# Associação entre idade ao diagnóstico de diabetes do tipo 2 e o uso de insulina

# *Relationship between age at diagnosis of type 2 diabetes and insulin requirement*

**DANIEL PANAROTTO –** Professor da Disciplina de Fisiologia do Curso de Graduação em Medicina da Universidade de Caxias do Sul – RS, Doutor em Ciências Clínicas – Endocrinologia pela Universidade de Sherbrooke – Canadá.
**ALEX ROQUE RIZZI** – Acadêmico do 10º semestre do Curso de Graduação em Medicina da Universidade de Caxias do Sul.
**CARINA TESSARI** – Acadêmico do 10º semestre do Curso de Graduação em Medicina da Universidade de Caxias do Sul.
**KARINE PAULA BRAMBATTI** – Acadêmico do 10º semestre do Curso de Graduação em Medicina da Universidade de Caxias do Sul.
**MARINA SPADARI ARTICO** – Acadêmico do 10º semestre do Curso de Graduação em Medicina da Universidade de Caxias do Sul.
**ANDREA SEVERA** – Médica Residente de Clínica Médica do Hospital Geral de Caxias do Sul.

Departamento de Ciências Biomédicas – Universidade de Caxias do Sul.

✉ Endereço para correspondência:
**Daniel Panarotto**
Rua Francisco Getúlio Vargas, 1130
Bloco S Sala 514
95070-560 – Caxias do Sul, RS – Brasil
Tel: (54) 218-2100 / Ramal 2738
dpanarot@ucs.br

**RESUMO**

**Objetivos:** Verificar a relação entre a idade ao diagnóstico de DM tipo 2 e a necessidade de uso insulina. Determinar os possíveis papéis do sexo, peso, pressão arterial, lipídios sangüíneos, relação cintura-quadril e circunferência abdominal no uso precoce de insulina em pacientes com DM tipo 2.

**Métodos:** Medimos as variáveis do estudo nos pacientes que compareceram à Clínica de Diabetes do Ambulatório Central da Universidade de Caxias do Sul e naqueles que se apresentaram em duas Ações Comunitárias (forças-tarefas realizadas pela Universidade, cujo objetivo é de oferecer serviços de diferentes profissionais à comunidade) entre setembro de 2002 e agosto de 2003.

**Resultados:** A amostra foi composta de 61,1% de mulheres e 38,9% de homens. Do total, 17,7 % usavam insulina. O tempo decorrido do diagnóstico de diabetes foi maior entre os usuários do que nos não-usuários de insulina (9,6 ± 9,2 *vs* 6,0 ± 6,1 anos; p =0,043). A média de idade ao diagnóstico foi similar entre usuários e não-usuários de insulina (52 ± 16,1 ± 11,4 *vs* 50 ±11,4 anos; p = 0,8)

**Conclusão:** Não houve diferença estatisticamente significativa entre a idade ao diagnóstico de DM tipo 2 e o uso de insulina.

UNITERMOS: DM tipo 2, Idade ao Diagnóstico, Uso de Insulina.

**ABSTRACT**

***Aim:*** *To verify the relationship between age at diagnosis of Type 2 Diabetes and the need of insulin requirement. To determine the possible role of gender, blood pressure, blood lipids, waist to hip ratio, and abdominal circumference on the early onset of insulin use in patients with type 2 diabetes.*

***Methods:*** *We measured the study variables in patients who did attend to the Diabetic Clinic at the Central Ambulatory of the University of Caxias do Sul and in those presented in two Cumunitarian Actions (task-forces carried out by the University which the aim is to offer the services of different professionals to the community) between September 2002 and August 2003.*

***Results:*** *The sample was composed by 61,1% of women and 38,9% of men. From the total sample, 17,7 % of the patients where on insulin use. The time elapsed from the diagnosis of diabetes was greater in the users than in non-users of insulin (9,6 ± 9,2* vs *6,0 ± 6,1 years; p =0,043). The mean age at diagnosis was similar between users and non users of insulin (52 ± 16,1 ± 11,4* vs *50 ± 11,4 years; p = 0,8).*

***Conclusion:*** *There was not statistically significant difference between the age of diagnosis of type 2 diabetes and the use of insulin.*

KEY WORDS: *Type 2 DM, Age at Diagnosis, Insulin Use.*

## INTRODUÇÃO

O DM tipo 2 é considerado atualmente uma pandemia (1). Estima-se que 5% da população apresente diabetes e que para cada paciente diabético diagnosticado haja um que não sabe apresentar a doença, o que elevaria a prevalência real para 10% (2).

No Brasil, a prevalência de DM tipo 2 é comparada a de países desenvolvidos. Há uma semelhança entre homens (7,5%) e mulheres (7,6%), e é evidente um aumento na prevalência de 2,7% em grupos de paciente de 30-39 anos para 17,4% no grupo de pacientes de 60-69 anos de idade. O tratamento mais comumente utilizado são os hipoglicemiantes orais (40,7%). A insulina é utilizada por 7,9% dos pacientes com DM tipo 2 (3).

Os pacientes com DM tipo 2 conservam alguma capacidade de secreção endógena da insulina. Entretanto, os níveis do hormônio, mesmo estando freqüentemente elevados, não são capazes de sobrepujar a resistência à insulina concomitante, o que resulta em hiperglicemia (4).

Tipicamente, o DM tipo 2 surge depois dos quarenta anos de idade, possui alta taxa de penetrância genética não relacionada ao HLA e está associada com a obesidade. A maioria dos pacientes são tratados com dieta, exercícios e medicações orais, mas aqueles que permanecem com valores de hemoglobina glicada maior de 1% acima do limite superior do método

devem iniciar insulina para compensação da doença (5,6).

Em efeito, alguns estudos demonstram que a diminuição da secreção de insulina de certos pacientes com DM tipo 2 é a anormalidade fisiopatológica principal (7,8). Por exemplo, um estudo realizado em pacientes DM tipo 2 não obesos revela que mutações do gene que codifica para sintaxina-1 (uma proteína tipo receptor SNAP implicada na secreção de insulina) podem levar à exaustão precoce das células beta (7). Como conseqüência, estes pacientes necessitariam de introdução iminente de insulina para compensar o quadro de DM.

Além disso, um estudo realizado em pacientes caucasianos demonstrou que uma possível destruição autoimune de células beta de pacientes DM tipo 2 (9). A reação estaria associada com a presença de anticorpos anti-CD-38 e anti-GAD. Sabe-se que a presença destes anticorpos está associada com o uso subseqüente de insulina nos pacientes com DM tipo 2 (10). Porém, neste estudo, não foi detectada associação entre a presença destes anticorpos e idade ao diagnóstico de DM tipo 2 (9).

Outro estudo, realizado entre os índios Pima, mostrou que indivíduos cujas mães desenvolveram diabetes antes dos 35 anos têm uma secreção de insulina diminuída a uma carga glicêmica aguda. Estes resultados sugerem que pessoas com desenvolvimento precoce de DM tipo 2 apresentam prole com anormalidades de secreção de insulina. Teoricamente, estes indivíduos, ao tornarem-se diabéticos, teriam maior probabilidade de vir a necessitar de insulina precocemente (11).

Estes estudos mostram que a entidade clínica normalmente designada como DM tipo 2 é, na verdade, uma doença heterogênea. Alguns destes pacientes parecem ter como anormalidade fisiopatológica fundamental uma diminuição da secreção de insulina.

Independente do mecanismo que leva a este fenômeno, a característica comum entre estes pacientes é a necessidade de uso de insulina em um momento precoce da evolução do DM tipo 2. Portanto, faz sentido acreditar que pacientes que desenvolvessem DM tipo 2 em uma menor idade tivessem maior probabilidade de usarem insulina. A pronta identificação destes indivíduos torna-se importante já que a instituição do tratamento mais apropriado evitaria que permanecessem longos períodos em hiperglicemia, minimizando assim o risco de complicações crônicas do diabetes (6,12). Para explorar esta hipótese, desenvolvemos um estudo transversal cujo objetivo foi correlacionar a idade ao diagnóstico da DM tipo 2 com o uso de insulina.

## PACIENTES E MÉTODOS

Foram selecionados todos os pacientes com DM tipo 2, com idade superior a trinta anos, que consultaram no ambulatório de diabetes, no Ambulatório Central da Universidade de Caxias do Sul, no período de setembro de 2002 a agosto de 2003. Além destes, também foram selecionados os pacientes que procuraram atendimento na área de Endocrinologia, em ações comunitárias realizadas em dois diferentes bairros de Caxias do Sul, durante o ano de 2003.

As ações comunitárias fazem parte de um projeto interdisciplinar desenvolvido pela Universidade de Caxias do Sul para levar às comunidades dos bairros de Caxias do Sul e dos municípios vizinhos múltiplas ações e serviços nas áreas de medicina, enfermagem, serviço social, biologia, direito, educação física e educação artística. Participam destes eventos alunos e professores ligados às diferentes áreas de conhecimento e cursos, assim como funcionários da instituição, todos de forma voluntária.

Foram excluídos do estudo pacientes incapazes de consentir por motivos psiquiátricos (exceto depressão), por AVC ou por Mal de Parkinson.

Após obter o consentimento esclarecido, os investigadores coletaram uma série de dados através de um protocolo padronizado, tais como idade ao diagnóstico de diabetes, sexo, terapêutica atual, peso, altura, circunferência abdominal, circunferência do quadril e presença de outras patologias concomitantes como hipertensão e dislipidemia.

O programa SPSS® (*SPSS for Windows 11.5*) foi utilizado para as análises. As variáveis categóricas foram apresentadas como proporções. As variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio padrão. Estas foram submetidas ao teste de Kolmogorov-Smirnov com a finalidade de verificação de normalidade. Os dados que foram considerados normalmente distribuídos foram comparados através do teste *t de Student*, enquanto que para a comparação dos não normalmente distribuídos foi utilizado o teste U de Mann-Whitney. Foi realizada uma análise de regressão logística tendo como variável dependente o uso de insulina e outras variáveis de relevância como tempo de diagnóstico, idade ao diagnóstico, peso, IMC e relação cintura-quadril como variáveis independentes.

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa, e somente iniciado após a sua aprovação. Os aspectos éticos fundamentais, tais como o princípio de justiça, de voluntariedade e de beneficiência, foram respeitados no presente estudo.

## RESULTADOS

Foram avaliados 90 pacientes com DM tipo 2, 55 (61,1%) mulheres e 35 (38,9%) homens. Destes, 39 (43,3%) não usavam antidiabéticos orais, 40 (44,4%) faziam uso de um e 11 (12,2%) usavam combinação de dois medicamentos.

Dezesseis (17,7%) voluntários usavam insulina. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os usuários e não-usuários de insulina quanto à idade, idade ao diagnóstico, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, circunferência abdominal e relação cintura-

quadril (Tabela 1). A duração do DM foi maior nos usuários de insulina (9,6 ± 9,2 *vs* 6,0 ± 6,1 anos; p =0,043) (Tabela 1). Os pacientes que usavam insulina apresentaram peso corporal menor do que os que não usavam (Tabela 1).

Para avaliar a inter-relação entre as diversas variáveis do estudo, construímos um modelo de regressão logística com o uso de insulina como variável dependente e a idade ao diagnóstico de DM, a duração do DM, o IMC e o ICQ como variáveis independentes. Neste modelo, apenas a duração do DM foi determinante do uso de insulina (p = 0,02).

Também realizamos uma análise destinada a verificar se os pacientes com diagnóstico de DM tipo 2 antes dos 45 anos apresentavam características distintas dos diabéticos diagnosticados após aquela idade. Observamos que os pacientes com diagnóstico antes dos 45 anos eram mais obesos (32,4 ± 7,0 *vs* 29,66 ± 4,2; p = 0,04). Este mesmo grupo apresentou uma tendência a ter maior circunferência abdominal (107,5 ± 17,2 *vs* 101,75 ±9,6; p = 0,10). Outras variáveis não se mostraram diferentes entre os dois grupos.

## DISCUSSÃO

Este trabalho teve o objetivo de verificar se idade ao diagnóstico do DM tipo 2 predispunha ao uso de insulina.

Nossa amostra foi retirada de duas populações. A primeira composta de pacientes que consultam regularmente no ambulatório de diabetes da Universidade de Caxias do Sul. A segunda proveniente de pacientes que compareceram a duas ações comunitárias patrocinadas pela mesma Universidade. Quanto à distribuição por sexo, a maioria dos pacientes da nossa amostra foi do sexo feminino. Acreditamos que esta diferença seja atribuída ao fato de que as mulheres costumam buscar atenção médica com maior freqüência que homens já que outros estudos, incluindo um estudo nacional, mostraram que a prevalência de diabetes é semelhante em homens e mulheres (3,13).

Encontramos uma prevalência de uso de insulina em nossa amostra de 17,7%, a qual foi superior à média nacional de 8% (3). Acreditamos que esta diferença seja atribuída ao fato de que nossos pacientes, em sua maioria, são atendidos em um ambulatório terciário, composto por uma equipe interdisciplinar, que tem como objetivo atingir as metas ideais de controle glicêmico (hemoglobina glicada < 7%). Para que estes objetivos sejam atingidos, faz-se necessário um tratamento mais agressivo, o que inclui o uso mais freqüente de insulina.

Nosso estudo não foi capaz de demonstrar diferença estatisticamente significativa na idade ao diagnóstico do DM entre usuários e não-usuários de insulina. Nossa hipótese pressupunha que indivíduos com desenvolvimento de diabetes em idades menos avançadas teriam, com maior freqüência, uma deficiência de produção de insulina, possivelmente por uma agressão autoimune das células beta. Dados provenientes da coorte do *United Kingdon Prospective Diabetes Study* (UKPDS) de fato sugerem que pacientes diagnosticados como com DM tipo 2 mas que apresentam anticorpos anti-ilhotas e anti-GAD têm maior chance de virem a necessitar de insulina no seguimento (10).

Outro estudo também mostrou que a idade ao diagnóstico do diabetes não foi diferente em pacientes que apresentavam uma alteração autoimune, o que levaria à diminuição de secreção de insulina pelas células beta (9). Este estudo sugere que não há relação entre a idade ao diagnóstico do DM tipo 2 e características biológicas que predispõe à deficiência de secreção de insulina pelas células beta e, conseqüentemente, ao uso de insulina.

Por outro lado, alguns estudos sugerem que pacientes jovens com DM tipo 2 apresentam obesidade e resistência à insulina como principal anormalidade metabólica. Como exemplo, um estudo realizado nos Estados Unidos, onde a população é mais obesa que no Brasil, mostrou que pacientes com diagnóstico de DM tipo 2 antes dos 45 anos apresentam algumas característi-

**Tabela 1** – Comparação das variáveis do estudo entre usuários e não-usuários de insulina

| | Total Média (± DP) | Insulina Média (± DP) | Não-Insulina Média (± DP) | p |
|---|---|---|---|---|
| Número de Voluntários | 90 | 16 | 74 | |
| Idade (anos) | 57,5 ± (11,9) | 61,8 ± (14,2) | 56,5 ± (11,2) | 0,15 |
| Duração do diabetes (anos) | 6,7 ± (6,9) | 9,6 ± (9,2) | 6,0 ± (73,9) | 0,043 |
| Idade ao diagnóstico (anos) | 50,8 ± (12,3) | 52,1 ± (16,1) | 50,5 ± (11,4) | 0,84 |
| Pressão arterial sistólica (mmHg) | 144,0 ± (22,3) | 155,0 ± (12,9) | 143,0 ± (22,9) | 0,19 |
| Pressão arterial diastólica (mmHg) | 88,4 ± (13,4) | 90,0 ± (14,1) | 88,2 ± (13,5) | 0,95 |
| Colesterol Total (mg/dL) | 197,7 ± (49,9) | 172,0 ± (61,7) | 200,4 ± (48,5) | 0,72 |
| Colesterol HDL (mg/dL) | 44,2 ± (11,4) | 40,6 ± (7,6) | 44,74 ± (11,8) | 0,72 |
| Colesterol LDL (mg/dL) | 125,0 ± (46,0) | 85,5 ± (46,0) | 129,3 ± (45,1) | 0,31 |
| Peso (Kg) | 78,4 ± (14,7) | 70,9 ± (9,3) | 80,1 ± (15,2) | 0,03 |
| Circunferência Abdominal (cm) | 103,6 ± (12,8) | 101,8 ± (9,2) | 104,0 ± (13,2) | 0,84 |
| Índice de Massa Corporal (Kg/m²) | 30,5 ± (5,4) | 29,1 ± (4,7) | 30,9 ± (5,5) | 0,23 |
| Relação cintura quadril | 0,99 ± (0,83) | 0,99 ± (0,72) | 0,99 ± (0,86) | 0,72 |

cas distintas, quando comparados com diabéticos diagnosticados após aquela idade (14). Mais especificamente, apresentam maior IMC, pressão diastólica e colesterol total, assim como menor colesterol HDL que seus pares diagnosticados após os 45 anos.

A fim de explorar as características de nossos pacientes com diagnóstico de DM tipo 2 em idade precoce, realizamos uma análise semelhante, dividindo-os entre aqueles com idade ao diagnóstico de DM tipo 2 antes ou depois dos 45 anos. Percebemos que os indivíduos com diagnóstico antes dos 45 anos apresentavam maior IMC e tendência a maior circunferência abdominal que os indivíduos cujo diagnóstico se deu em idade mais avançada, sugerindo que a anormalidade fisiopatológica preponderante nestes pacientes é a resistência à insulina. Estes achados podem explicar porque não encontramos uma correlação entre idade ao diagnóstico e uso de insulina na nossa amostra.

A presença de resistência à insulina em indivíduos cada vez mais jovens está relacionada com o aumento da prevalência de obesidade infantil. De fato, a prevalência de obesidade infantil vem crescendo em todo o mundo, inclusive no Brasil (15). Em nossa região, realizamos um estudo recente (16), no qual observamos que a prevalência de obesidade infantil é de 7,5% (21,7% quando considerado sobrepeso e obesidade conjuntamente), confirmando dados de outros estudos nacionais (15).

Por outro lado, não podemos descartar a possibilidade de que exista de fato uma diferença na idade ao diagnóstico entre os usuários e não-usuários de insulina, mas que esta não tenha sido detectada pelo nosso estudo, devido a uma amostra insuficiente.

Devemos considerar que a coleta da idade ao diagnóstico de diabetes fornecida pelo paciente pode não ter sido fidedigna, já que estima-se que o diabetes esteja presente de 9 a 12 anos antes do diagnóstico clínico (17). No entanto, a diferença entre o início real do DM e o diagnóstico deveria, teoricamente, ser menor em usuários de insulina, pois estes apresentariam falência de células beta mais precoce e portanto sintomatologia antes dos não-usuários. Desta forma não acreditamos que este possível viés possa ter contribuído para os resultados do nosso estudo.

É sabido que pacientes com resistência à insulina apresentam uma hiperinsulinemia compensatória. No entanto, quando a produção de insulina é insuficiente para sobrepujar a resistência à insulina subjacente há piora progressiva das concentrações plasmáticas de glicose, momento no qual a doença passa a chamar-se diabetes melito (4). Também é conhecido, através de dados do UKPDS, que a hemoglobina glicada dos pacientes com DM tipo 2 tende a aumentar progressivamente, independentemente do tipo de tratamento utilizado (5). Dentro desta evolução natural da doença, espera-se que alguns pacientes necessitem de insulina.

Neste sentido, poderíamos esperar que quanto maior o tempo decorrido desde o diagnóstico de diabetes maior a probabilidade de uso de insulina. Por isso, a duração do DM é uma variável de confusão importante neste estudo. De acordo com este raciocínio, encontramos uma diferença estatisticamente significativa na duração do DM entre usuários e não-usuários de insulina. Porém, a idade ao diagnóstico de DM tipo 2 não foi associada com o uso de insulina mesmo quando outras variáveis, incluindo a duração do diabetes, o IMC e o ICQ, foram consideradas em um modelo de regressão logística.

Usuários de insulina apresentaram peso corporal menor que os não-usuários. O uso de insulina traduz uma hipoinsulinemia acentuada devido à falência das células beta, o que provoca maior lipólise, explicando o menor peso nestes pacientes (18).

Em conclusão nosso estudo mostrou que pacientes usuários de insulina não apresentam idade ao diagnóstico diferente dos não-usuários. Outros estudos, com delineamento prospectivo, são necessários para identificar fatores predisponentes para o uso de insulina em pacientes com DM tipo 2.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. KING H, AUBERT RE, HERMAN WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care 1998; 21:1414-31.
2. ALBERTI KGMM, ZIMMET PZ. For the WHO consultation: Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. Diabetic Medicine 1998; 15:539-553.
3. MALERBI DA, FRANCO LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. Diabetes Care 1992; 15:1509-16.
4. DEFRONZO RA. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. Diabetes 1988; 37:667-687.
5. UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) 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). Lancet 1998; 352:837-53.
6. TANENBERG RJ. Transitioning pharmacologic therapy from oral agents to insulin for type 2 diabetes. Curr Med Res Opin 2004; 20:541-53.
7. NAGAMATSU S, NAKAMICHI Y, YAMAMURA C, et al. Decreased expression of t-SNARE, syntaxin 1, and SNAP-25 in pancreatic beta-cells is involved in impaired insulin secretion from diabetic GK rat islets: restoration of decreased t-SNARE proteins improves impaired insulin secretion. Diabetes 1999; 48:2367-73.
8. TSUNODA K, SANKE T, NAKAGAWA T, FURUTA H, NANJO K. Single nucleotide polymorphism (D68D, T to C) in the syntaxin 1A gene correlates to age at onset and insulin requirement in Type II diabetic patients. Diabetologia 2001; 44:2092-7.
9. PUPILLI C, GIANNINI S, MARCHETTI P, et al. Autoantibodies to CD38 (ADP-ribosyl cyclase/cyclic ADP-ribose hydrolase) in Caucasian patients with diabetes: effects on insulin release from human islets. Diabetes 1999; 48:2309-15.
10. TURNER R, STRATTON I, HORTON V, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid de-

carboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. Lancet 1997; 350:1288-93.
11. GAUTIER JF, WILSON C, WEYER C, et al. Low acute insulin secretory responses in adult offspring of people with early onset type 2 diabetes. Diabetes 2001; 50:1828-33.
12. HASSAN Y, GUPTA G, HASSAN S. Insulin combination therapy in type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 2004; 140:666.
13. GALE EA, GILLESPIE KM. Diabetes and gender. Diabetologia 2001; 44:3-15.
14. HILLIER TA, PEDULA KL. Characteristics of an adult population with newly diagnosed type 2 diabetes: the relation of obesity and age of onset. Diabetes Care 2001; 24:1522-7.
15. OLIVEIRA CL, FISBERG M. Obesidade na infância e adolescência: uma verdadeira epidemia. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia 2003; 47:107-108.
16. MACEDO CLD, PANAROTTO D, FILIPPINI LZ, et al. Prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes da rede pública escolar de Caxias do Sul, 26º Congresso Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia, Florianópolis – SC, 2004. Vol. 48.
17. HARRIS MI, KLEIN R, WELBORN TA, KNUIMAN MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. Diabetes Care 1992; 15:815-9.
18. HEILBRONN LK RJ, JANDEROVA L, ALBU JB, KELLEY DE, RAVUSSIN E, SMITH SR. Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:1844-8.