado pelo facto de estes apresentarem RI e um IMC elevado.

6.4. Prevalência de Eventos Cardiovasculares Prévios, Complicações Microvasculares e Tratamento Farmacológico para a Diabetes Mellitus tipo 2 nos Diferentes Grupos

Segundo Hewitt *et al.* (2012), o AVC é uma das principais causas de morte em indivíduos com DMT2, sendo que estes apresentam um risco cerca de duas vezes superior de desenvolver este evento quando comparados com indivíduos sem a patologia. De acordo com os resultados da presente investigação relativos à prevalência deste evento cardiovascular prévio, estes divergem dos obtidos pelos autores supracitados uma vez que, à exceção do grupo 2 (25%), todos os restantes apresentaram uma prevalência de AVC inferior comparativamente aos indivíduos do grupo 1 (13,9%). Este resultado relativo ao grupo 1 poderá ser explicado com o facto de os indivíduos presentes no mesmo participarem num ensaio clínico no qual um dos critérios de inclusão era a presença de antecedentes de EAM, AVC ou ambos.

Peters, Huxley e Woodward (2014) sugerem que o facto de a grande maioria dos indivíduos ser do sexo masculino pode ajudar a explicar essa diferença pois estes são mais

cedo tratados com estatinas, aspirina e fármacos anti-hipertensores em comparação com as mulheres. Ainda assim, os valores da prevalência de AVC no presente estudo foram superiores em todos os grupos comparativamente com um estudo sobre a prevalência de eventos cardiovasculares em indivíduos com DMT2 a nível mundial, em que a ocorrência de AVC foi de 7,6% (Einarson *et al.*, 2018).

Indivíduos com DMT2 têm uma maior probabilidade de apresentar antecedentes prévios de EAM relativamente a indivíduos sem esta patologia (Leon, 2015). No entanto, tal não se verificou, pois, a prevalência deste evento no grupo 1 (94,4%) foi bastante mais elevada que nos restantes grupos. Este dado poderá ser explicado com o facto de os indivíduos presentes neste grupo participarem num ensaio clínico no qual um dos critérios de inclusão era a presença de antecedentes de EAM, AVC ou ambos.

Relativamente aos grupos 2, 3, 4 e 5, foi nos últimos dois que se verificou uma maior prevalência (60,4% e 65,7%, respetivamente). No grupo 5, este resultado não surpreendeu uma vez que os indivíduos apresentavam idades mais avançadas. Quanto ao grupo 4, seria expectável que apresentasse uma menor prevalência que o grupo 3 pois, apesar de ambos os grupos conterem indivíduos com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, este último apresentava indivíduos com elevada RI ao contrário do grupo 4 que revelava baixa RI. Segundo Uchasova *et al.* (2013), existe uma correlação entre o desenvolvimento de RI e a prevalência de EAM, pelo que seria de esperar que houvesse uma maior prevalência deste evento no grupo 3 relativamente ao grupo 4. No geral, a prevalência deste evento em todos os grupos de indivíduos com DMT2 é superior ao verificado por Einarson *et al.* (2018) (10%). O facto de os indivíduos apresentarem em média uma idade mais avançada e diversas patologias associadas à DMT2 pode ajudar a explicar esta diferença.

Segundo Seferović *et al.* (2018), a prevalência de IC em indivíduos com DMT2 varia entre 12% e 57%, indo ao encontro dos resultados obtidos no presente estudo pois nos grupos 2, 3, 4 e 5 a prevalência desta patologia variou dentro deste intervalo de valores (25% no grupo 2, 42,5% no grupo 3, 41,7% no grupo 4 e 34,3% no grupo 5). Ohkuma *et al.* (2019) e Shah *et al.* (2015) afirmam que a IC é a segunda doença cardiovascular mais comum em indivíduos com DMT2, chegando mesmo a ser mais prevalente que o EAM ou o AVC. No entanto, no presente estudo, em todos os grupos de indivíduos com DMT2 (com exceção do grupo 2 cuja prevalência é a mesma), verificou-se que a IC foi mais prevalente que o AVC e menos prevalente que o EAM.

A média de idades dos indivíduos que participaram neste estudo foi superior a 60 anos e a maioria destes apresentou antecedentes de HTA (91,7% no grupo 1, 100% no grupo 2, 100% no grupo 3, 100% no grupo 4 e 99% no grupo 5), independentemente de terem DMT2 (grupos 2, 3, 4 e 5) ou não (grupo 1). Williams *et al.* (2018) estimam que a HTA afete mais de 60% das pessoas com idade superior a 60 anos pois, nesta faixa etária, as mesmas têm tendência a adotar um estilo de vida mais sedentário, o que contribui para o aumento da sua prevalência.

Segundo Zoni-Berisso e Domenicucci (2014), na Europa, a FA encontra-se presente em média em 3,7% a 4,2% dos indivíduos com idades compreendidas entre os 60 e os 70 anos e em 10% a 17% destes com 80 anos ou mais. No corrente estudo, estes números revelaram-se um pouco mais elevados, podendo estar associados ao facto de os indivíduos (com exceção do grupo 1) apresentarem DMT2 e outras comorbilidades associadas. Os indivíduos do grupo 1, pré-diabéticos, apresentaram em média um IMC elevado, fator relacionado com a presença de eventos cardiovasculares prévios, entre eles a FA.

De acordo com Einarson *et al.*, (2018) a prevalência de ANG em indivíduos com DMT2 é em média de 14,6%, valor este que, à exceção do grupo 2 (0%), não diferiu muito dos apresentados nos restantes grupos da presente investigação: 15% no grupo 3, 16,7% no grupo 4 e 14,1% no grupo 5.

Relativamente à prevalência da DISL, esta verificou-se na totalidade dos indivíduos do presente estudo, indiciando que os mesmos necessitam de mudar o seu estilo de vida, nomeadamente em termos alimentares, com a não ingestão de alimentos ricos em gorduras, e com a prática de exercício físico regular (ADA, 2020c).

Segundo Juster-Switlyk e Smith (2016), mais de 40% dos indivíduos com DMT2 desenvolvem NRD apesar do controlo glicémico rigoroso. Khalil (2017) afirma que a NRD é uma das complicações da DM mais prevalentes, afetando cerca de 50% dos indivíduos com DMT2. Deste modo, os resultados obtidos no presente estudo (2,8% no grupo 1, 25% no grupo 2, 10% no grupo 3, 0% no grupo 4 e 8,1% no grupo 5) contrariam o postulado pelos autores supracitados pois a maioria dos indivíduos não apresentou esta complicação microvascular decorrente da DMT2.

Um mau controlo glicémico com um conseqüente aumento dos níveis de açúcar no sangue poderá estar relacionado com o aparecimento de RD (APDP, 2019). De acordo com o estudo de Ahlqvist *et al.* (2018), foi no grupo 2, onde existiu uma menor secreção de insulina e maior concentração de glicose sanguínea, que se verificou um risco de RD mais elevado,

corroborando os resultados obtidos no presente estudo uma vez que 75% dos indivíduos deste grupo apresentavam esta complicação. Segundo a DGS (2018), em Portugal, a RD é a complicação microvascular da DMT2 mais frequentemente identificada, o que contraria os resultados obtidos na presente investigação dado que, nos grupos 3 e 5, a prevalência de NFD foi superior à de RD, no grupo 4 foi igual, apenas se verificando o inverso no grupo 2 pelas razões enumeradas anteriormente.

O avançar da NFD em conjunto com a falta de controlo da glicemia pode culminar num quadro de IRC que, num estadio avançado, leva a que haja falência por parte do rim no processo de purificação. Segundo Jitraknatee, Ruengorn e Nochaiwong (2020), indivíduos com DMT2 residentes em países desenvolvidos têm um maior risco de desenvolver IRC quando comparados com aqueles que residem em países em vias de desenvolvimento. De acordo com os seus resultados, houve uma prevalência mais elevada de IRC em indivíduos com DMT2 com idade mais avançada (>65 anos), com mau controlo glicémico e HbA1c elevada. Os resultados obtidos no presente estudo corroboram o estudo acima mencionado, uma vez que a grande maioria dos indivíduos com DMT2 em todos os grupos apresentavam esta complicação (100% no grupo 2, 75% no grupo 3, 52,1% no grupo 4 e 61,6% no grupo 5). De acordo com Low *et al.* (2015), a DM é uma das principais causas de IRC, sendo esta última mais prevalente em indivíduos diabéticos, algo que suporta os resultados obtidos uma vez que foi no grupo 1 que se verificou uma menor prevalência desta complicação.

De acordo com a DGS (2011), o PD é uma das complicações mais frequentes da DM, sendo estimado que cerca de 25% de indivíduos com esta patologia apresente lesões. No entanto, os resultados obtidos na presente investigação contestaram esta afirmação da DGS pois a grande maioria dos indivíduos com DMT2 em todos os grupos não apresentou sinais da presença desta complicação microvascular. Este facto pode ser explicado pelo aumento do rastreio para o PD na população portuguesa (DGS, 2017).

Relativamente ao tratamento farmacológico para a DMT2, os indivíduos do grupo 1 não administravam qualquer tipo de fármaco para esta patologia ao contrário dos indivíduos dos grupos 2, 3, 4 e 5 que eram tratados com fármacos específicos para a mesma.

A metformina é considerada como sendo o agente farmacológico inicial preferido e de primeira linha para o tratamento da DMT2 (ADA, 2020b; Brito de Sá *et al.*, 2016; Chaudhury *et al.*, 2017; Marín-Peñalver *et al.*, 2016), podendo ser utilizada como monoterapia ou em associação com outros fármacos. Apesar de ser contraindicada em indivíduos que apresentam IRC agudizada, doença hepática, IC instável ou histórico de acidose láctica (Marín-Peñalver *et*

al., 2016), esta revela-se eficaz (pois o risco de hipoglicemia é baixo), segura e barata. No presente estudo, este fármaco era utilizado na maioria dos indivíduos dos diferentes grupos (2, 4 e 5), com exceção do grupo 3 (35%), apesar de os indivíduos deste último terem um IMC elevado e apresentarem uma elevada RI.

As sulfonilureias, apesar do seu baixo custo, devem ser usadas com precaução devido ao risco de hipoglicemia (Chaudhury *et al.*, 2017; Marín-Peñalver *et al.*, 2016; Yu *et al.*, 2018), principalmente em mulheres e indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos (Yu *et al.*, 2018). Outro dos seus efeitos secundários é a promoção do ganho de peso, razão pela qual não devem ser utilizadas em indivíduos com DMT2 que tenham IMC elevado (Marín-Peñalver *et al.*, 2016). Deste modo, os resultados obtidos na presente investigação suportam os autores supracitados uma vez que a percentagem de indivíduos tratados com sulfonilureias era bastante reduzida em todos os grupos (2,5% no grupo 3, 8,3% no grupo 4 e 7,1% no grupo 5), sendo mesmo inexistente no grupo 2. Segundo Filion *et al.* (2019), estas estão associadas a um maior risco de desenvolvimento de AVC e ao aumento da mortalidade por DCV e outras causas, razões que apoiam igualmente os resultados obtidos.

As tiazolidinedionas, apesar de reduzirem a RI e de não aumentarem o risco de hipoglicemia, os altos custos em conjugação com os efeitos secundários que induzem (aumento de peso, aumento do risco de IC, retenção de líquidos, entre outros), levam a que a sua utilização seja cada vez mais reduzida (Lebovitz, 2019; Marín-Peñalver *et al.*, 2016). No presente estudo, observou-se que nenhum indivíduo era tratado com tiazolidinedionas, o que pode ajudar a justificar as razões enumeradas anteriormente.

No que diz respeito aos inibidores da α -glucosidase, estes conferem um baixo risco de hipoglicemia, uma redução do risco de eventos cardiovasculares, proteção da função renal e promoção da perda de peso (DiNicolantonio, Bhutani e O'Keefe, 2015; Kalra, 2014; Marín-Peñalver *et al.*, 2016). No entanto, o facto de apresentarem efeitos secundários ao nível gastrointestinal como diarreia, aerofagia e flatulência, pode limitar a sua utilização (DiNicolantonio, Bhutani e O'Keefe, 2015; Marín-Peñalver *et al.*, 2016), o que poderá explicar o porquê de, na presente investigação, a prevalência de administração desta classe farmacológica ter sido bastante reduzida, sendo mesmo nula nos grupos 3 e 5.

Os inibidores da DPP-4 apresentam inúmeras vantagens, tais como a redução do valor de HbA1c, o baixo risco de hipoglicemia e a ausência de ganho de peso (Deacon, 2019; Gallwitz, 2019; Makrilakis, 2019; Marín-Peñalver *et al.*, 2016). No entanto, apresentam também efeitos secundários: infeções do trato respiratório superior, dores abdominais e cefaleias.

Segundo Makrilakis (2019), a maioria dos fármacos pertencentes a esta classe farmacológica é eliminada pela via renal e, em indivíduos com alto risco de desenvolver DCV, é preferível o tratamento com outros fármacos, como por exemplo os agonistas do GLP-1 ou os inibidores do SGLT2, uma vez que estes revelam efeitos cardioprotetores. No entanto, no presente estudo, a utilização de inibidores da DPP-4 como tratamento revelou-se superior quando comparada com a administração de agonistas do GLP-1 ou inibidores do SGLT2. Esta situação poderá ser explicada pelo facto de a via de administração dos primeiros (agonistas do GLP-1) ser maioritariamente injetável e pela presença de efeitos secundários ao nível gastrointestinal (Husain *et al.*, 2019), e de os segundos (inibidores do SGLT2) estarem associados a inúmeros efeitos adversos, como o aumento do risco de infeções urinárias, cetoacidose diabética, fraturas ósseas e amputação dos membros inferiores (Garofalo *et al.*, 2019; Singh e Kumar, 2018).

Relativamente aos agonistas do GLP-1, apesar de estes demonstrarem efeitos cardioprotetores benéficos (ADA, 2020b), não provocarem hipoglicemia, e ajudarem na perda de peso (Martins e Murteira, 2016), o facto de a grande maioria destes ser administrada através de injeção subcutânea, terem um custo mais elevado e provocarem efeitos secundários ao nível gastrointestinal pode ajudar a explicar o reduzido número de indivíduos tratados com esta classe farmacológica.

Os inibidores do SGLT2 são recomendados em indivíduos com DCV estabelecida ou alto risco de vir a desenvolver a mesma, IRC ou IC (ADA, 2020b). Estes reduzem o risco de EAM e AVC, em doentes com DM2 e DCV estabelecida (Monteiro *et al.*, 2019) e apresentam um baixo risco de hipoglicemia (Chaudhury *et al.*, 2017). Ainda assim, a maioria dos indivíduos do presente estudo não era tratada com fármacos pertencentes a esta classe farmacológica. Este facto poderá estar relacionado com a associação destes a diversos efeitos adversos, nomeadamente: aumento do risco de infeções urinárias, cetoacidose diabética, fraturas ósseas e amputação dos membros inferiores, pelo que será de extrema importância a realização de mais estudos confirmatórios, necessidade esta, também já referida por Garofalo *et al.*, (2019) e Singh e Kumar (2018).

Relativamente à IH e aos AI, observou-se que foi nos grupos 2, 3 e 5 da presente investigação que mais indivíduos eram tratados com estes fármacos. No grupo 2, poderá dever-se ao facto de estes terem apresentado um elevado valor de HbA1c, podendo este estar relacionado com o facto de a terapêutica não farmacológica associada aos ADO utilizados não ter sido suficiente para uma adequada compensação metabólica (DGS, 2014). No grupo 3

poderá ter sido pela elevada RI que, por sua vez, leva a que as células β pancreáticas sejam estimuladas a produzir uma grande quantidade de insulina de forma a manter os níveis de glicemia dentro do normal, podendo trazer como consequência a disfunção das mesmas (Ashcroft e Rorsman, 2012). Finalmente, no grupo 5, que correspondia ao grupo de indivíduos mais envelhecidos, a administração de IH e AI revela-se segura, desde que acompanhada por uma equipa multidisciplinar, de forma a prevenir a ocorrência de hipoglicemia (Hendra, 2002). Segundo a DGS (2014), o tratamento farmacológico para a DMT2 com insulina é mais potente quando comparado com os restantes fármacos hipoglicemiantes e, dado que os indivíduos do grupo 5 apresentavam uma idade mais avançada e mais comorbilidades, poderá ser esta a explicação.

6.5. Relação entre Eventos Cardiovasculares Prévios, Complicações Microvasculares e Tratamento Farmacológico e os Diferentes Grupos

Neste ponto dos resultados, procurou verificar-se a existência de uma relação de dependência entre alguns eventos cardiovasculares prévios (IC, AVC e EAM), complicações microvasculares associadas à DMT2 (NRD, RD, NFD, IRC e PD) e algum do tratamento farmacológico (metformina, inibidores da DPP-4, IH e AI), e os diferentes 5 grupos (grupos 1, 2, 3, 4 e 5). No entanto, dado que o grupo 2 apresentou um número bastante reduzido de indivíduos (4) fruto da sua elevada especificidade em termos de critérios de elegibilidade: disfunção das células β pancreáticas, elevado valor de HbA1c, início precoce de diagnóstico de DMT2 e IMC baixo, tentou também averiguar-se se existia uma relação de dependência entre as variáveis referidas e os restantes 4 grupos (grupos 1, 3, 4 e 5).

Considerando a relação entre ocorrência de IC prévia e os diferentes grupos, esta revelou-se independente tanto nos 5 ($p=0,5951$; $p>0,05$) como nos 4 ($p=0,4651$; $p>0,05$) grupos. Por outras palavras, foi possível verificar que não existiu uma relação de dependência entre este evento cardiovascular prévio e os diferentes grupos.

No que diz respeito à relação entre ocorrência de AVC prévio e os diferentes 5 grupos, o teste do χ^2 de Pearson não foi validado pois mais de 20% das frequências esperadas foram inferiores a 5 (McHugh, 2013). Relativamente à relação entre ocorrência de AVC prévio e os diferentes 4 grupos, após a realização do teste exato de Fisher ($p=0,969$; $p>0,05$),

verificou-se que não houve relação de dependência entre a ocorrência deste evento cardiovascular prévio e os diferentes 4 grupos.

Quanto à relação entre ocorrência de EAM prévio e os diferentes grupos, constatou-se que tanto nos 5 ($p=8,2E-5$; $p<0,05$) como nos 4 ($p=9,0E-5$; $p<0,05$) grupos, existiu dependência. Ou seja, verificou-se uma relação de dependência entre ocorrência de EAM prévio e os diferentes grupos. Em ambas as situações, foi mais prevalente nos grupos 1 e 5 e menos prevalente nos grupos 3 e 5. A elevada prevalência no grupo 1 pode ser explicada pois os indivíduos presentes no mesmo participavam num ensaio clínico no qual um dos critérios de inclusão era a presença de antecedentes de EAM, AVC ou ambos. A elevada prevalência deste evento no grupo 5 poderá ter sido pelo facto de os indivíduos apresentarem uma idade mais avançada comparativamente com os restantes grupos e, por conseguinte, mais comorbilidades associadas. Ainda assim, o facto de também ser neste grupo, a par do grupo 3, que a ocorrência de EAM foi menos prevalente, pode dever-se a que alguns indivíduos apresentavam apenas pequenos desarranjos metabólicos. Segundo Uchasova *et al.* (2013), existe uma correlação entre o desenvolvimento de RI e a prevalência de EAM. No entanto, no grupo 3, os resultados contradizem esta ideia pois, apesar de os indivíduos presentes no mesmo terem apresentado um IMC ≥ 30 kg/m² e uma elevada RI, estes revelaram uma menor prevalência de EAM prévio.

Relativamente à relação entre ocorrência de NRD e os diferentes 5 grupos, dado que mais de 50% das frequências esperadas foram inferiores a 5, o teste do χ^2 de Pearson não foi validado (McHugh, 2013). Quanto à relação entre ocorrência de NRD e os diferentes 4 grupos, após a realização do teste exato de Fisher ($p=0,0895$; $p>0,05$), verificou-se que não houve relação de dependência entre a ocorrência desta complicação microvascular e os diferentes 4 grupos.

No que concerne à relação entre ocorrência de RD e os diferentes grupos, esta revelou-se dependente no caso dos 5 grupos ($p=0,0028$; $p<0,05$) e independente no caso dos 4 grupos ($p=0,0879$; $p>0,05$). O facto de 75% dos indivíduos pertencentes ao grupo 2 apresentarem esta complicação e, nos restantes, essa percentagem ser bastante reduzida, pode ajudar a explicar a diferença entre os resultados nestas duas situações. Relativamente ao perfil de ocorrência de RD por grupo (no caso dos 5 grupos), a mesma revelou-se mais e, ao mesmo tempo, menos prevalente nos grupos 4 e 5. O resultado do presente estudo diverge do postulado por Ahlqvist *et al.* (2018) que refere que os indivíduos pertencentes ao grupo 2 apresentam uma maior prevalência de RD comparativamente com os restantes.

Considerando a relação entre ocorrência de NFD e os diferentes grupos, esta revelou-se dependente tanto nos 5 ($p=0,0209$; $p<0,05$) como nos 4 ($p=0,0231$; $p<0,05$) grupos. O mesmo aconteceu quando se considerou a relação de dependência entre ocorrência de IRC e os diferentes 5 ($p=9,68E-9$; $p<0,05$) e 4 ($p=1,29E-8$; $p<0,05$) grupos. Ou seja, foi possível verificar que existiu uma relação de dependência entre estas duas complicações microvasculares associadas à DMT2 e os diferentes grupos. Em ambas as situações, a ocorrência desta complicação foi mais prevalente nos grupos 3 e 5 e menos prevalente nos grupos 1 e 5, algo que consubstancia os resultados obtidos por Dennis *et al.* (2019) que demonstraram uma maior prevalência de IRC nos grupos 3 e 5.

Segundo Ahlqvist *et al.* (2018) e Zaharia *et al.* (2019), os indivíduos do grupo 3 foram os que apresentaram um maior risco de desenvolver IRC relacionada com a DMT2, comparativamente com os grupos 4 e 5. Os resultados do presente estudo foram de certa forma ao encontro do postulado, uma vez que, esta condição foi mais prevalente no grupo 3 que no grupo 4, mas o mesmo não se verificou quando se comparou com o grupo 5. A menor prevalência no grupo 1 pode ser justificada com a ausência de DMT2 nestes indivíduos pois, segundo Low *et al.* (2015), esta patologia é uma das principais causas de IRC, sendo esta última mais prevalente em indivíduos diabéticos.

Relativamente à relação entre a ocorrência de PD e os diferentes 5 grupos, o teste do χ^2 de Pearson não foi validado uma vez que 50% das frequências esperadas foram inferiores a 5 (McHugh, 2013). A ocorrência de PD foi independente relativamente aos diferentes 4 grupos ($p=0,4658$; $p>0,05$). O baixo número de indivíduos, em todos os grupos, que apresentaram esta complicação microvascular associada à DMT2, pode ajudar a justificar este resultado.

No corrente estudo, a administração de metformina revelou-se dependente tanto relativamente aos diferentes 5 grupos ($p=2,7E-13$; $p<0,05$) como aos diferentes 4 grupos ($p=5,29E-14$; $p<0,05$). A prevalência de administração foi igual em ambas as situações, verificando-se que esta foi superior nos grupos 4 e 5 e inferior nos grupos 1 e 5. Segundo a ADA (2020c), a metformina é considerada como o agente farmacológico de primeira linha para o tratamento da DMT2. De acordo com o estudo de Ahlqvist *et al.* (2018), a administração deste fármaco foi mais prevalente no grupo 2 e surpreendentemente baixa no grupo 3, grupo este que deveria ser o que mais beneficiaria com o tratamento com este fármaco. Este fármaco é contraindicado em indivíduos com IRC (Ahlqvist *et al.*, 2018) e, uma vez que, no presente estudo, 75% dos indivíduos do grupo 3 apresentavam esta complicação, este resultado pode ajudar a explicar a baixa prevalência de administração de metformina

neste grupo. Relativamente aos grupos 4 e 5, onde a prevalência foi mais elevada, os indivíduos do primeiro apresentavam IMC elevado e baixa RI, enquanto que os segundos se caracterizavam por serem os indivíduos com uma idade mais avançada. Os indivíduos do grupo I não faziam qualquer tipo de tratamento farmacológico para a DMT2, facto que justifica a menor prevalência.

Quanto à relação entre administração de inibidores da DPP-4 e os diferentes grupos, constatou-se que tanto sejam 5 ($p=0,0001$; $p<0,05$) como 4 ($p=5,51E-5$; $p<0,05$) grupos, existiu dependência. Em ambas as situações, a prevalência de administração foi maior no grupo 5 e menor nos grupos I e 5. A redução do valor de HbA1c, o baixo risco de hipoglicemia e a ausência de ganho de peso são algumas das vantagens da utilização desta classe farmacológica (Deacon, 2019; Gallwitz, 2019; Makrilakis, 2019; Marín-Peñalver *et al.*, 2016). Estas vantagens podem ajudar a justificar a maior prevalência no grupo 5 pois este continha os indivíduos mais envelhecidos. Ainda assim, o facto de a menor prevalência de administração também ser neste grupo podia dever-se à presença de outras comorbilidades associadas, levando a que tenham optado pela utilização de outro tratamento. De acordo com Makrilakis (2019), a maioria dos fármacos pertencentes a esta classe farmacológica é eliminada pela via renal e, em indivíduos com um elevado risco de desenvolver DCV, é preferível o tratamento com outros fármacos, nomeadamente os agonistas do GLP-1 ou os inibidores do SGLT2, pois revelam efeitos cardioprotetores. Mais uma vez, e reiterando o que já foi dito anteriormente, os indivíduos do grupo I não faziam qualquer tipo de tratamento farmacológico para a DMT2, explicando assim a menor prevalência.

No que concerne à relação entre a administração de IH e os diferentes 5 grupos, o teste do χ^2 de Pearson não foi validado uma vez que 50% das frequências esperadas foram inferiores a 5 (McHugh, 2013). Relativamente à relação entre a administração de IH e os diferentes 4 grupos, após a realização do teste exato de Fisher ($p=0,0878$; $p>0,05$), observou-se que não houve relação de dependência entre a administração deste fármaco e os grupos. O reduzido número de indivíduos que eram tratados com IH pode ajudar a justificar os resultados obtidos.

Quanto à relação entre administração de AI e os diferentes grupos, constatou-se que tanto sejam 5 ($p=4,6E-11$; $p<0,05$) como 4 ($p=4,103E-11$; $p<0,05$) grupos, existiu dependência. A prevalência de administração foi igual em ambas as situações, verificando-se que esta foi maior nos grupos 3 e 5 e menor nos grupos 4 e 5. O facto de os indivíduos do grupo 3 terem apresentado elevada RI pode ajudar a explicar este facto. Segundo Ashcroft e Rorsman (2012),

em indivíduos que apresentem elevada RI, as células β pancreáticas são estimuladas a produzir uma grande quantidade de insulina de forma a manter os níveis de glicemia dentro do normal, podendo trazer como consequência a disfunção das mesmas. Quanto aos indivíduos do grupo 5, de acordo com a DGS (2014), o tratamento farmacológico para a DMT2 com insulina é mais potente quando comparado com os restantes fármacos hipoglicemiantes e, dado que os indivíduos do grupo 5 apresentavam uma idade mais avançada e, talvez, mais comorbilidades, poderá ser esta a explicação para a elevada prevalência. Ainda assim, foi também neste grupo que a administração de AI foi menos prevalente. Quanto ao grupo 4, em que também existiu uma menor prevalência de administração deste fármaco, pode justificar-se com a baixa RI apresentada por estes indivíduos, contrastando com a alta RI característica do grupo 3.

6.6. Relações entre Eventos Cardiovasculares Prévios, Complicações Microvasculares e Tratamento Farmacológico por Grupo

6.6.1. Relação entre eventos cardiovasculares e complicações microvasculares por grupo

Nesta última parte dos resultados, procurou verificar-se a existência de uma relação de dependência entre a ocorrência de eventos cardiovasculares prévios, complicações microvasculares associadas à DMT2 e tratamento farmacológico, por grupo. Foram utilizados os diferentes 4 grupos (1, 3, 4 e 5) pois o grupo 2, devido aos critérios de especificidade apresentados anteriormente, apresentou um número bastante reduzido de indivíduos.

Relativamente à relação entre a ocorrência de eventos cardiovasculares prévios e a ocorrência de complicações microvasculares por grupo, verificou-se uma dependência entre EAM prévio e NRD no grupo 5 ($p=0,0185$; $p<0,05$). De acordo com Ziegler *et al.* (2009), a prevalência de NRD é relativamente alta em indivíduos com EAM prévio que apresentem DMT2 comparativamente àqueles sem esta patologia, o que pode ajudar a consubstanciar o resultado obtido.

Observou-se também uma relação de dependência entre EAM prévio e NFD no grupo 5 ($p=0,0093$; $p<0,05$). Loowel, Meisinger e Dooring (2006) afirmam que a NFD está fortemente relacionada com um aumento do risco de mortalidade por EAM, facto que pode ajudar a entender o resultado da presente investigação.

Nos grupos 3 ($p=5,16E-5$; $p<0,05$), 4 ($p=0,0004$; $p<0,05$) e 5 ($p=0,0023$; $p<0,05$) verificou-se uma relação de dependência entre EAM prévio e IRC. Shroff, Frederick e Herzog

(2012) afirmam que indivíduos com IRC têm maior risco de desenvolver DCV relativamente àqueles que apresentem uma função renal normal e que o EAM em indivíduos com IRC, não dependentes de diálise, está associado a uma menor sobrevivência. Segundo Saltzman *et al.* (2011), indivíduos com antecedentes de EAM e IRC apresentam uma taxa de mortalidade mais elevada comparativamente com aqueles que não apresentam IRC. Go *et al.* (2011) sugerem que o risco de um indivíduo apresentar EAM (em comparação com ANG) é maior em indivíduos com IRC. Todas estas evidências ajudam a suportar os resultados obtidos no presente estudo.

Quanto à relação de dependência entre IC prévia e IRC, esta encontrou-se presente nos grupos 1 ($p=0,0168$; $p<0,05$) e 5 ($p=0,0316$; $p<0,05$). Shamagian *et al.* (2006) afirmam que a IRC está associada a um aumento da mortalidade por IC, sugerindo mesmo que as DCV e a patologia renal progridem em conjunto, podendo culminar em IC. Também House *et al.* (2019) postula que a presença de uma destas condições pode acelerar o aparecimento ou a progressão da outra, podendo assim ajudar a justificar a relação obtida na presente investigação.

No que concerne à relação de dependência entre FA prévia e IRC, a mesma foi verificada no grupo 5 ($p=0,0116$; $p<0,05$). Segundo Bansal *et al.* (2013), a FA ocorre frequentemente em indivíduos com IRC, estando também relacionada com o aumento do risco da progressão desta complicação microvascular relacionada com a DMT2, facto que pode ajudar a sustentar o resultado obtido.

6.6.2. Relação entre eventos cardiovasculares e tratamento farmacológico por grupo

Quanto à relação entre a ocorrência de eventos cardiovasculares prévios e o tratamento farmacológico para a DMT2 por grupo, observou-se uma dependência entre EAM prévio e administração de metformina nos grupos 3 ($p=0,0027$; $p<0,05$) e 5 ($p=0,059$; $p<0,05$). O potencial cardioprotetor deste fármaco está bem estabelecido em estudos pré-clínicos (Hesen *et al.*, 2017). A utilização de metformina no momento do primeiro EAM está associada a um aumento do risco cardiovascular e de mortalidade em indivíduos com DMT2, enquanto que o seu uso continuado após o EAM pode ser benéfico na redução da mortalidade (Bromage *et al.*, 2019), suportando assim os resultados obtidos no presente estudo.

No grupo 5, verificou-se uma relação de dependência entre EAM prévio e administração de sulfonilureias ($p=0,0451$; $p<0,05$). Filion *et al.*, (2019) afirmam que em indivíduos recém diagnosticados com DMT2, a utilização de sulfonilureias como primeira linha de tratamento não está associada a um aumento do risco de desenvolver EAM. Ainda assim, estes fármacos estão relacionados com um maior risco de desenvolvimento de AVC, morte por DCV e aumento da mortalidade por outras causas, pelo que a administração de sulfonilureias deve ser bem ponderada (Chaudhury *et al.*, 2017; Marín-Peñalver *et al.*, 2016; Yu *et al.*, 2018).

Quanto à relação de dependência entre EAM prévio e administração de inibidores da DPP-4, esta observou-se nos grupos 4 ($p=0,0319$; $p<0,05$) e 5 ($p=0,013$; $p<0,05$). Segundo o estudo de Wang *et al.* (2017), em indivíduos com DMT2 e antecedentes de EAM prévio, a administração de inibidores da DPP-4 aumenta a probabilidade de sobrevivência a longo prazo, independentemente do sexo. Assim, este facto poderá ajudar a corroborar a relação obtida no presente estudo.

Existiu também uma relação de dependência entre EAM prévio e administração de inibidores do SGLT2 no grupo 3 ($p=0,0006$; $p<0,05$). É recomendada a utilização de um inibidor do SGLT2 em doentes que apresentem DCV estabelecida ou alto risco de desenvolver a mesma (ADA, 2020b). Segundo Monteiro *et al.* (2019), é demonstrado no estudo EMPAREG OUTCOME que a empaglifozina (inibidora do SGLT2), para além de conferir segurança, apresenta efeitos benéficos na redução do risco cardiovascular, nomeadamente com a redução do risco de EAM e AVC, em doentes com DMT2 e DCV estabelecida, suportando assim os resultados obtidos.

No que concerne à relação de dependência e entre EAM prévio e administração de AI, esta verificou-se no grupo 5 ($p=0,0142$; $p<0,05$). Em geral, indivíduos com DMT2 tratados com AI apresentam mais comorbilidades, cardiovasculares ou outras, do que aqueles sem DMT2 ou com DMT2 tratados com ADO (Rossello *et al.*, 2019), o que pode ajudar a corroborar a relação encontrada na presente investigação. Ainda assim, é fulcral que a escolha do tratamento farmacológico a utilizar seja bem avaliada, uma vez que para além de tratar a DMT2, é fundamental que as repercussões desta patologia ao nível epidemiológico sejam benéficas (Monteiro *et al.*, 2019).

Também no grupo 5 observou-se uma relação de dependência entre IC prévia e administração de metformina ($p=0,0059$; $p<0,05$). Este fármaco é contraindicado em indivíduos que apresentem IRC grave, doença hepática, IC instável ou histórico de acidose

lática (Marín-Peñalver *et al.*, 2016). Segundo Packer (2018), a metformina demonstrou ter efeitos favoráveis no avançar da IC em modelos experimentais. Além disso, quando comparada com outros fármacos antidiabéticos em estudos epidemiológicos, a metformina apresentou um menor risco de morte quando os indivíduos tinham antecedentes de IC. No entanto, mais recentemente, ensaios clínicos controlados e randomizados não demonstraram efeitos benéficos decorrentes da utilização de metformina no risco ou curso clínico da IC. Ainda assim, segundo Crowley *et al.* (2017), a utilização deste fármaco em indivíduos com IRC moderada, IC congestiva ou insuficiência hepática poderá estar associada a uma melhoria dos resultados clínicos, o que pode ajudar a consubstanciar o resultado obtido no presente estudo.

Quanto à relação de dependência entre IC prévia e administração de IH, esta ocorreu no grupo 5 ($p=0,0072$; $p<0,05$). De acordo com Cosmi *et al.* (2018), a prescrição de IH é associada a um maior risco de morte e de re-hospitalização por IC. Em indivíduos com DMT2 e antecedentes de IC, este risco é superior quando comparado com indivíduos com as mesmas características, mas não tratados com IH. Deste modo, o uso de IH em doentes com DMT2 e IC prévia deve ser avaliado em ensaios clínicos (Cosmi *et al.*, 2018; Shen *et al.*, 2019), algo que não suporta o resultado de dependência entre a ocorrência deste evento cardiovascular prévio e a administração de IH no presente estudo.

Nos grupos 3 ($p=0,0048$; $p<0,05$) e 5 ($p=0,0429$; $p<0,05$) verificou-se uma relação de dependência entre ANG prévia e administração de inibidores da DPP-4. Sendo raro o risco de hipoglicemia, a ausência de associação com o ganho de peso e o facto de não estarem associados com o aumento do risco cardiovascular e outros efeitos secundários, os inibidores da DPP-4 são geralmente bem tolerados (Deacon, 2019; Gallwitz, 2019; Makrilakis, 2019; Marín-Peñalver *et al.*, 2016), podendo ajudar a sustentar a relação de dependência entre ANG prévia e a administração de fármacos pertencentes a esta classe farmacológica.

Relativamente à relação de dependência entre ANG prévia e administração de inibidores do SGLT2, esta ocorreu no grupo 4 ($p=0,0307$; $p<0,05$). Segundo a ADA (2020c), é recomendada a utilização de um inibidor do SGLT2 em doentes que apresentem DCV estabelecida ou alto risco de desenvolver a mesma, razões que suportam o resultado obtido.

6.6.3. Relação entre complicações microvasculares e tratamento farmacológico por grupo

No que concerne à relação de dependência entre a ocorrência de complicações microvasculares associadas à DMT2 e o tratamento farmacológico para esta patologia, esta foi visível entre NRD e administração de AI no grupo 5 ($p=0,0017$; $p<0,05$), entre RD e administração de AI nos grupos 4 ($p=0,0392$; $p<0,05$) e 5 ($p=2,48E-5$; $p<0,05$), entre NFD e administração de AI no grupo 5 ($p=0,013$; $p<0,05$), entre IRC e administração de AI nos grupos 3 ($p=0,0411$; $p<0,05$) e 5 ($p=0,0009$; $p<0,05$) e entre PD e administração de AI nos grupos 4 ($p=0,0186$; $p<0,05$) e 5 ($p=0,0146$; $p<0,05$). Assim, verificou-se que existiu relação de dependência entre a administração de AI e a ocorrência de uma complicação microvascular estudada em pelo menos um dos grupos, excetuando o grupo 1 que não fazia qualquer tratamento farmacológico para a DMT2. De salientar que, no grupo 5, constituído pelos indivíduos com uma idade mais avançada, houve uma relação de dependência em todos os casos, ou seja, a administração de AI relacionou-se de forma dependente com todas as complicações microvasculares em estudo.

De acordo com o *UK Prospective Diabetes Study*, o tratamento intensivo de indivíduos com DMT2 recorrendo a insulina leva a uma diminuição das complicações microvasculares comparativamente à terapêutica convencional, demonstrando efeitos favoráveis a longo prazo (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998). Cammarota *et al.* (2013) sugerem que o uso de AI de ação rápida, em comparação com a IH, está associada a um menor risco de complicações macro e microvasculares relacionadas com a DMT2. No entanto, Rathmann *et al.* (2014) concluíram que, após o tratamento contínuo a longo prazo com AI ou IH, não se verificou um risco diferente de complicações macro ou microvasculares, o que foi contra estudos prévios realizados. Deste modo, serão necessários mais estudos para permitir perceber os resultados obtidos na presente investigação.

Quanto à relação de dependência entre RD e administração de metformina, a mesma foi visível no grupo 4 ($p=0,0022$; $p<0,05$). Ryu *et al.* (2013) demonstraram que a administração de metformina em indivíduos com DMT2 pode reduzir a taxa de desenvolvimento de RD. Resultados corroborados por Li *et al.* (2018), que demonstraram a existência de uma associação entre o tratamento a longo prazo com metformina e a redução da gravidade da RD em indivíduos com DMT2. Fan *et al.* (2020) também concluíram que existe uma associação inversa entre o tratamento com metformina e o risco de RD em doentes com DMT2, o que pode ajudar a justificar a relação de dependência obtida.

Nos grupos 4 ($p=0,0176$; $p<0,05$) e 5 ($p=0,0153$; $p<0,05$) existiu uma relação de dependência entre NFD e administração de metformina. Segundo Crowley *et al.* (2017), a utilização deste fármaco em indivíduos com IRC moderada, IC congestiva ou insuficiência hepática poderá estar associada a uma melhoria dos resultados clínicos, podendo ajudar a sustentar estes resultados. Apesar de a metformina ser eliminada pelo sistema renal e do aumento do risco de acidose láctica, Ravindran *et al.* (2017) afirmaram que esta possui propriedades nefroprotetoras devido aos seus efeitos pleiotrópicos, o que justifica a realização de mais estudos adicionais.

No que concerne à relação entre NFD e administração de inibidores da DPP-4, esta ocorreu no grupo 5 ($p=0,0428$; $p<0,05$). O tratamento para a DMT2 com esta classe farmacológica pode fornecer uma proteção renal adicional independente da redução dos níveis de glicose (Panchapakesan e Pollock, 2014). Segundo Reis (2015), a administração de inibidores da DPP-4 pode ter um efeito protetor nas complicações microvasculares associadas à DMT2, nomeadamente no que concerne à NFD, sustentando o resultado obtido no presente estudo. Ainda assim, é fundamental que se continue a investigar neste âmbito, mais concretamente com um aumento do número de estudos clínicos. Deste modo, Bae *et al.* (2019) demonstraram que os inibidores da DPP-4 têm efeitos renais benéficos, principalmente pela redução do risco de desenvolvimento ou progressão da albuminúria, comparativamente com placebo ou outros antidiabéticos.

Nos grupos 3 ($p=0,0012$; $p<0,05$), 4 ($p=9,41E-5$; $p<0,05$) e 5 ($p=0,0004$; $p<0,05$), observou-se uma relação de dependência entre IRC e administração de metformina. Enquanto as *guidelines* internacionais e as revisões sistemáticas referem que a metformina só deve ser suspensa quando a TFG é inferior a $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$, as normas de orientação a nível nacional são mais restritivas, considerando que esta deve ser suspensa quando a TFG se encontra abaixo de $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (Magalhães, Vaz Ferreira e Mendes, 2015). Se os rins não estiverem a funcionar adequadamente, este fármaco pode acumular-se, causando acidose láctica (Pedrós *et al.*, 2019). Ainda assim, MacCallum e Senior (2019) demonstraram que a administração de uma dose baixa de metformina (500 mg, uma vez por dia) pode ser segura em indivíduos com uma TFG entre 15 e $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$, resultados que podem auxiliar a corroborar os obtidos no presente estudo.

Relativamente à relação de dependência entre IRC e administração de inibidores da DPP-4, a mesma ocorreu nos grupos 4 ($p=0,0078$; $p<0,05$) e 5 ($p=0,0034$; $p<0,05$). Bae *et al.* (2019) demonstraram que os inibidores da DPP-4 tiveram efeitos renais benéficos,

nomeadamente com a redução do risco de desenvolvimento ou progressão da albuminúria, quando comparados com o placebo ou outros antidiabéticos. Todos os indivíduos com DMT2 e IRC necessitam de um ajuste de dose do fármaco antidiabético administrado, com exceção da linagliptina, um inibidor da DPP-4, sendo este um dos fármacos mais utilizados nestes indivíduos (Mikov *et al.*, 2020), o que pode ajudar a justificar as relações de dependência verificadas.

Existiu também uma relação entre IRC e administração de inibidores do SGLT2 nos grupos 3 ($p=0,0012$; $p<0,05$) e 5 ($p=0,0297$; $p<0,05$). É recomendada a utilização de um inibidor do SGLT2 em doentes que apresentem DCV estabelecida ou alto risco de desenvolver a mesma, IRC ou IC (ADA, 2020b). Para além da diminuição de eventos cardiovasculares, os inibidores do SGLT2 evidenciaram também ter efeitos benéficos ao nível do sistema renal, tendo mesmo sido demonstrado uma diminuição da progressão da IRC associada à DMT2 (ADA, 2020b; Bonora, Avogaro e Fadini, 2020; Nespoux e Vallon, 2020), algo que ajuda a sustentar as relações de dependência obtidas na presente investigação.

7. Conclusões

Os objetivos principais desta investigação foram a divisão dos indivíduos pré-diabéticos e com DMT2 seguidos em consulta de ensaio clínico na UICC do CHUC em novos grupos, bem como o estudo da prevalência e de possíveis relações entre eventos cardiovasculares prévios, complicações microvasculares e tratamento farmacológico e os diferentes grupos.

Relativamente ao estudo da prevalência de eventos cardiovasculares prévios, concluiu-se que a grande maioria dos indivíduos presentes nos diferentes grupos não apresentou antecedentes de AVC, IC, FA e ANG, ao contrário de antecedentes de EAM (com exceção do grupo 2, 25%), HTA e DISL. Quanto à prevalência de complicações microvasculares, apenas a IRC (com exceção do grupo 1, 8,3%) se verificou na grande maioria dos diferentes grupos: 100% no grupo 2, 75% no grupo 3, 52,1% no grupo 4 e 61,6% no grupo 5. Em contraste, a ocorrência de NRD, RD (com exceção do grupo 2, 75%), NFD (com exceção do grupo 2, 50%) e PD foi bastante reduzida entre os indivíduos.

No que concerne ao tratamento farmacológico, observou-se que os indivíduos do grupo 1 não administravam qualquer tipo de fármacos para a DMT2. A administração de tiazolidinedionas era inexistente e a de sulfonilureias, inibidores da α -glucosidase, agonistas do GLP-1, inibidores do SGLT2 e IH, bastante reduzida. A administração de inibidores da DPP-4, apesar de não ser muito prevalente, verificou-se que a sua ocorrência foi ligeiramente superior comparativamente com os fármacos supramencionados: grupo 2, 50%, grupo 3, 45%, grupo 4, 37,5%, e grupo 5, 39,4%. Relativamente à administração de AI, esteve presente na maioria dos indivíduos dos grupos 2 (75%) e 3 (70%), ao contrário dos grupos 4 (14,6%) e 5 (33,3%). Quanto à administração de metformina, apenas no grupo 3 (35%) a mesma se mostrou reduzida, contrastando com os restantes grupos: grupo 2, 50%, grupo 4, 75%, e grupo 5, 68,7%.

Excetuando a relação entre RD e os diferentes grupos, em que esta se mostrou dependente apenas no caso dos diferentes 5 grupos ($p=0,0028$; $p<0,05$), em todas as restantes relações em que houve dependência, a mesma ocorreu tanto nos diferentes 5 como nos diferentes 4 grupos (1, 3, 4 e 5). Deste modo, verificou-se relação de dependência entre ocorrência de EAM prévio ($p=8,2E-5$ e $p=9,0E-5$; $p<0,05$), NFD ($p=0,0209$ e $p=0,0231$; $p<0,05$), IRC ($p=9,68E-9$ e $p=1,29E-8$; $p<0,05$), administração de metformina ($p=2,7E-13$ e $p=5,29E-14$; $p<0,05$), de inibidores da DPP-4 ($p=0,0001$ e $p=5,51E-5$; $p<0,05$) e AI ($p=4,6E-11$ e $p=4,103E-11$; $p<0,05$) e os diferentes grupos. Relativamente à relação entre ocorrência de IC, AVC, NRD, PD e IH e os diferentes 5 e 4 grupos, a mesma não se verificou, pois, $p>0,05$.

Relativamente à relação entre a ocorrência de eventos cardiovasculares prévios e a ocorrência de complicações microvasculares por grupo, verificou-se dependência entre EAM prévio e NRD no grupo 5 ($p=0,0185$; $p<0,05$), entre EAM prévio e NFD no grupo 5 ($p=0,0093$; $p<0,05$), entre EAM prévio e IRC nos grupos 3 ($p=5,16E-5$ $p<0,05$), 4 ($p=0,0004$; $p<0,05$) e 5 ($p=0,0023$; $p<0,05$), entre IC prévia e IRC nos grupos 1 ($p=0,0168$; $p<0,05$) e 5 ($p=0,0316$; $p<0,05$) e entre FA prévia e IRC no grupo 5 ($p=0,0116$; $p<0,05$).

Quanto à relação entre a ocorrência de eventos cardiovasculares prévios e o tratamento farmacológico para a DMT2 por grupo, observou-se dependência entre EAM prévio e administração de metformina nos grupos 3 ($p=0,0027$; $p<0,05$) e 5 ($p=0,0059$; $p<0,05$), entre EAM prévio e administração de sulfonilureias no grupo 5 ($p=0,0451$; $p<0,05$), entre EAM prévio e administração de inibidores da DPP-4 nos grupos 4 ($p=0,0319$; $p<0,05$) e 5 ($p=0,013$; $p<0,05$), entre EAM prévio e administração de inibidores do SGLT2 no grupo 3 ($p=0,0006$; $p<0,05$) e entre EAM prévio e administração de AI no grupo 5 ($p=0,0142$; $p<0,05$). Verificou-se também uma relação de dependência entre IC prévia e administração de metformina no grupo 5 ($p=0,059$; $p<0,05$), entre IC prévia e administração de IH no grupo 5 ($p=0,0072$; $p<0,05$), entre ANG prévia e administração de inibidores da DPP-4 nos grupos 3 ($p=0,0048$; $p<0,05$) e 5 ($p=0,0429$; $p<0,05$) e entre ANG prévia e administração de inibidores do SGLT2 no grupo 4 ($p=0,0307$; $p<0,05$).

No que concerne à relação de dependência entre a ocorrência de complicações microvasculares associadas à DMT2 e o tratamento farmacológico, esta foi visível nos seguintes casos: entre NRD e administração de AI no grupo 5 ($p=0,0017$; $p<0,05$), entre RD e administração de metformina no grupo 4 ($p=0,0022$; $p<0,05$), entre RD e administração de AI nos grupos 4 ($p=0,0392$; $p<0,05$) e 5 ($p=2,48E-5$; $p<0,05$), entre NFD e administração de metformina nos grupos 4 ($p=0,0176$; $p<0,05$) e 5 ($p=0,0153$; $p<0,05$), entre NFD e administração de inibidores da DPP-4 no grupo 5 ($p=0,0428$; $p<0,05$) e entre NFD e administração de AI no grupo 5 ($p=0,0013$; $p<0,05$). Verificou-se também relação de dependência entre IRC e administração de metformina nos grupos 3 ($p=0,0012$; $p<0,05$), 4 ($p=9,41E-5$; $p<0,05$) e 5 ($p=0,0004$; $p<0,05$), entre IRC e administração de inibidores da DPP-4 nos grupos 4 ($p=0,0078$; $p<0,05$) e 5 ($p=0,0034$; $p<0,05$), entre IRC e administração de inibidores do SGLT2 nos grupos 3 ($p=0,0012$; $p<0,05$) e 5 ($p=0,0297$; $p<0,05$), entre IRC e administração de AI nos grupos 3 ($p=0,0411$; $p<0,05$) e 5 ($p=0,0009$; $p<0,05$) e entre PD e administração de AI nos grupos 4 ($p=0,0186$; $p<0,05$) e 5 ($p=0,0146$; $p<0,05$).

Ainda assim, o presente estudo revelou algumas limitações. O número reduzido de indivíduos do grupo 2, devido à sua especificidade, fez com que, a certa altura, se optasse pelo estudo de relações de dependência apenas com os grupos 1, 3, 4 e 5. Outra das limitações deveu-se ao reduzido número de indivíduos no total da amostra (227) quando comparado com outros estudos. O baixo número de indivíduos prendeu-se com a realização desta investigação apenas na UICC do CHUC, o que só permitiu utilizar os indivíduos com pré-diabetes e DMT2 daquela unidade. Ainda assim, foi feito um esforço de forma a que, todos os indivíduos com estas particularidades e sem nenhum dos critérios de exclusão apresentados no decorrer do trabalho fossem incluídos, algo que ficou muito perto do desejado pois apenas uma minoria recusou participar. A falta de indivíduos com DMT1 na UICC representou outra fraqueza, pelo que se optou pela utilização de indivíduos pré-diabéticos para estabelecimento de comparações. O reduzido número de estudos e o facto de estes serem longitudinais e prospetivos, ao contrário do presente que é de natureza transversal, apresentou-se como outra limitação. Por último, é de salientar que a pandemia do novo coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19) representou também um entrave à inclusão de mais indivíduos, pois o potencial início de novos ensaios clínicos, o recrutamento de novos indivíduos para os estudos a decorrer na altura, assim como todas as visitas presenciais, foram suspensas. Deste modo, a inclusão de mais sujeitos em data posterior a 6 de março de 2020 ficou comprometida. Independentemente das limitações apresentadas, este estudo revela-se um contributo para o avanço do conhecimento científico nesta área.

Não obstante, os objetivos delineados foram alcançados com sucesso, uma vez que foi possível replicar os diferentes grupos numa amostra da população portuguesa, estudar a prevalência e estabelecer relações de dependência entre eventos cardiovasculares prévios, complicações microvasculares e tratamento farmacológico nestes.

A DMT2 representa uma patologia de elevada complexidade que atinge maioritariamente indivíduos com uma idade mais avançada. Deste modo, seria pertinente o alargamento do estudo a um maior número de indivíduos de forma a otimizar a divisão dos mesmos por grupos para que estes possam, no futuro, vir a apresentar validade e aplicabilidade. Nesta conformidade, o investigador pretende alargar o estudo a um maior número de indivíduos, possivelmente com o ingresso no ciclo de estudos conducente ao grau de doutor. Também seria interessante a realização de mais estudos com a utilização de outros marcadores que, hipoteticamente, possam vir a ajudar na divisão dos indivíduos com DMT2 em diferentes grupos.

8. Referências Bibliográficas

- ABDI, Hengameh - Human Insulin Versus Insulin Analogues: A True Companion Forgotten. **International Journal of Endocrinology and Metabolism**. ISSN 1726-913X. 17:4 (2019) 1–2.
- ABDUL-GHANI, Muhammad *et al.* - Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes: Has the Dawn of a New Era Arrived? **Diabetes Care**. ISSN 0149-5992. 40:7 (2017) 813–820.
- AGUIAR, Carlos; DUARTE, Rui; CARVALHO, Davide - Nova abordagem para o tratamento da diabetes: da glicemia à doença cardiovascular. **Revista Portuguesa de Cardiologia**. ISSN 08702551. 38:1 (2019) 53–63.
- AHLQVIST, Emma *et al.* - Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**. ISSN 22138587. 6:5 (2018) 361–369.
- AHLQVIST, Emma; AHLUWALIA, Tarunveer Singh; GROOP, Leif - Genetics of Type 2 Diabetes. **Clinical Chemistry**. ISSN 0009-9147. 57:2 (2011) 241–254.
- ALBERTI, K. G. M. M.; ZIMMET, P. Z. - Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. **Diabetic Medicine**. ISSN 0742-3071. 15:7 (1998) 539–553.
- ALI, Omar - Genetics of type 2 diabetes. **World Journal of Diabetes**. ISSN 1948-9358. 4:4 (2013) 114–123.
- ALMEIDA, Tânia; CRUZ, Sónia C. - Neuropatia diabética. **Revista Portuguesa de Clínica Geral**. 23 (2007) 605–613.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION - 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. **Diabetes Care**. ISSN 0149-5992. 43:Supplement 1 (2020a) S14–S31.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION - 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. **Diabetes Care**. ISSN 0149-5992. 43:Supplement 1 (2020b) S98–S110.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION - 10. Cardiovascular Disease and Risk Management:

Standards of Medical Care in Diabetes—2020. **Diabetes Care**. ISSN 0149-5992. 43:Supplement 1 (2020c) S111–S134.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION - 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. **Diabetes Care**. ISSN 0149-5992. 43:Supplement 1 (2020d) S135–S151.

ANOTHAISINTAWEE, Thunyarat *et al.* - Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. **Sleep Medicine Reviews**. ISSN 10870792. 30 (2016) 11–24.

ASCASO, Juan F. *et al.* - Cuantificación de insulinoresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. **Medicina Clínica**. ISSN 00257753. 117:14 (2001) 530–533.

ASHCROFT, Frances M.; RORSMAN, Patrik - Diabetes Mellitus and the β Cell: The Last Ten Years. **Cell**. ISSN 00928674. 148:6 (2012) 1160–1171.

ASSOCIAÇÃO PROTETORA DOS DIABÉTICOS DE PORTUGAL - **Complicações** [Consult. 8 jan. 2020]. Disponível em <https://apdp.pt/diabetes/complicacoes>

BAE, Jae Hyun *et al.* - Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Endocrinology and Metabolism**. ISSN 2093-596X. 34:1 (2019) 80–92.

BALIUNAS, Dolly O. *et al.* - Alcohol as a Risk Factor for Type 2 Diabetes: A systematic review and meta-analysis. **Diabetes Care**. ISSN 0149-5992. 32:11 (2009) 2123–2132.

BALK, Ethan M. *et al.* - Combined Diet and Physical Activity Promotion Programs to Prevent Type 2 Diabetes Among Persons at Increased Risk: A Systematic Review for the Community Preventive Services Task Force. **Annals of Internal Medicine**. ISSN 0003-4819. 163:6 (2015) 437–451.

BANSAL, Nisha *et al.* - Incident Atrial Fibrillation and Risk of End-Stage Renal Disease in Adults With Chronic Kidney Disease. **Circulation**. 127 (2013) 569–574.

BARRETT-CONNOR, Elizabeth *et al.* - **Diabetes in America. 3rd Edition**. Springer, 2017. [Consult. 28 Nov. 2019]. Disponível em <https://www.niddk.nih.gov/about-niddk/strategic-plans-reports/diabetes-in-america-3rd-edition#suggest>

BAYS, H. E.; CHAPMAN, R. H.; GRANDY, S. - The relationship of body mass index to diabetes

mellitus, hypertension and dyslipidaemia: comparison of data from two national surveys. **International Journal of Clinical Practice**. ISSN 13685031. 61:5 (2007) 737–747.

BEMPOSTA, Maria; MARTINS, Matilde; SILVA, Norberto - Identification of the time of onset of acute myocardial infarction symptomatology. **Revista de Enfermagem Referência**. ISSN 08740283. 4:19 (2018) 61–70.

BERTOLUCI, Marcello Casaccia; ROCHA, Viviane Zorzaneli - Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. **Diabetology & Metabolic Syndrome**. ISSN 1758-5996. 9:25 (2017) 1–13.

BONNEFOND, Amélie; FROGUEL, Philippe - Rare and Common Genetic Events in Type 2 Diabetes: What Should Biologists Know? **Cell Metabolism**. ISSN 15504131. 21:3 (2015) 357–368.

BONORA, Benedetta Maria; AVOGARO, Angelo; FADINI, Gian Paolo - Extraglycemic Effects of SGLT2 Inhibitors: A Review of the Evidence. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**. ISSN 1178-7007. 13 (2020) 161–174.

BOULTON, A. J. M.; GRIES, F. A.; JERVELL, J. A. - Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. **Diabetic Medicine**. ISSN 07423071. 15:6 (1998) 508–514.

BOURBON, Mafalda *et al.* - **Doenças Cardiovasculares**. [Consult. 9 Jan. 2020]. Disponível em [http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/3447/3/Doenças Cardiovasculares.pdf](http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/3447/3/Doenças%20Cardiovasculares.pdf)

BRITO DE SÁ, Armando *et al.* - Reuniões de Reflexão da Revista Portuguesa de Farmacoterapia A Diabetes Mellitus em Portugal: Relevância da Terapêutica Farmacológica Adequada. **Revista Portuguesa de Farmacoterapia**. 8 (2016) 44–53.

BROMAGE, Daniel I. *et al.* - Metformin use and cardiovascular outcomes after acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: a cohort study. **Cardiovascular Diabetology**. ISSN 1475-2840. 18:168 (2019) 1–9.

BROWNING, Lucy M.; HSIEH, Shiun Dong; ASHWELL, Margaret - A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. **Nutrition Research Reviews**. ISSN 0954-4224. 23:2 (2010) 247–269.

BUCHHEIT, John D. *et al.* - Oral Semaglutide: A Review of the First Oral Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist. **Diabetes Technology & Therapeutics**. ISSN 1520-9156. 22:1 (2020)

10–18.

BUSE, John B. *et al.* - 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). **Diabetes Care**. ISSN 0149-5992. 43:2 (2020) 487–493.

BUXTON, O. M. *et al.* - Adverse Metabolic Consequences in Humans of Prolonged Sleep Restriction Combined with Circadian Disruption. **Science Translational Medicine**. ISSN 1946-6234. 4:129 (2012) 1–19.

CAMMAROTA, Simona *et al.* - Lower Rate of Cardiovascular Complications in Patients on Bolus Insulin Analogues: A Retrospective Population-Based Cohort Study. **PLoS ONE**. ISSN 1932-6203. 8:11 (2013) 1–9.

CAMPBELL, Bruce C. V. *et al.* - Ischaemic stroke. **Nature Reviews Disease Primers**. ISSN 2056-676X. 5:70 (2019) 1–22.

CARLSSON, S.; HAMMAR, N.; GRILL, V. - Alcohol consumption and type 2 diabetes. **Diabetologia**. ISSN 0012-186X. 48:6 (2005) 1051–1054.

CARNEIRO, Joana *et al.* - Insulino-Resistência e Síndrome Metabólica: perspectiva imunológica. **Sociedade Portuguesa de Endocrinologia**. 2 (2011) 91–100.

CATARINO, Diana *et al.* - Idiopathic versus autoimmune type 1 diabetes - long-term differences. **Endocrine Abstracts**. ISSN 1479-6848. 63 (2019) 929.

CERF, Marlon E. - Beta Cell Dysfunction and Insulin Resistance. **Frontiers in Endocrinology**. ISSN 1664-2392. 4 (2013) 1–12.

CERHAN, James R. *et al.* - A Pooled Analysis of Waist Circumference and Mortality in 650,000 Adults. **Mayo Clinic Proceedings**. ISSN 00256196. 89:3 (2014) 335–345.

CHAPUT, Jean-Philippe; DUTIL, Caroline - Lack of sleep as a contributor to obesity in adolescents: impacts on eating and activity behaviors. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**. ISSN 1479-5868. 13:1 (2016) 1–9.

CHATTERJEE, Sudesna; KHUNTI, Kamlesh; DAVIES, Melanie J. - Type 2 diabetes. **The Lancet**. ISSN 01406736. 389:10085 (2017) 2239–2251.

CHAUDHURY, Arun *et al.* - Clinical review of antidiabetic drugs: Implications for type 2 diabetes mellitus management. **Frontiers in Endocrinology**. ISSN 16642392. 8:6 (2017) 1–

12.

CHEN, Rong; OVBIAGELE, Bruce; FENG, Wuwei - Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. **The American Journal of the Medical Sciences**. ISSN 00029629. 351:4 (2016) 380–386.

CHEN, Ying *et al.* - Association of body mass index and age with incident diabetes in Chinese adults: a population-based cohort study. **BMJ Open**. ISSN 2044-6055. 8:9 (2018) 1–9.

CHIESA, Scott T.; CHAKARIDA, Marietta - High-Density Lipoprotein Function and Dysfunction in Health and Disease. **Cardiovascular Drugs and Therapy**. 33:2 (2019) 207–219.

CHO, N. H. *et al.* - IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. **Diabetes Research and Clinical Practice**. ISSN 01688227. 138 (2018) 271–281.

COLBERG, Sheri R. *et al.* - Physical Activity / Exercise and Diabetes : A Position Statement of the American Diabetes Association. **Diabetes Care**. 39:November (2016) 2065–2079.

COSMI, Franco *et al.* - Treatment with insulin is associated with worse outcome in patients with chronic heart failure and diabetes. **European Journal of Heart Failure**. 20 (2018) 888–895.

COVASSIN, Naima; SINGH, Prachi - Sleep Duration and Cardiovascular Disease Risk: Epidemiologic and Experimental Evidence. **Sleep Medicine Clinics**. ISSN 1556407X. 11:1 (2016) 81–89.

CROWLEY, Matthew J. *et al.* - Clinical Outcomes of Metformin Use in Populations With Chronic Kidney Disease, Congestive Heart Failure, or Chronic Liver Disease. **Annals of Internal Medicine**. ISSN 0003-4819. 166:3 (2017) 191–200.

DAVIES, Melanie J. *et al.* - Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the european association for the study of diabetes (EASD). **Diabetes Care**. ISSN 19355548. 41:12 (2018) 2669–2701.

DAVIS, Charles P. - **Hemoglobin A1c Test (HbA1c, A1c, Hb1c) for Diabetes** [Consult. 12 dez. 2019]. Disponível em https://www.medicinenet.com/hemoglobin_a1c_test/article.htm

DEACON, C. F.; LEOVITZ, H. E. - Comparative review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas. **Diabetes, Obesity and Metabolism**. ISSN 14628902. 18:4 (2016) 333–

347.

DEACON, Carolyn F. - Physiology and Pharmacology of DPP-4 in Glucose Homeostasis and the Treatment of Type 2 Diabetes. **Frontiers in Endocrinology**. ISSN 1664-2392. 10:February (2019) 1–14.

DEFRONZO, Ralph A.; FERRANNINI, Ele; ZIMMET, Paul - International Textbook of Diabetes Mellitus. Vol. 1 (4th edition). **Diabetes Care**. ISSN 01495992. 33:1 (2010) S62–S69.

DENNIS, John M. *et al.* - Disease progression and treatment response in data-driven subgroups of type 2 diabetes compared with models based on simple clinical features: an analysis using clinical trial data. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**. ISSN 22138587. 7:6 (2019) 442–451.

DIMITRIADIS, George *et al.* - Insulin effects in muscle and adipose tissue. **Diabetes Research and Clinical Practice**. ISSN 01688227. 93:SUPPL. 1 (2011) S52–S59.

DIMITRIADIS, Kyriakos *et al.* - Waist circumference compared with other obesity parameters as determinants of coronary artery disease in essential hypertension: a 6-year follow-up study. **Hypertension Research**. ISSN 0916-9636. 39:6 (2016) 475–479.

DINEEN, Laura *et al.* - Alogliptin (Nesina) for adults with type-2 diabetes. **P and T**. ISSN 10521372. 39:3 (2014) 186–202.

DINICOLANTONIO, James J.; BHUTANI, Jaikrit; O'KEEFE, James H. - Acarbose: safe and effective for lowering postprandial hyperglycaemia and improving cardiovascular outcomes. **Open Heart**. ISSN 2053-3624. 2:e000327 (2015) 1–13.

DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. **Norma da Direção-Geral da Saúde nº 002/2011**. 2011a) 1–13.

DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - Diagnóstico Sistemático do Pé Diabético. **Norma da Direção-Geral da Saúde nº 005/2011**. 2011b) 1–10.

DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - Diagnóstico Sistemático da Nefropatia Diabética. **Norma da Direção-Geral da Saúde nº 008/2011**. ISSN 00029378. 2011c) 1–7.

DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - Prevenção e Avaliação da Nefropatia Diabética. **Orientação da Direção-Geral da Saúde**. 2011d) 1–7.

DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - Insulinoterapia na Diabetes Mellitus tipo 2. **Norma da Direção-Geral da Saúde nº 025/2011**. 2014) 1–11.

DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes Mellitus Tipo 2 no Adulto. **Norma da Direção-Geral da S n° 052/2011**. 2015) 1–28.

DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - Programa Nacional Para a Diabetes. **Direção-Geral da Saúde**. 2017a) 1–20.

DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - **A Saúde dos Portugueses 2016**. ISSN 2183-5888. 2017b) 1–135.

DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - **Programa Nacional para as Doenças Cérebro-Cardiovasculares**. ISSN 2184-1179. 2017c) 1–21.

DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - Rastreio da Retinopatia Diabética. **Norma da Direção-Geral da Saúde n° 016/2018**. 2018) 1–13.

DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - **Programa Nacional para a Promoção da Atividade Física**. 2019) 1–38.

DUARTE, Rui *et al.* - Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2 - Atualização 2018/19 com Base na Posição Conjunta ADA/EASD* SPD National Recommendations for the Treatment of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes-Update Based in the ADA/EASD. **Revista Portuguesa de Diabetes**. 13:4 (2018) 154–180.

DZUBUR, Alen; GACIC, Emrah; MEKIC, Nevludin - Comparison of Patients with Acute Myocardial Infarction According to Age. **Medical Archives**. ISSN 0350-199X. 73:1 (2019) 23–27.

EDELMAN, Steven V. - The role of the thiazolidinediones in the practical management of patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk factors. **Reviews in Cardiovascular Medicine**. ISSN 15306550. 4:6 (2003) 29–37.

EGAN, Aoife M.; DINNEEN, Seán F. - What is diabetes? **Medicine**. ISSN 13573039. 47:1 (2019) 1–4.

EINARSON, Thomas R. *et al.* - Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes : a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007 – 2017. **Cardiovascular Diabetology**. ISSN 1475-2840. 17:83 (2018) 1–19.

EL-AGHOURY, Aliaa Ali *et al.* - Characterization of abnormal sleep patterns in patients with obesity, type 2 diabetes, or combined. **Alexandria Journal of Medicine**. ISSN 2090-5068. 54:4 (2018) 455–462.

ENGLISH, Emma; LENTERS-WESTRA, Erna - HbA1c method performance: The great success story of global standardization. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**. ISSN 1040-8363. 55:6 (2018) 408–419.

EUROSTAT - Overweight and obesity - BMI statistics. **Statistics Explained**. (2019) 1–9.

FAN, Yu-Pei *et al.* - Metformin Treatment Is Associated with a Decreased Risk of Nonproliferative Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Population-Based Cohort Study. **Journal of Diabetes Research**. ISSN 2314-6745. 2020 (2020) 1–12.

FEINMAN, Richard D. *et al.* - Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: Critical review and evidence base. **Nutrition**. ISSN 08999007. 31:1 (2015) 1–13.

FELLER, Silke; BOEING, Heiner; PISCHON, Tobias - Body Mass Index, Waist Circumference, and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus. **Deutsches Aerzteblatt Online**. ISSN 1866-0452. 107:26 (2010) 470–476.

FILION, Kristian B. *et al.* - Sulfonylureas as initial treatment for type 2 diabetes and the risk of adverse cardiovascular events: A population-based cohort study. **British Journal of Clinical Pharmacology**. ISSN 0306-5251. 85:10 (2019) 2378–2389.

FOLLI, Franco *et al.* - Pancreatic islet of Langerhans' cytoarchitecture and ultrastructure in normal glucose tolerance and in type 2 diabetes mellitus. **Diabetes, Obesity and Metabolism**. ISSN 14628902. 20:52 (2018) 137–144.

FONSECA, Vivian A. - New Developments in Diabetes Management: Medications of the 21st Century. **Clinical Therapeutics**. ISSN 01492918. 36:4 (2014) 477–484.

FORTIN, Marie-Fabienne - **Fundamentos e etapas no processo de investigação**. Loures : Lusodidacta, 2009. ISBN 9789898075185.

FRONTEIRA, Ines - Observational studies in the era of evidence based medicine: short review on their relevance, taxonomy and designs. **Acta Médica Portuguesa**. ISSN 1646-0758. 26:2 (2013) 161–70.

GALLWITZ, Baptist - Clinical Use of DPP-4 Inhibitors. **Frontiers in Endocrinology**. ISSN 1664-2392. 10 (2019) 1–10.

GARDETE-CORREIA, L. *et al.* - First diabetes prevalence study in Portugal: PREVADIAB study. **Diabetic Medicine**. ISSN 07423071. 27:8 (2010) 879–881.

GAROFALO, Carlo *et al.* - SGLT2 inhibitors: Nephroprotective efficacy and side effects. **Medicina (Lithuania)**. ISSN 1010660X. 55:6 (2019) 1–13.

GO, Alan S. *et al.* - Chronic Kidney Disease and Risk for Presenting With Acute Myocardial Infarction Versus Stable Exertional Angina in Adults With Coronary Heart Disease. **Journal of the American College of Cardiology**. ISSN 07351097. 58:15 (2011) 1600–1607.

GROOP, Leif *et al.* - Metabolic Consequences of a Family History of NIDDM (The Botnia Study): Evidence for Sex-Specific Parental Effects. **Diabetes**. ISSN 0012-1797. 45:11 (1996) 1585–1593.

GRUNBERGER, George - Insulin Analogs—Are They Worth It? Yes! **Diabetes Care**. ISSN 0149-5992. 37:6 (2014) 1767–1770.

GRUNDY, Scott M. - Pre-Diabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. **Journal of the American College of Cardiology**. ISSN 07351097. 59:7 (2012) 635–643.

HACKINGER, Sophie *et al.* - Evidence for genetic contribution to the increased risk of type 2 diabetes in schizophrenia. **Translational Psychiatry**. ISSN 2158-3188. 8:1 (2018) 1–10.

HATTING, Maximilian *et al.* - Insulin regulation of gluconeogenesis. **Annals of the New York Academy of Sciences**. ISSN 17496632. 1411:1 (2018) 21–35.

HE, Xintong *et al.* - Alcohol consumption and incident diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. **Diabetologia**. ISSN 0012-186X. 62:5 (2019) 770–778.

HEIDT, David G.; MULHOLLAND, Michael W.; SIMEONE, Diane M. - Pancreas: Anatomy and Structural Anomalies. **Textbook of Gastroenterology**. Oxford, UK:Blackwell Publishing Ltd., 2009 Disponível em <http://doi.wiley.com/10.1002/9781444303254.ch67>>. ISBN 9781405169110v.2. p.1745–1760.

HEINONEN, I. *et al.* - Sedentary behaviours and obesity in adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. **BMJ Open**. ISSN 2044-6055. 3:6 (2013) 1–12.

HENDRA, T. J. - Starting insulin therapy in elderly patients. **Journal of The Royal Society of Medicine**. 95 (2002) 453–455.

HESEN, Nienke A. *et al.* - A systematic review and meta-analysis of the protective effects of metformin in experimental myocardial infarction. **PLoS ONE**. 12:8 (2017) 1–18.

HEWITT, Jonathan *et al.* - Diabetes and Stroke Prevention: A Review. **Stroke Research and Treatment**. ISSN 2090-8105. 2012 (2012) 1–6.

HOLMAN, Rury R. *et al.* - 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine**. ISSN 0028-4793. 359:15 (2008) 1577–1589.

HONKA, Miikka Juhani *et al.* - Insulin-stimulated glucose uptake in skeletal muscle, adipose tissue and liver: A positron emission tomography study. **European Journal of Endocrinology**. ISSN 1479683X. 178:5 (2018) 523–531.

HOUSE, Andrew A. *et al.* - Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. **Kidney International**. ISSN 00852538. 95:6 (2019) 1304–1317.

HURTADO, Maria Daniela; VELLA, Adrian - What is type 2 diabetes? **Medicine (United Kingdom)**. ISSN 13654357. 47:1 (2019) 10–15.

HUSAIN, Mansoor *et al.* - Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine**. ISSN 0028-4793. 381:9 (2019) 841–851.

IMAMURA, Fumiaki *et al.* - Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus Preceded by β -Cell Dysfunction, Insulin Resistance, or Both in Older Adults. **American Journal of Epidemiology**. ISSN 1476-6256. 177:12 (2013) 1418–1429.

INKER, Lesley A. *et al.* - Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C. **New England Journal of Medicine**. ISSN 0028-4793. 367:1 (2012) 20–29.

INSTITUTO NACIONAL DE ESTATÍSTICA - **Inquérito Nacional de Saúde 2014**. Edição 201 ISBN 978-989-25-0356-1.

INSTITUTO NACIONAL DE ESTATÍSTICA - **Óbitos por algumas causas de morte (%)**. [Consult. 9 jan. 2020]. Disponível em [https://www.pordata.pt/Portugal/Óbitos+por+algumas+causas+de+morte+\(percentagem\)-758](https://www.pordata.pt/Portugal/Óbitos+por+algumas+causas+de+morte+(percentagem)-758)

INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DOUTOR RICARDO JORGE - **1º Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico (INSEF 2015): Estado de Saúde**. ISBN 9789898794314.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION - **IDF Diabetes Atlas, 9th edition (2019)**. [Consult. 15 nov. 2019] Disponível em <http://www.idf.org/about-diabetes/facts-figures>. ISBN 9781464803420.

ITOH, Takahito *et al.* - Effects of diabetes on myocardial infarct size and cardioprotection by

- preconditioning and postconditioning. **Cardiovascular Diabetology**. 11:67 (2012) 1–13.
- JACKSON, Chandra L.; REDLINE, Susan; EMMONS, Karen M. - Sleep as a Potential Fundamental Contributor to Disparities in Cardiovascular Health. **Annual Review of Public Health**. ISSN 0163-7525. 36:1 (2015) 417–440.
- JITRAKNATEE, Janjira; RUENGORN, Chidchanok; NOCHAIWONG, Surapon - Prevalence and Risk Factors of Chronic Kidney Disease among Type 2 Diabetes Patients: A Cross-Sectional Study in Primary Care Practice. **Scientific Reports**. ISSN 2045-2322. 10:6205 (2020) 1–10.
- JUSTER-SWITLYK, Kelsey; SMITH, A. Gordon - Updates in diabetic peripheral neuropathy. **F1000Research**. ISSN 2046-1402. 5:738 (2016) 1–7.
- KAHKOSKA, Anna R. *et al.* - Validation of distinct type 2 diabetes clusters and their association with diabetes complications in the DEVOTE, LEADER and SUSTAIN-6 cardiovascular outcomes trials. **Diabetes, Obesity and Metabolism**. ISSN 1462-8902. (2020) 1–11.
- KALRA, Sanjay - Alpha-glucosidase Inhibitors. **The Journal of the Pakistan Medical Association**. 64 (2014) 474–476.
- KANDIMALLA, Ramesh; THIRUMALA, Vani; REDDY, P. Hemachandra - Is Alzheimer's disease a Type 3 Diabetes? A critical appraisal. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease**. ISSN 1879260X. 1863:5 (2017) 1078–1089.
- KATZUNG, Bertram G.; MASTERS, Susan B.; TREVOR, Anthony J. - **Basic and Clinical Pharmacology**. 14 edição ed. ISBN 978-1259641152.
- KERMAH, Dulcie *et al.* - Association between secondhand smoke and obesity and glucose abnormalities: data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999–2010). **BMJ Open Diabetes Research & Care**. ISSN 2052-4897. 5:e000324 (2017) 1–12.
- KHALIL, H. - Diabetes microvascular complications—A clinical update. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**. ISSN 18714021. 11:2017) S133–S139.
- KHAWANDANAH, Jomana - Double or hybrid diabetes: A systematic review on disease prevalence, characteristics and risk factors. **Nutrition & Diabetes**. ISSN 2044-4052. 9:33 (2019) 1–9.

KIM, Hae-Young - Statistical notes for clinical researchers: Chi-squared test and Fisher's exact test. **Restorative Dentistry & Endodontics**. ISSN 2234-7658. 42:2 (2017) 152–155.

KIM, Soo-Jeong; KIM, Dai-Jin - Alcoholism and Diabetes Mellitus. **Diabetes & Metabolism Journal**. ISSN 2233-6079. 36:2 (2012) 108–115.

KUROE, Akira *et al.* - Early and late onset side effects of short-acting insulin analogue in seven Japanese diabetic patients. **Diabetes Research and Clinical Practice**. ISSN 01688227. 77:3 (2007) 412–413.

KWON, Hyokjoon; PESSIN, Jeffrey E. - Adipokines Mediate Inflammation and Insulin Resistance. **Frontiers in Endocrinology**. ISSN 1664-2392. 4 (2013) 1–13.

LAL, Rakesh; PATTANAYAK, RamanDeep - Alcohol use among the elderly: Issues and considerations. **Journal of Geriatric Mental Health**. ISSN 2348-9995. 4:1 (2017) 4–10.

LEBOVITZ, Harold E. - Thiazolidinediones: the Forgotten Diabetes Medications. **Current Diabetes Reports**. ISSN 1534-4827. 19:151 (2019) 1–13.

LEON, Benjamin M. - Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. **World Journal of Diabetes**. ISSN 1948-9358. 6:13 (2015) 1246–1258.

LEWIS, Matthew T. *et al.* - Obesity and inactivity , not hyperglycemia , cause exercise intolerance in individuals with type 2 diabetes : Solving the obesity and inactivity versus hyperglycemia causality dilemma. **Medical Hypotheses**. ISSN 0306-9877. 123 (2019) 110–114.

LI, Yanping *et al.* - Association between sleeping difficulty and type 2 diabetes in women. **Diabetologia**. ISSN 0012-186X. 59:4 (2016) 719–727.

LI, Yue *et al.* - Association of Metformin Treatment with Reduced Severity of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetic Patients. **Journal of Diabetes Research**. ISSN 2314-6745. 2018 (2018) 1–8.

LOOWEL, Hannelore; MEISINGER, Christa; DOORING, Angela - Chronic kidney disease and risk of incident myocardial infarction and all-cause and cardiovascular disease mortality in middle-aged men and women from the general population. **European Heart Journal**. 27 (2006) 1245–1250.

LOW, Serena K. M. *et al.* - Prevalence of chronic kidney disease in adults with type 2 diabetes

mellitus. **Annals of the Academy of Medicine Singapore**. ISSN 03044602. 44:5 (2015) 164–171.

MACCALLUM, Lori; SENIOR, Peter A. - Safe Use of Metformin in Adults With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: Lower Dosages and Sick-Day Education Are Essential. **Canadian Journal of Diabetes**. ISSN 14992671. 43:1 (2019) 76–80.

MADDATU, Judith; ANDERSON-BAUCUM, Emily; EVANS-MOLINA, Carmella - Smoking and the risk of type 2 diabetes. **Translational Research**. ISSN 19315244. 184:1 (2017) 101–107.

MAGALHÃES, Ana R.; FERREIRA, Ana V.; MENDES, José E. - Uso da metformina ajustada à função renal – Uma revisão baseada na evidência. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**. ISSN 16463439. 10:2 (2015) 182–185.

MAKRILAKIS, Konstantinos - The Role of DPP-4 Inhibitors in the Treatment Algorithm of Type 2 Diabetes Mellitus: When to Select, What to Expect. **International Journal of Environmental Research and Public Health**. ISSN 1660-4601. 16:2720 (2019) 1–20.

MARÍN-PEÑALVER, Juan José *et al.* - Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. **World Journal of Diabetes**. ISSN 1948-9358. 7:17 (2016) 354–395.

MARTINS, Ana; MURTEIRA, Rodrigo - Eficácia e Segurança dos Agonistas dos Recetores GLP-1 no Tratamento da Diabetes Mellitus Tipo 2: Revisão Sistemática. **Revista Portuguesa de Farmacoterapia**. 8 (2016) 112–122.

MATTHEWS, D. R. *et al.* - Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**. ISSN 0012-186X. 28:7 (1985) 412–419.

MCCREIGHT, Laura J.; BAILEY, Clifford J.; PEARSON, Ewan R. - Metformin and the gastrointestinal tract. **Diabetologia**. ISSN 0012-186X. 59:3 (2016) 426–435.

MCHUGH, Mary L. - The Chi-square test of independence. **Biochemia Medica**. ISSN 18467482. 23:2 (2013) 143–149.

MEIER, Juris J. - GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. **Nature Reviews Endocrinology**. ISSN 1759-5029. 8:2 (2012) 1–15.

MENDES, Romeu *et al.* - Prática de exercício físico e níveis de atividade física habitual em doentes com diabetes tipo 2 – estudo piloto em Portugal. **Revista Portuguesa de**

Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. ISSN 16463439. 8:1 (2013) 9–15.

MIDDELBEEK, Lideke; BREDA, João - Obesity and Sedentarism: Reviewing the Current Situation Within the WHO European Region. **Current Obesity Reports.** ISSN 2162-4968. 2:1 (2013) 42–49.

MIKOV, Momir *et al.* - DPP-4 Inhibitors: Renoprotective Potential and Pharmacokinetics in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Renal Impairment. **European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics.** ISSN 0378-7966. 45:1 (2020) 1–14.

MIRA, Ana R. *et al.* - **Manual de Nutrição e Doença Renal.** Porto : Associação Portuguesa dos Nutricionistas, 2017. ISBN 978-989-8631-32-9.

MONTEIRO, Pedro *et al.* - Diabetes e síndromes coronárias agudas: uma abordagem prática. **Revista Portuguesa de Cardiologia.** ISSN 08702551. 32 (SUPPL 1) (2013) 44–48.

MONTEIRO, Pedro *et al.* - Efeito da empaglifozina para além do controlo glicémico: benefício cardiovascular em doentes com DMT2 e doença cardiovascular estabelecida. **Revista Portuguesa de Cardiologia.** 38:10 (2019) 721–735.

MUREA, Mariana; MA, Lijun; FREEDMAN, Barry I. - Genetic and environmental factors associated with type 2 diabetes and diabetic vascular complications. **Review of Diabetic Studies.** ISSN 16130575. 9:1 (2012) 6–22.

NATHAN, D. M.; TURGEON, H.; REGAN, S. - Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. **Diabetologia.** ISSN 0012-186X. 50:11 (2007) 2239–2244.

NATHAN, David M. *et al.* - International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. **Diabetes Care.** ISSN 0149-5992. 32:7 (2009) 1327–1334.

NESPOUX, Josselin; VALLON, Volker - Renal effects of SGLT2 inhibitors: an update. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension.** ISSN 14736543. 29:2 (2020) 190–198.

OBSERVATÓRIO NACIONAL DA DIABETES - **Diabetes: Factos e Números - O ano 2015.** Lisboa : Letra Solúvel – Publicidade e Marketing, Lda., 2016 ISBN 978-989-96663-2-0.

OHKUMA, Toshiaki *et al.* - Diabetes as a risk factor for heart failure in women and men: a systematic review and meta-analysis of 47 cohorts including 12 million individuals. **Diabetologia.** ISSN 0012-186X. 62:9 (2019) 1550–1560.

PACKER, Milton - Is metformin beneficial for heart failure in patients with type 2 diabetes?

Diabetes Research and Clinical Practice. ISSN 18728227. 136 (2018) 168–170.

PAN, An *et al.* - Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Diabetes & Endocrinology.** ISSN 22138587. 3:12 (2015) 958–967.

PANCHAPAKESAN, Usha; POLLOCK, Carol A. - DPP-4 inhibitors-renalprotection in diabetic nephropathy? **Diabetes.** ISSN 1939327X. 63:6 (2014) 1829–1830.

PEARSON, Sam; KIETSIRIROJE, Noppadol; AJJAN, Ramzi A. - Oral Semaglutide In The Management Of Type 2 Diabetes: A Report On The Evidence To Date. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy.** ISSN 1178-7007. 12 (2019) 2515–2529.

PEDRÓS, Consuelo *et al.* - Lactic acidosis associated with metformin in patients with moderate to severe chronic kidney disease: study protocol for a multicenter population-based case-control study using health databases. **BMC Nephrology.** ISSN 1471-2369. 20:193 (2019) 1–8.

PERSSON, Frederik; ROSSING, Peter - Diagnosis of diabetic kidney disease: state of the art and future perspective. **Kidney International Supplements.** ISSN 21571716. 8:1 (2018) 2–7.

PETERS, Sanne A. E.; HUXLEY, Rachel R.; WOODWARD, Mark - Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: A systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775 385 individuals and 12 539 strokes. **The Lancet.** ISSN 1474547X. 383:9933 (2014) 1973–1980.

PIETRASZEK, A.; GREGERSEN, S.; HERMANSEN, K. - Alcohol and type 2 diabetes. A review. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.** ISSN 09394753. 20:5 (2010) 366–375.

PONIKOWSKI, Piotr *et al.* - 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. **European Heart Journal.** ISSN 0195-668X. 37:27 (2016) 2129–2200.

PRIYA, Gagan; KALRA, Sanjay - A Review of Insulin Resistance in Type I Diabetes: Is There a Place for Adjunctive Metformin? **Diabetes Therapy.** ISSN 1869-6953. 9:1 (2018) 349–361.

RADZEVIČIENĖ, L.; OSTRAUSKAS, R. - Smoking habits and the risk of type 2 diabetes: A case-control study. **Diabetes & Metabolism.** ISSN 12623636. 35:3 (2009) 192–197.

RATHMANN, W. *et al.* - Macro- and Microvascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Rapid-Acting Insulin Analogues or Human Regular Insulin: a Retrospective Database Analysis. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**. ISSN 0947-7349. 122 (2014) 92–99.

RAVEENDRAN, Arkiath V.; CHACKO, Elias C.; PAPPACHAN, Joseph M. - Non-pharmacological Treatment Options in the Management of Diabetes Mellitus. **European Endocrinology**. ISSN 1758-3772. 14:2 (2018) 31–39.

RAVINDRAN, Sreenithya *et al.* - Nephroprotective Effects of Metformin in Diabetic Nephropathy. **Journal of Cellular Physiology**. ISSN 10974652. 232:4 (2017) 731–742.

REDDI, Baj; SHANMUGAM, N.; Fletcher, N. - Heart failure - pathophysiology and inpatient management. **BJA Education**. ISSN 20585349. 17:5 (2017) 151–160.

REIS, Marina - **Inibidores da DPP-4: Uma Esperança na Nefropatia Diabética?** Coimbra : Universidade de Coimbra, 2015. 64 p. Dissertação de mestrado.

ROCHA, José Evangelista - Angina de Peito - A dimensão do problema. **Acta Médica Portuguesa**. 10 (1997) 243–247.

ROMAGUERA, Dora - Mediterranean Diet and Type 2 Diabetes Risk in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC) Study. **Diabetes Care**. ISSN 0149-5992. 34:9 (2011) 1913–1918.

ROSHAN, Bijan; STANTON, Robert C. - A story of microalbuminuria and diabetic nephropathy. **Journal of Nephropathology**. ISSN 22518819. 2:4 (2013) 234–240.

ROSSELLO, Xavier *et al.* - Impact of insulin-treated diabetes on cardiovascular outcomes following high-risk myocardial infarction. **European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care**. ISSN 2048-8726. 8:3 (2019) 231–241.

RYU, Christina *et al.* - Effect of Metformin on the Development of Diabetic Retinopathy. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**. 54:15 (2013) 2449.

SABHARWAL, Rachna; SINGH, Lakhbir; BHATIA, A. S. - Dyslipidemia in diabetic patients with acute myocardial infarction. **JK Science**. ISSN 09721177. 21:4 (2019) 160–164.

SACKS, David B. - A1C Versus Glucose Testing: A Comparison. **Diabetes Care**. ISSN 0149-5992. 34:2 (2011) 518–523.

SAISHO, Yoshifumi - β -cell dysfunction: Its critical role in prevention and management of type

- 2 diabetes. **World Journal of Diabetes**. ISSN 1948-9358. 6:1 (2015) 109–124.
- SALTZMAN, Adam J. *et al.* - Long-Term Impact of Chronic Kidney Disease in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention. **JACC: Cardiovascular Interventions**. ISSN 19368798. 4:9 (2011) 1011–1019.
- SAMI, Waqas *et al.* - Effect of diet on type 2 diabetes mellitus: A review. **International Journal of Scientific & Technology Research**. ISSN 2277-8616. 11:2 (2017) 65–71.
- SANTANA, Paula *et al.* - Geografias da Diabetes Mellitus em Portugal: Como as Condições do Contexto Influenciam o Risco de Morrer. **Acta Médica Portuguesa**. ISSN 1646-0758. 27:3 (2014) 1–9.
- SEFEROVIĆ, Petar M. *et al.* - Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. **European Journal of Heart Failure**. ISSN 13889842. 20:5 (2018) 853–872.
- SELADI-SCHULMAN, Jill - **What Are the 3 P's of Diabetes?** [Consult. 11 dez. 2019]. Disponível em <https://www.healthline.com/health/diabetes/3-ps-of-diabetes>
- SELVIN, Elizabeth *et al.* - Prognostic Implications of Single-Sample Confirmatory Testing for Undiagnosed Diabetes. **Annals of Internal Medicine**. ISSN 0003-4819. 169:3 (2018) 156–164.
- SEURING, Till; ARCHANGELIDI, Olga; SUHRCKE, Marc - The Economic Costs of Type 2 Diabetes: A Global Systematic Review. **Pharmacoeconomics**. ISSN 1170-7690. 33:8 (2015) 811–831.
- SHAH, Anoop Dinesh *et al.* - Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**. ISSN 22138587. 3:2 (2015) 105–113.
- SHAMAGIAN, Lilian G. *et al.* - Renal Failure Is an Independent Predictor of Mortality in Hospitalized Heart Failure Patients and Is Associated With a Worse Cardiovascular Risk Profile. **Revista Española de Cardiología (English Edition)**. ISSN 18855857. 59:2 (2006) 99–108.
- SHARMA, Arun K. *et al.* - Insulin analogs: Glimpse on contemporary facts and future prospective. **Life Sciences**. ISSN 00243205. 219 (2019) 90–99.

SHEN, Li *et al.* - Insulin treatment and clinical outcomes in patients with diabetes and heart failure with preserved ejection fraction. **European Journal of Heart Failure**. ISSN 1388-9842. 21:8 (2019) 974–984.

SHROFF, Gautam R.; FREDERICK, Paul D.; HERZOG, Charles A. - Renal failure and acute myocardial infarction: Clinical characteristics in patients with advanced chronic kidney disease, on dialysis, and without chronic kidney disease. A collaborative project of the United States Renal Data System/National Institutes. **American Heart Journal**. ISSN 00028703. 163:3 (2012) 399–406.

SINGH, Mahakpreet; KUMAR, Anoop - Risks Associated with SGLT2 Inhibitors: An Overview. **Current Drug Safety**. ISSN 15748863. 13:2 (2018) 84–91.

SKYLER, Jay S. *et al.* - Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. **Diabetes**. ISSN 0012-1797. 66:2 (2017) 241–255.

SMAGULA, Stephen F. *et al.* - Risk factors for sleep disturbances in older adults: Evidence from prospective studies. **Sleep Medicine Reviews**. ISSN 10870792. 25 (2016) 21–30.

SMEDEN, Maarten V.; HARRELL, Frank E.; DAHLY, Darren L. - Novel diabetes subgroups. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**. ISSN 22138587. 6:6 (2018) 439–440.

SOCIEDADE PORTUGUESA DE HIPERTENSÃO - **Hipertensão Arterial (HTA): O que é?** [Consult. 9 jan. 2020]. Disponível em https://www.sphta.org.pt/pt/base8_detail/24/89

SPELLMAN, Craig W. - Pathophysiology of Type 2 Diabetes: Targeting Islet Cell Dysfunction. **The Journal of the American Osteopathic Association**. ISSN 20935978. 110:3 (2010) S2–S7.

TAN, Sin Yee *et al.* - Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**. ISSN 18714021. 13:1 (2019) 364–372.

TAY, Jeannie *et al.* - Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: a randomized trial. **The American Journal of Clinical Nutrition**. ISSN 0002-9165. 102:4 (2015) 780–790.

THE INTERACT CONSORTIUM - Design and cohort description of the InterAct Project: an examination of the interaction of genetic and lifestyle factors on the incidence of type 2 diabetes in the EPIC Study. **Diabetologia**. ISSN 0012-186X. 54:9 (2011) 2272–2282.

- THELAN, Lynne A. *et al.* - **Enfermagem em Cuidados Intensivos - Diagnóstico e intervenção**. 5ªed Loures : Lusodidacta, 2008. ISBN 9789898075086.
- THYGESEN, Kristian *et al.* - Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). **Circulation**. ISSN 0009-7322. 138:20 (2018) e618–e651.
- TUN, Nyo Nyo *et al.* - Diabetes mellitus and stroke: A clinical update. **World Journal of Diabetes**. ISSN 1948-9358. 8:6 (2017) 235–248.
- UCHASOVA, Evgenya *et al.* - Insulin resistance and inflammation markers in myocardial infarction. **Journal of Inflammation Research**. ISSN 1178-7031. 6:1 (2013) 83–90.
- UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP - Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). **The Lancet**. 352 (1998) 837–853.
- VOLACO, Alexei - Alcohol Consumption and its Relationship to Diabetes Mellitus: Friend or Foe? **Endocrinology & Metabolism International Journal**. ISSN 24730815. 6:1 (2018) 32–35.
- VOS, Theo *et al.* - Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet**. ISSN 01406736. 390:10100 (2017) 1211–1259.
- WALLACE, T. M.; LEVY, J. C.; MATTHEWS, D. R. - Use and Abuse of HOMA Modeling. **Diabetes Care**. ISSN 0149-5992. 27:6 (2004) 1487–1495.
- WANG, Mei-Tzu *et al.* - The impact of DPP-4 inhibitors on long-term survival among diabetic patients after first acute myocardial infarction. **Cardiovascular Diabetology**. ISSN 1475-2840. 16:89 (2017) 1–11.
- WAY, Kimberley L. *et al.* - The Effect of Regular Exercise on Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Diabetes & Metabolism Journal**. ISSN 2233-6079. 40:4 (2016) 253–271.
- WEBSTER, Angela C. *et al.* - Chronic Kidney Disease. **The Lancet**. ISSN 01406736. 389:10075 (2017) 1238–1252.
- WILLI, Carole *et al.* - Active Smoking and the Risk of Type 2 Diabetes. **JAMA**. ISSN 0098-7484. 298:22 (2007) 2654–2664.

WILLIAMS, Bryan *et al.* - 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. **European Heart Journal**. ISSN 0195-668X. 39:33 (2018) 3021–3104.

WILLIAMS, Ellen P. *et al.* - Overweight and Obesity: Prevalence, Consequences, and Causes of a Growing Public Health Problem. **Current Obesity Reports**. ISSN 2162-4968. 4:3 (2015) 363–370.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated Report of a WHO Consultation**. [Consult. 3 Jan. 2020] Disponível em https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304267/pdf/Bookshelf_NBK304267.pdf

WORLD HEALTH ORGANIZATION - Physical activity strategy for the WHO European Region 2016-2025. (2015) 1–32.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Cardiovascular Diseases (CVDs)**. [Consult. 3 Jan. 2020]. Disponível em [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))

WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Obesity and overweight**. [Consult. 18 dez. 2019]. Disponível em <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Plano de Ação Global para a Atividade Física 2018-2030** - Versão síntese. (2018b) 1–8.

WRIGHT, Suzanne M.; ARONNE, Louis J. - Causes of obesity. **Abdominal Radiology**. ISSN 2366-004X. 37:5 (2012) 730–732.

YARIBEYGI, Habib *et al.* - Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. **Journal of Cellular Physiology**. ISSN 0021-9541. 234:6 (2019) 8152–8161.

YE, Jianping - Mechanisms of insulin resistance in obesity. **Frontiers of Medicine**. ISSN 2095-0217. 7:1 (2013) 14–24.

YU, Oriana *et al.* - Sulfonylureas as Initial Treatment for Type 2 Diabetes and the Risk of Severe Hypoglycemia. **The American Journal of Medicine**. ISSN 00029343. 131:3 (2018) 317.e11–317.e22.

ZAHARIA, Oana P. *et al.* - Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**. ISSN 22138587. 7:9 (2019) 684–694.

ZHENG, Yan; LEY, Sylvia H.; HU, Frank B. - Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. **Nature Reviews Endocrinology**. ISSN 1759-5029. 14:2 (2018) 88–98.

ZHOU, Bin *et al.* - Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. **The Lancet**. ISSN 01406736. 387:10027 (2016) 1513–1530.

ZHU, Ping *et al.* - Cigarette Smoking, Diabetes, and Diabetes Complications: Call for Urgent Action. **Current Diabetes Reports**. ISSN 1534-4827. 17:78 (2017) 1–10.

ZHU, Ping; LIU, Xinliang; MAO, Xiaoming - Thyroid-Stimulating Hormone Levels Are Positively Associated with Insulin Resistance. **Medical Science Monitor**. ISSN 1643-3750. 24 (2018) 342–347.

ZIEGLER, Dan *et al.* - Prevalence and risk factors of neuropathic pain in survivors of myocardial infarction with pre-diabetes and diabetes. The KORA Myocardial Infarction Registry. **European Journal of Pain**. ISSN 10903801. 13:6 (2009) 582–587.

ZIELI, Marcin *et al.* - Expression and purification of recombinant human insulin from *E. coli* 20 strain. **Protein Expression and Purification**. 157 (2019) 63–69.

ZONI-BERISSO, Massimo; DOMENICUCCI, Stefano - Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. **Clinical Epidemiology**. 6 (2014) 213–220.

ZOU, Xiantong *et al.* - Novel subgroups of patients with adult-onset diabetes in Chinese and US populations. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**. ISSN 22138587. 7:1 (2019) 9–11.

Anexos

Anexo A – Parecer Favorável da Comissão de Ética para a Saúde do CHUC



SNS SERVIÇO NACIONAL
DE SAÚDE



Comissão de Ética para a Saúde

Visto/ À U.I.D.
para difusão

Exmo. Senhor
Dr. Francisco Parente
Digmº Diretor Clínico do CHUC

Dr. Francisco Parente
Diretor Clínico
C.H.U.C. - EPE

SUA REFERÊNCIA	SUA COMUNICAÇÃO DE	NOSSA REFERÊNCIA	DATA
		N.º 230/CES Proc. N.º CHUC-084-19	01-10-2019

ASSUNTO:

Estudo Observacional: **"Novos subgrupos de diabetes mellitus tipo 2 na população portuguesa e sua associação com fatores de risco e sociodemográficos: uma análise cluster baseada em dados de cinco variáveis"**.

Entrada na CES: 06-08-2019

Investigador/a/es: Cláudio Alexandre Costa dos Santos, aluno do Mestrado em Biotecnologia Farmacêutica da FFUC

Serviço de Realização: Cardiologia A -Unidade de Investigação Clínica em Cardiologia do CHUC

Cumprir informar Vossa Ex.^a que a CES - Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, reunida em 26 de setembro de 2019, considerou que se encontram respeitados os requisitos éticos adequados à realização do estudo pelo que emitiu parecer favorável ao seu desenvolvimento no CHUC.

Mais se informa que a CES do CHUC deverá ser semestralmente atualizada em relação ao desenvolvimento dos estudos favoravelmente analisados e informada da data da conclusão dos mesmos, com envio de relatório final.

Com os melhores cumprimentos,

A Comissão de Ética para a Saúde do CHUC, E.P.E.

Prof. Doutor João Pedroso de Lima
Presidente

CES do CHUC: Prof. Doutor João Pedroso de Lima, Prof. Doutora Margarida Silvestre, Enfº Adélio Tinoco Mendes, Dra. Cláudia Santos, Dra. Isabel Ventura, Dr. José António Feio, Rev. Pe. Miguel Ferreira, Sj, Dr. Pedro Lopes, Dra. Teresa Monteiro

Anexo B – Parecer Favorável do Conselho de Administração do CHUC



SNS SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE



UNIDADE DE INOVAÇÃO E DESENVOLVIMENTO

15.27

CA
R
15/10/2019

Exmo Senhor
Prof. Doutor Fernando Regateiro
Presidente do Conselho de Administração
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE

SUA REFERÊNCIA	SUA COMUNICAÇÃO DE	NOSSA REFERÊNCIA	DATA
		CHUC-084-19	07-10-2019

ASSUNTO: Aprovação do Projecto de Investigação CHUC-084-19

A pedido de **Cláudio Alexandre Costa dos Santos**, recebeu esta Unidade um pedido de autorização de um Projecto de Investigação sobre **"Novos subgrupos de diabetes mellitus tipo 2 na população Portuguesa e sua associação com factores de risco e sociodemográficos: uma análise cluster baseada em dados de cinco variáveis"** ao qual não se aplicam as normas previstas na Lei n.º 21/2014 de 16 de Abril e colheu parecer **favorável** da Comissão de Ética deste Hospital.

Informa-se V. Ex.ª que este projecto não acarreta qualquer encargo financeiro adicional para o CHUC.

Solicita-se assim a autorização do Conselho de Administração para este Projecto.

C.H.U.C. EPE - Conselho de Administração

Autorizado
17/10/2019

<i>R</i>	Presidente do Conselho de Administração
<i>LR</i>	Presidente do Conselho de Administração
<i>ManuM</i>	Presidente do Conselho de Administração
<i>✓</i>	Presidente do Conselho de Administração
<i>ACS</i>	Presidente do Conselho de Administração

Com os mais respeitosos cumprimentos,

PI'A Coordenadora da Unidade de Inovação e Desenvolvimento

Saraiva

(Prof. Doutor José Saraiva da Cunha)

C.H.U.C. - EPE	
CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO	
Reg. N.º	<i>6272</i> <i>RS</i>
Origem	
Data	<i>16/10/2019</i>

Anexo C – CILE



TÍTULO DO PROJECTO DE INVESTIGAÇÃO: Novos grupos de Diabetes Mellitus tipo 2 na população portuguesa: análise baseada em seis variáveis

INVESTIGADOR: Cláudio Alexandre Costa dos Santos

NOME DO DOENTE: _____

1. INFORMAÇÃO GERAL E OBJECTIVOS DO ESTUDO

Este estudo irá decorrer na Unidade de Investigação Clínica em Cardiologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra com o objetivo de subdividir os indivíduos que apresentem Diabetes Mellitus tipo 2, seguidos em consulta de ensaio clínico na Unidade de Investigação Clínica em Cardiologia, em novos grupos, de forma a fornecer uma ferramenta poderosa que auxilie na individualização dos tratamentos e na identificação de indivíduos com maior risco de complicações no momento do diagnóstico.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e pelo Conselho de Administração do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra de modo a garantir a proteção dos direitos, segurança e bem-estar de todos os doentes incluídos e garantir prova pública dessa proteção.

2. PROCEDIMENTO DO ESTUDO

Este estudo consiste na recolha de dados do processo clínico do doente:

Procedimento nº1: Recolha de dados do processo clínico, nomeadamente:

- Dados sociodemográficos: idade, género, estado civil, situação laboral e área de residência;
- Dados sobre o perfil clínico: peso, altura, idade aquando do diagnóstico de DMT2 em doentes diabéticos;
- Dados sobre histórico de eventos cardiovasculares, nomeadamente: AVC, EAM, IC, HTA, FA, angina e dislipidémia;
- Dados sobre complicações microvasculares associadas à DMT2: NRD, RD, NFD, IRC e PD
- Dados sobre o tratamento farmacológico atual, nomeadamente: metformina, sulfonilureias, tiazolidinedionas, inibidores da α -glucosidase, inibidores da DPP-4, análogos da GLP-1, inibidores da SGLT2, IH e AI;
- Parâmetros analíticos de rotina obtidos em consulta de ensaio clínico: HbA1c, glicemia de jejum e insulina;
- Dados sobre os níveis de atividade física, hábitos tabágicos e etílicos;

3.RISCOS E POTENCIAIS INCOVENIENTES PARA O DOENTE

Não apresenta inconvenientes

4.POTENCIAIS BENEFÍCIOS

Ajudará a fornecer uma ferramenta poderosa no auxílio da individualização dos tratamentos e na identificação de indivíduos com maior risco de complicações no momento do diagnóstico da Diabetes Mellitus tipo 2.

5.PARTICIPAÇÃO/ABANDONO VOLUNTÁRIO

É inteiramente livre de aceitar ou recusar participar neste estudo. Pode retirar o seu consentimento em qualquer altura sem qualquer consequência para si, sem precisar de explicar as razões, sem qualquer penalidade ou perda de benefícios e sem comprometer a sua relação com o Investigador que lhe propõe a participação neste estudo.

6.CONFIDENCIALIDADE

Os seus registos manter-se-ão confidenciais e anonimizados de acordo com os regulamentos e leis aplicáveis. Se os resultados deste estudo forem publicados a sua identidade manter-se-á confidencial. A Comissão de Ética responsável pelo estudo pode solicitar o acesso aos seus registos clínicos para assegurar-se que o estudo está a ser realizado de acordo com o protocolo. Por este motivo não pode ser garantida confidencialidade absoluta.

7.COMPENSAÇÃO

Este estudo é da iniciativa do Investigador e, por isso, se solicita a sua participação sem uma compensação financeira para a sua execução, tal como também acontece com os investigadores e o Centro de Estudo. Não haverá, por outro lado, qualquer custo para o participante pela sua participação neste estudo.

8.CONTACTOS

Se tiver questões sobre este estudo deve contactar:

Cláudio Alexandre Costa dos Santos /

Telemóvel: / e-mail: claudiosantos.prof11@gmail.com

CONSENTIMENTO INFORMADO

De acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial e suas atualizações:

Declaro ter lido este formulário e aceito de forma voluntária participar neste estudo intitulado *Novos grupos de Diabetes Mellitus tipo 2 na população portuguesa: análise baseada em seis variáveis*.

1. Fui devidamente informado(a) da natureza, objetivos, riscos, duração provável do estudo, bem como do que é esperado da minha parte.
2. Tive a oportunidade de fazer perguntas sobre o estudo e percebi as respostas e as informações que me foram dadas. A qualquer momento posso fazer mais perguntas ao Investigador responsável do estudo (Doutor Cláudio Alexandre Costa dos Santos). O Investigador responsável dará toda a informação importante que surja durante o estudo que possa alterar a minha vontade de continuar a participar.
3. Aceito que utilizem a informação relativa à minha história clínica e farmacoterapêutica no estrito respeito do segredo médico e anonimato. Os meus dados serão mantidos estritamente confidenciais. Autorizo a consulta dos meus dados apenas por pessoas designadas pelo promotor e por representantes das autoridades reguladoras.
4. Aceito seguir todas as instruções que me forem dadas durante o estudo, colaborando com o Investigador.
5. Autorizo o uso dos resultados do estudo para fins exclusivamente científicos.
6. Aceito que os dados gerados durante o estudo sejam informatizados pelo promotor ou outrem por si designado, podendo eu exercer o meu direito de retificação e/ou oposição.
7. Tenho conhecimento que sou livre de desistir do estudo a qualquer momento, sem ter de justificar a minha decisão e sem comprometer a qualidade dos meus cuidados de saúde.

Nome do Participante _____

Assinatura: _____ Data: ____/____/____

Confirmo que expliquei ao participante acima mencionado a natureza, os objetivos e os potenciais riscos do estudo acima mencionado.

Nome do Investigador: _____

Assinatura: _____ Data: ____/____/____