

HIPOGLICEMIA EM DOENTES DIABÉTICOS IDOSOS: EXPERIÊNCIA DE UMA UNIDADE DE DIABETES

HYPOGLYCEMIA IN ELDERLY DIABETIC PATIENTS: EXPERIENCE IN A DIABETES UNIT

Inês Romero¹; Raquel Sousa¹; Inês Ferraz de Oliveira¹; Ana Bárbara Pedro¹; Joana Urzal¹

RESUMO

Introdução: Assiste-se atualmente a uma evolução paralela do envelhecimento da população e da prevalência crescente de Diabetes Mellitus. Os indivíduos idosos estão particularmente susceptíveis à ocorrência de episódios de hipoglicemia, responsáveis por uma morbimortalidade significativa nesta população. Os objetivos do estudo foram a avaliação da incidência de doentes diabéticos com episódios de hipoglicemia na população de idosos seguidos na Unidade Integrada de Diabetes (UID) do HFF e caracterizar, comparativamente, a população de idosos com e sem episódios de hipoglicemia.

Materiais e métodos: Estudo observacional, longitudinal, retrospectivo, descritivo, consistindo na análise de variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais constantes em processo clínico informático Soarian®, num período de um ano, procedendo-se a análise estatística dos mesmos.

Resultados: Em 2013 mais de metade dos doentes seguidos na UID eram idosos, tendo-se verificado episódios de hipoglicemia em 22,6%. A maioria dos doentes com episódios de hipoglicemia (CH) tratava-se de doentes com mais de 75 anos e tinha um tempo de evolução de doença superior a 5 anos, com uma média de tempo de evolução de 17,5 anos. A presença de complicações microvasculares foi objetivada em mais de metade destes doentes (51,2%) sendo que 47,8% apresentavam complicações macrovasculares. A HbA1C média era de 7,8%, tendo apresentado, ao longo do ano, uma descida média de 0,6%. A maioria (71,7%) dos doentes CH estava medicado com insulina, mais de metade destes (54,3%) medicados com insulina com pico de ação, tratando-se de proporções significativamente superiores às objetivadas nos doentes sem episódios de hipoglicemia (SH). Relativamente ao uso de antidiabéticos orais, 26,1% estavam medicados com sulfonilureias.

Conclusão: Este estudo vem reiterar a necessidade de individualização e adequação de objetivos de cuidados na população idosa e com mais comorbidades, assumindo alvos glicémicos mais permissivos e esquemas terapêuticos com menor risco associado de hipoglicemia.

Palavras-chave: Diabetes mellitus; Idoso; Hipoglicemia; Insulina

ABSTRACT

Introduction: Currently there is a simultaneous population ageing and increasing prevalence of diabetes mellitus (DM). Elderly individuals are especially prone to episodes of hypoglycaemia, which are responsible for significant morbidity and mortality in this population. The main objective of the study was to evaluate the incidence hypoglycaemia in the elderly population followed as outpatients in the Hospital Fernando da Fonseca Diabetes Unit (UID). The secondary objective was to perform a comparative analysis between the population of elderly patients with episodes hypoglycaemia and without episodes of hypoglycaemia.

Materials and methods: Observational, longitudinal, retrospective, descriptive study during the period of one year. The demographic, clinical and laboratory data was collected from the electronic medical records in Soarian® software and then statistically analysed.

Results: In 2013, more than half of the patients followed in the UID were elderly and 22,6% of them experienced hypoglycaemia. Most patients with hypoglycaemia were "late elderly" and had the diagnosis of DM for more than 5 years, with mean disease duration of 17.5 years. Microvascular complications were observed in more than half of these patients (51.2%), and 47.8% had macrovascular complications. The mean HbA1C at the beginning of study period was 7.8% and, during the year, there was an average decrease of 0.6%. The majority (71.7%) of the patients with episodes of hypoglycaemia were under insulin therapy and most of them (54.3%) were being treated with any type of insulin with a peak of action. These data concerning insulin therapy were significantly higher than in the group of patients not experiencing hypoglycaemia episodes. Regarding the use of oral antidiabetics, 26.1% were medicated with sulphonylureas.

Conclusion: This study reinforces the need for individualization and patient centered approach on the treatment goals of the elderly population. Especially the ones with more comorbidities should have more permissive glycemic targets and conservative therapeutic regimens in order to lower the risk of hypoglycaemia.

Keywords: Diabetes mellitus; Aged; Hypoglycemia; Insulin

INTRODUÇÃO

De acordo com a OMS, a Diabetes mellitus (DM) é uma doença crónica que se define por um estado de hiperglicemia resultante da incapacidade do organismo de produzir insulina ou de a utilizar eficazmente. A hiperglicemia, ao longo

¹Serviço de Medicina 2. Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE. Amadora, Portugal.

✉ inespsromero@gmail.com

do tempo, resulta em lesões micro e macrovasculares que implicam morbimortalidade significativa.¹ Existem três tipos principais de diabetes: Diabetes tipo 1, tipo 2 e diabetes gestacional. Existem ainda outros tipos menos comuns, como a diabetes secundária a perturbações hormonais (ex.: doença de Cushing) ou doenças pancreáticas e a diabetes monogénica (MODY e diabetes mellitus neonatal).²

Segundo os dados mais recentes da *International Diabetes Federation*, em 2015 existiam 415 milhões de pessoas com Diabetes e prevê-se que em 2040 este número atinja os 642 milhões. Em Portugal, de acordo com o Observatório Nacional da Diabetes, na população entre os 20 e os 79 anos, existe uma prevalência total DM de 13,3%, estimando-se que destes 5,8% não se encontrem diagnosticados.³

Assiste-se paralelamente a um envelhecimento da população, sobretudo nos países mais desenvolvidos, resultante das melhores condições de vida e dos cuidados de saúde prestados, permitindo uma esperança de vida progressivamente maior. Esta realidade aplica-se ao cenário nacional, estimando-se que existam 2.1 milhões de indivíduos com mais de 65 anos e que este valor possa aumentar para 2.8 milhões em 2080. Convencionalmente considera-se um indivíduo como idoso a partir dos 65 anos, e grande idoso a partir dos 75 anos. Face ao aumento da esperança média de vida, alguns estudos sugerem que será adequado alterar esta definição e considerar um indivíduo como idoso apenas a partir dos 75 anos.⁴

Em Portugal, os dados apontam para que exista uma prevalência de DM de 27% na população entre os 60 e os 79 anos, o que corresponde a que mais de um quarto dos indivíduos nesta faixa etária sejam diabéticos.^{5,6}

Embora não existam dados portugueses que permitam estimar a prevalência da diabetes acima dos 79 anos, os dados dos Estados Unidos da América apontam para que a prevalência tenda a estabilizar a partir dos 65 anos.⁷ Daqui se depreende que os doentes nesta faixa etária tanto possam ter uma doença com vários anos de evolução (e complicações associadas) como uma diabetes recém diagnosticada, condicionando dificuldade em criar critérios homogêneos de tratamento para este grupo de indivíduos.⁸ Justifica-se assim a crescente tendência para a individualização e adequação de objetivos de cuidados consoante as características do doente, suas comorbilidades e história de evolução da doença.

Embora existam cada vez mais indivíduos com diabetes tipo 1 com qualidade de vida que lhes permite chegar a uma idade avançada, o foco desta revisão é maioritariamente sobre os doentes com diabetes tipo 2 que é, sem dúvida, o tipo com maior incidência e prevalência nos idosos. Os adultos com idade mais avançada têm um maior risco de desenvolver diabetes tipo 2 devido ao efeito combinado do aumento da resistência à insulina e da diminuição da função dos ilhéus pancreáticos que acontece com o envelhecimento. O aumento da resistência à insulina parece primariamente associado à adiposidade, sarcopenia e inatividade física.⁸

Esta população constitui um desafio complexo à abordagem da doença pelas dificuldades próprias associadas à idade, com alterações neurocognitivas, limitações físicas e pluri-patologia, associadas ainda muitas vezes, na realidade Portuguesa, a condições sócio-económicas precárias. Estas limitações, em doentes sob terapêutica hipoglicemiante, com muitas comorbilidades, frequentemente sujeitos a polifarmácia, e em que a cinética dos fármacos está frequentemente alterada e

é menos previsível, deixa-os particularmente suscetíveis não só à ocorrência de episódios de hipoglicemia, como ao não reconhecimento destes.

A hipoglicemia é definida por uma determinação de glicemia plasmática inferior a 70mg/dL, nível abaixo do qual ocorre ativação da contra-regulação hormonal na maioria dos indivíduos adultos.⁹ Tradicionalmente, é caracterizada pela Tríade de Whipple: sintomas consistentes com hipoglicemia, glicose plasmática baixa e alívio desses sintomas aquando da elevação da glicemia.¹⁰ Nos indivíduos com diabetes, e de forma simplificada, a hipoglicemia pode ser classificada em “assintomática” ou “bioquímica”, e “sintomática” ou “severa”, requerendo a ajuda de terceiros. Os sintomas de hipoglicemia podem ser idiossincráticos mas, em geral, os indivíduos aprendem a reconhecer os seus sintomas. Os sintomas neurogénicos, ou autonómicos, incluem - mas não se limitam - a palpitações, tremor, fome, sudorese. Os sintomas neuroglicopénicos incluem alterações do comportamento, dificuldade em raciocinar ou confusão e as manifestações neuroglicopénicas podem incluir crises convulsivas, coma e mesmo culminar em morte.⁹

Os processos fisiopatológicos que justificam a maior suscetibilidade dos idosos à hipoglicemia resultam da diminuição da resposta dos mecanismos de contrarregulação neuro-hormonal ao excesso de insulina em circulação.¹¹ Esta “falência autonómica” resulta do próprio envelhecimento e é agravada por várias patologias frequentes nos idosos, relacionadas ou não com a diabetes, e pelo eventual uso de fármacos como os bloqueadores beta que inibem a resposta simpática.¹²

A *American Diabetes Association* definiu como fatores de risco para a hipoglicemia alguns aspetos: história prévia de hipoglicemia, uso de fármacos hipoglicemiantes como insulina e secretagogos, longa duração da doença, alimentação errática e a presença de insuficiência renal. Considera-se que estes três últimos estão, na sua maioria, presentes em doentes idosos.⁹

As consequências da hipoglicemia em indivíduos idosos podem ser dramáticas. A hipoglicemia aumenta o risco de eventos cardiovasculares e os eventos agudos de hipoglicemia podem conduzir, como já foi referido, a crises convulsivas, coma e ainda ao prolongamento do intervalo QT, predispondo a arritmias ventriculares potencialmente fatais.¹³ Por outro lado, a morbilidade resultante de episódios recorrentes de hipoglicemia está associada a complicações muitas vezes crónicas e silenciosas que se traduzem em disfunção física e cognitiva significativas, condicionando fragilidade e aumento da mortalidade.¹⁴ Será ainda de salientar nesta população, a relação bidirecional que a hipoglicemia tem com a demência. Estudos prévios mostraram que a DM é um fator de risco para demência ou disfunção cognitiva por vários mecanismos.^{15,16} Em particular, a hipoglicemia, evento comumente associado a um controlo glicémico estrito, encontra-se diretamente ligado a disfunção cognitiva. Assim, não só a hipoglicemia promove o declínio cognitivo, como este se torna um fator de risco para novos episódios de hipoglicemia, face às limitações na gestão terapêutica e correta identificação/tratamento de um eventual episódio de hipoglicemia.

Para além destas implicações na morbilidade e mortalidade dos doentes, a ocorrência de hipoglicemia vai agravar a disfunção dos mecanismos de resposta supracitados e contribuir para a diminuição do reconhecimento de novos episódios, fenómeno conhecido como “*hypoglycemia unawareness*”, o que

acaba por resultar numa espiral de declínio global que poderá conduzir precocemente à morte.^{11, 12, 17}

A incidência de episódios de hipoglicemia em idosos com diabetes é difícil de estimar face ao número limitado de estudos clínicos que incluam esta população e à falta de critérios *standard* para o diagnóstico de hipoglicemia. Acresce que muitos dos episódios são assintomáticos, como referido anteriormente, pelo que geralmente não são reportados, tornando ainda mais complexa a sua quantificação.

O objetivo principal do estudo foi a avaliação da incidência de doentes diabéticos com episódios de hipoglicemia na população de idosos seguidos na Unidade Integrada de Diabetes (UID) do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE (HFF) no período de um ano. Os objetivos secundários do estudo foram a identificação de variáveis clínicas, laboratoriais e terapêuticas potencialmente associadas à presença de episódios de hipoglicemia.

MATERIAL E MÉTODOS

Desenho: Estudo observacional, longitudinal, retrospectivo e descritivo.

Local do estudo: Unidade Integrada de Diabetes (UID) no Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE (HFF), Amadora. Portugal.

População: Doentes Diabéticos, com idade igual ou superior a 65 anos, em seguimento na Unidade Integrada de Diabetes do HFF.

Procedimentos: Foram analisados dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais constantes em processo clínico informático Soarian® dos doentes idosos com consultas (médicas e de enfermagem) entre 1 de Janeiro e 31 de Dezembro de 2013 (1 ano).

Variáveis em estudo:

Variáveis demográficas: Género e idade.

Variáveis clínicas:

Registo de hipoglicemia: Foram considerados episódios de hipoglicemia todos os episódios em processo clínico com registo de glicemia capilar inferior a 70 mg/dL, sintomáticos ou assintomáticos. Foram excluídos episódios de hipoglicemia provável mas não documentada por meio de glucómetro ou de hipoglicemia relativa, isto é, sintomas de hipoglicemia e melhoria após ingestão de açúcar sem que se verificasse glicemia inferior a 70 mg/dL.

Características da doença: Tipo de Diabetes Mellitus, tempo de evolução de doença (Diabetes), complicações microvasculares (nefropatia, retinopatia e neuropatia diabéticas) e macrovasculares (doença coronária, doença cerebrovascular e doença arterial periférica).

Características da terapêutica instituída: Terapêutica com antidiabéticos orais, especificando o uso de secretagogos. Terapêutica com insulina, especificando o uso de insulina sem pico de ação (análogos lentos) e com pico de ação (restantes - insulina de ação intermédia, de ação rápida, análogos de ação ultrarrápida e pré-misturas). O plano terapêutico foi avaliado à data da última consulta registada, no intervalo temporal definido.

Variáveis laboratoriais: Hemoglobina glicada (HbA1c) inicial e de seguimento, calculando-se a variação de HbA1c. Taxa de filtração glomerular com recurso à fórmula de Cockcroft-Gault.

Análise de dados: As variáveis qualitativas foram analisadas com recurso a testes de qui-quadrado. As variáveis quantitativas foram analisadas com recurso a testes t-Student, considerando-se um resultado estatisticamente significativo para um intervalo de confiança de 95%.

RESULTADOS

No ano de 2013 foram seguidos em consulta na Unidade Integrada de Diabetes 369 doentes, 208 com idade igual ou superior a 65 anos, correspondendo a 56,3% dos doentes seguidos na consulta. A maioria dos doentes era do sexo feminino (58,7%) e com média de 74,5 anos de idade e 17,5 anos de evolução de doença.

Identificaram-se episódios de hipoglicemia em 46 doentes (22,1%), sendo que 162 não apresentaram hipoglicemia. Na Tabela 1 apresentam-se os dados demográficos e clínicos dos doentes idosos com DM, separados em função de terem ou não sofrido episódios de hipoglicemia.

Relativamente às variáveis demográficas das duas populações não se constataram diferenças entre ambas, estatisticamente significativas. No grupo dos doentes com episódios de hipoglicemia (CH) objetivaram-se mais mulheres correspondendo a 58,7% dos doentes (58,7% vs 45,7%, $p=0,119$). Os doentes CH tinham em média 75,5 anos de idade e o grupo de doentes sem episódios de hipoglicemia (SH) apresentavam uma média de idades inferior de 74,2 anos de idade (Gráficos 1 e 2).

De salientar que 54,3% dos doentes CH se tratavam de grande idosos, percentagem superior à dos doentes SH em que 42,5% tinham 75 anos ou mais ($p=0,157$).

O grupo CH apresentava maior tempo de evolução de doença relativamente ao grupo SH (17,5 anos vs 15,6, $p=0,3999$). Observou-se também maior percentagem de doença com mais de 5 anos de evolução nos indivíduos CH (87,0% vs 77,8%, $p=0,171$).

No que respeita ao controlo metabólico, o grupo CH apresentava HbA1c média inicial de 7,8% (95% IC 7,4-8,2) enquanto que para os doentes do grupo SH o valor médio era de 8,1% (95% IC 7,8-8,3). Esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,198$) porém a HbA1c de controlo em consulta de follow up dos doentes CH foi significativamente inferior à dos doentes SH (7,5% vs 8,1%, $p=0,034$). Nos doentes CH verificou-se também maior variação da HbA1c ao longo das consultas (-0,6 vs -0,3, $p=0,373$).

Em relação à presença de complicações, 65,2% dos doentes CH tinham pelo menos uma complicação microvascular diagnosticada, sendo que no grupo SH estas registaram-se em 51,2% dos doentes ($p=0,093$). Ao invés, a proporção de doentes CH que apresentavam pelo menos uma complicação macrovascular era significativamente inferior (47,8% vs 71,0%, $p=0,003$).

Apesar da distribuição da taxa de filtração glomerular ser semelhante em ambos os grupos (51,79 mL/min/1,73m² vs 53,2 mL/min/1,73m²), verificou-se que maior prevalência de insuficiência renal grave com TFG inferior a 30 mL/min/1,73m² no grupo CH (21,7% vs 17,9%, $p=0,556$).

Relativamente à terapêutica, no grupo CH observou-se uma proporção significativamente superior de doentes medicados apenas com insulina (43,5% vs 22,2%, $p=0,004$). Observou-se menor proporção de doentes apenas sob antidiabéticos

Tabela 1: Caracterização dos doentes

	Doentes com Hipoglicemia	Doentes sem hipoglicemia	p
Número de doentes	46	162	
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS			
Idade (\bar{x} , anos)	75,5 \pm 1,09 (65;92)	74,2 \pm 0,49 (65;92)	0,289
Grande idosos (≥ 75 anos)	25 (54,3%)	69 (42,5%)	0,157
Sexo feminino (n, %)	27 (58,7%)	74 (45,7%)	0,119
CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA			
Tipo Diabetes Mellitus			
Diabetes tipo 2 (n, %)	46 (100%)	155 (95,7%)	
Diabetes tipo 1 (n, %)	0	1 (0,6%)	
Diabetes secundária (n, %)	0	6 (3,7%)	
Evolução da doença			
Anos de diagnóstico (\bar{x} , anos)	17,5 \pm 2,01 (1;43)	15,6 \pm 0,97 (1;44)	0,399
Diagnóstico há menos de 5 anos (n, %)	6 (13,0%)	36 (22,2%)	0,171
Controlo metabólico			
HbA1C inicial (μ)	7,8 \pm 0,2 (5,5;12,3)	8,1 \pm 0,1 (5,3;13)	0,198
HbA1C seguimento (μ)	7,5 \pm 0,2 (5,3;10,5)	8,1 \pm 0,1 (5,6;13)	0,034
Variação HbA1C (μ)	- 0,55 \pm 0,2 (-5,8;1,5)	- 0,26 \pm 0,1 (-3,5;5,4)	0,373
Comorbilidades e complicações			
≥ 1 complicações microvasculares (retinopatia, nefropatia ou neuropatia)	30 (65,2%)	83 (51,2%)	0,093
≥ 1 complicações macrovasculares (cardiopatia isquémica, doença cerebrovascular, doença arterial periférica)	22 (47,8%)	115 (71,0%)	0,034
Função renal			
TFG (μ , mL/min/1,73m ²)	51,79 \pm 4,78 (13,2;131,6)	53,02 \pm 2,32 (10,0;118,0)	0,829
TFG <30 mL/min/1,73m ² (n, %)	10 (21,7%)	29 (17,9%)	0,556
TERAPÊUTICA			
Apenas ADO (n, %)	13 (28,2%)	82 (50,1%)	0,007
ADO e insulina (n, %)	13 (28,2%)	44 (27,2%)	0,882
Apenas insulina (n, %)	20 (43,5%)	36 (22,2%)	0,004
Fármacos hipoglicemiantes			
Uso de sulfonilureias (n, %)	12 (26,1%)	46 (28,4%)	0,168
Uso de pelo menos um tipo de insulina (n, %)	33 (71,7%)	80 (49,4%)	0,007
Análogo lento (n, %)	13 (28,2%)	42 (25,9%)	0,751
Insulina "com pico" (intermédia, análogo rápido, mistura) (n, %)	25 (54,3%)	43 (26,5%)	<0,001
Uso concomitante de sulfonilureias e insulina (n, %)	3 (6,5%)	6 (3,7%)	0,408

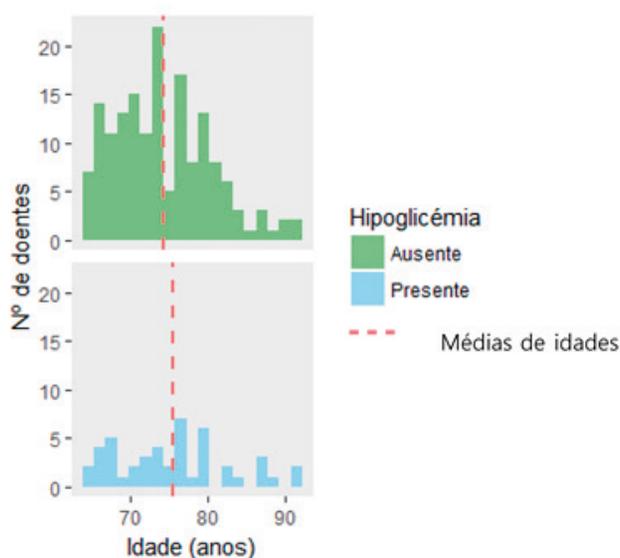
orais (ADO) relativamente aos doentes SH, 28,2% vs 50,1%, $p=0,0097$. Os doentes CH e estavam medicados concomitantemente com insulina e ADO constituíam 28,2%, semelhante à percentagem no grupo SH (28,2% vs 27,8%).

Por outro lado, o uso exclusivo de insulina sem pico de ação (análogos lentos) foi semelhante em ambos os grupos (28,3% vs 25,9%, $p=0,751$).

Analisando especificamente os fármacos hipoglicemiantes, contabilizou-se maior percentagem de insulino terapia, associada ou não a ADO nos doentes CH (71,7% vs 49,4%, $p=0,007$). Esta diferença é ainda mais significativa se se considerar apenas a utilização de terapêutica insulínica em que se observa um pico de ação de insulina, sendo que nos idosos CH 54,3% estavam medicados com estes fármacos, ao invés de 26,5% dos doentes no grupo SH ($p<0,001$).

Relativamente ao uso de secretagogos, em nenhum dos grupos se observaram doentes medicados com glinidas, sendo que o uso de sulfonilureias foi ligeiramente inferior no grupo CH (26,1% vs 28,4%), sem significado estatístico.

Considerando o uso concomitante de fármacos hipoglicemiantes, insulina e sulfonilureias, objetivou-se maior percentagem no grupo CH com 6,5% dos doentes vs 3,7% ($p=0,408$).



Gráficos 1 e 2: Distribuição das idades dos doentes com e sem episódios de hipoglicemia.

DISCUSSÃO

A análise dos resultados revelou uma percentagem considerável de doentes idosos seguidos na consulta de diabetes da UID, correspondendo a mais de metade dos doentes. A necessidade de seguimento em consulta hospitalar deve-se em parte ao facto destes doentes, ao contrário de doentes de idade mais jovem, apresentarem maior complexidade na gestão da doença, por muitos se apresentarem já em fase de insulino dependência e falência de ADO, pelas comorbilidades e pelas lesões de órgão alvo nomeadamente nefropatia e polineuropatia diabética todos aspetos que motivam a referenciação dos cuidados de saúde primários para a UID.

Considerando os doentes CH e os doentes SH, podem considerar-se populações homogêneas nas suas características base como idade, sexo e tempo de evolução da doença (DM). Em ambos os grupos é notória a maior proporção de grandes

idosos e doentes com diabetes de longa duração, o que reflete também as características dos doentes com necessidade de seguimento em cuidados de saúde secundários. Tratando-se de indivíduos com estas características, pese embora não dispormos de informação sobre o grau de autonomia e bem como limitações físicas e cognitivas dos doentes, será de esperar que os alvos terapêuticos sejam mais permissivos. As recomendações atuais indicam que o controlo mais rigoroso, com objetivo de HbA1C 7-7,5% deve ser reservado para idosos sem patologia crónica relevante, com longa expectativa de vida e sem limitações físicas ou cognitivas para a vida diária. Objetivos mais permissivos, com HbA1c 7,6-8,5% devem ser utilizados para doentes frágeis (dependentes, com doença multissistémica, institucionalizados ou com demência) nos quais o risco de hipoglicemia é maior e a probabilidade de benefício de controlo glicémico mais rigoroso é muito baixa.¹⁸ Os valores médios de HbA1C inicial de 7,8% no grupo CH e 8,1% nos doentes SH têm uma interpretação difícil face à eventual heterogeneidade de algumas características de fragilidade não estudadas em ambos os grupos. Se para alguns indivíduos, com menos comorbilidades e mais anos esperados de vida, poderá corresponder a algum grau de descontrolo metabólico, para outros, com objetivos terapêuticos menos rigorosos, podem inclusivamente compreender risco acrescido de hipoglicemia. Os dados respeitantes à média de HbA1C de seguimento do grupo CH, no entanto, já refletem de forma consistente um provável controlo metabólico demasiado rigoroso uma vez que se obteve um valor médio de HbA1C de seguimento de 7,5%, com diferença estatisticamente significativa para os doentes SH. Este alvo, como foi referido anteriormente, deve ser utilizado apenas para doentes com comorbilidades mínimas. Sabendo que a maioria dos doentes são grande idosos com doença de longa duração e lesão de órgão alvo, esta abordagem intensiva aumenta o risco de hipoglicemia.

Vários estudos randomizados mostraram já de forma conclusiva que um controlo glicémico intensivo reduz o risco de complicações microvasculares, tanto na diabetes tipo 1 como na tipo 2.^{4,19-21} No entanto, outros estudos mostraram que o controlo glicémico intensivo aumenta o risco de complicações macrovasculares, nomeadamente de doença cardiovascular.^{22,23} No caso do estudo VADT, uma análise *post hoc* sugere ainda que o tempo de evolução da doença interfere com a randomização, verificando-se que os participantes com menos de 12 anos de evolução de doença aparentavam ter algum benefício cardiovascular no controlo glicémico intensivo contrariamente aos doentes com mais tempo de evolução de doença.²³ No caso presente, tratando-se de uma população idosa e maioritariamente com doença prolongada (mais de 15 anos de evolução em ambos os grupos) admite-se que estes doentes teriam já doença microvascular estabelecida (>50% em ambos os grupos) não beneficiando assim de controlo glicémico intensivo. Daqui se depreende ainda que os doentes com maior carga de doença macrovascular estabelecida fossem alvo de controlo glicémico mais permissivo, justificando o facto de se ter apurado menor número destes doentes no grupo CH. A maior percentagem de doentes com complicações microvasculares no grupo de doentes CH chama a atenção para a eventual contribuição sobretudo da nefropatia e da neuropatia diabéticas para o perpetuar do ciclo da hipoglicemia. Por um lado, a neuropatia pode potenciar o efeito de desensibilização da hipoglicemia, contribuindo para o chamado “*hypoglycemia*

unawareness”, sendo que, por outro lado, a nefropatia diabética e a resultante disfunção renal é por si só um fator de risco para hipoglicemia.^{17,24-26} De facto, no presente estudo, mais de um quinto dos doentes CH tinha insuficiência renal grave (TFG inferior a 30 mL/min/1,73m²). Destes, todos à exceção de um, se encontravam sob terapêutica insulínica. Dos doentes com insuficiência renal grave, CH e sob terapêutica insulínica, apenas um estava sob análogo lento, sendo que os restantes se encontravam medicados com insulina com pico de ação - implicando duas ou mais administrações diárias - o que aumenta o potencial de recirculação de insulina e a dose cumulativa, predispondo os doentes a episódios de hipoglicemia.

No que se refere à análise da terapêutica, será de salientar que não se documentou nenhum paciente sob terapêutica com glinidas. Este dado é a favor de adequação terapêutica a uma população de idosos, por se tratar de um esquema complexo com secretagogo de ação rápida. Por outro lado, verificou-se que apenas uma minoria dos doentes sob terapêutica com sulfonilureias se encontrava medicada com glibenclamida, sabendo-se de antemão que esta tem um risco acrescido de hipoglicemia, sobretudo nos idosos.^{27,28} A associação de um secretagogo a terapêutica com insulina acarreta um risco acrescido de hipoglicemia. De facto, na análise dos dados do presente estudo, verificou-se uma maior percentagem de doentes com esta associação terapêutica no grupo CH - 6,5% dos doentes *vs* 3,7% - embora não se trate de uma diferença com significado estatístico. Analisando especificamente os doentes medicados com esta associação terapêutica, no grupo CH, a maioria tratava-se de doentes sob terapêutica com insulina com pico de ação sendo que no grupo SH todos estavam sob análogo lento e gliclazida, tratando-se apesar de tudo, de uma associação mais segura por não existir um pico de insulina e sendo a gliclazida uma SU com menor risco associado de hipoglicemia. Será ainda de realçar que, numa análise sumária *post hoc* se verificou que um dos doentes que se encontrava no grupo SH veio a falecer no decurso de uma hipoglicemia grave, dois meses após a conclusão do intervalo temporal de estudo.

No que se refere à análise da terapêutica, será de salientar que não se documentou nenhum paciente sob terapêutica com glinidas. Este dado é a favor de adequação terapêutica a uma população de idosos por se tratar de um esquema complexo com secretagogo de ação rápida. Constatou-se que 26,1% dos doentes estava medicado com SU, dos quais a maioria estava sob gliclazida, e apenas uma minoria se encontrava medicada com glibenclamida, sabendo-se de antemão que esta tem um risco acrescido de hipoglicemia, sobretudo nos idosos.^{27, 28} Ainda sob fármacos hipoglicemiantes é sabido que a associação de um secretagogo a terapêutica com insulina acarreta um risco acrescido de hipoglicemia. De facto, na análise dos dados do presente estudo, verificou-se uma maior percentagem de doentes com esta associação terapêutica no grupo CH - 6,5% dos doentes *vs* 3,7% - embora não se trate de uma diferença com significado estatístico.

Quanto ao uso de insulina há que sublinhar que foi na análise destes dados que encontrámos resultados com maior significância estatística. Como seria expectável, a maioria dos doentes CH estava de facto medicada com insulina (71,7% *vs* 49,4%, *p*=0,007) associada ou não a terapêutica com ADO. Se analisarmos especificamente o subgrupo de doentes medicados com insulina, verificamos que uma maior percentagem de

doentes CH estava medicada com insulinas com pico de ação (54,3%) comparativamente aos 26,5% dos doentes no grupo SH. Este dado vem reforçar que a utilização de análogos lentos é mais segura no que se refere a episódios de hipoglicemia, sendo igualmente eficaz.^{29,30}

Num estudo realizado em Portugal, HIPOS - ER, em que se analisou - na população com diabetes tipo 2 - a prevalência de hipoglicemia grave a condicionar necessidade de recurso ao Serviço de Urgência, constatou-se que mais de metade dos doentes com hipoglicemia (55%) se encontravam sob insulino terapia, 31,5% em regime com base em secretagogo e 6,7% num esquema terapêutico com insulina e secretagogo, estes dados aproximam-se muito aos resultados deste estudo sendo que também aqui se conclui que mais de metade dos doentes CH se encontrava num regime terapêutico com insulina (71,7%), mais de um quarto sob secretagogo (26,1%) e cerca de 7% com insulina e secretagogo.³¹

No decurso da realização deste estudo identificaram-se algumas limitações: relativamente às variáveis analisadas, foram considerados os episódios de hipoglicemia todos aqueles registados em processo clínicos, no entanto, não foi realizada uma distinção entre os doentes sintomáticos ou assintomáticos, nomeadamente episódios que tenham implicado recurso a cuidados de saúde. Não foram consideradas nas comorbilidades dos doentes algumas variáveis importantes como a disfunção neurológica (demência, doença psiquiátrica, entre outros) ou fragilidade do idoso que poderia ter sido avaliada tanto por registo de variáveis individuais como através de utilização de escalas de fragilidade como a escala clínica de fragilidade.³² O doente idoso é em geral um doente cuja complexidade advém das suas várias comorbilidades e terapêuticas concomitantes. Neste estudo não foi avaliada a polifarmácia nem foi identificado o uso simultâneo de outros fármacos potencialmente causadores de hipoglicemia *ex.*: inibidores da monoamina oxidase (MAO), quinolonas, salicilatos, betabloqueadores, pentamidina e quinino.³² Será ainda de realçar que o reduzido tamanho da amostra condiciona ainda a obtenção resultados com significado estatístico.

A ausência de estudos semelhantes, com enfoque na população idosa e frágil, limita também a interpretação comparativa dos dados. Como proposta para futuros estudos, apontamos a necessidade de se realizar um estudo prospetivo adereçando especificamente a população idosa e refletindo a fragilidade do idoso com recurso a escalas quantificáveis. O mesmo se aplica ao grau de autonomia e à avaliação de disfunção cognitiva explorando presença de demência e de depressão. Será ainda relevante incluir, num futuro, estudo variáveis como a presença ou não de polifarmácia e capacidade do doente gerir esquema terapêutico ou a existência de um cuidador disponível para tal.

CONCLUSÕES

Apesar deste estudo ter por base uma amostra pequena e pouco representativa em termos estatísticos, vem reiterar a necessidade de adequação de objetivos de cuidados na população de indivíduos mais idosos e com mais comorbilidades que são, como constatamos pelos dados deste estudo, mais suscetíveis a episódios de hipoglicemia. Estes episódios, muitas vezes decorrentes de esquemas terapêuticos demasiado intensivos, ou que não foram reajustados a par da senescência

do indivíduo, acarretam morbimortalidade significativa potencialmente evitável. Reforça-se assim a noção de que deve existir uma avaliação contínua do grau de disfunção física

e cognitiva do indivíduo, de forma a individualizar alvos e esquemas terapêuticos, proporcionando globalmente a maior qualidade de vida possível.

BIBLIOGRAFIA

1. WHO. Global report on diabetes. WHO Press: Geneva, 2016; [Internet]; [consultado em Oct 3 2017]. Disponível em http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf.
2. Diabetesatlas.org [homepage na internet]. IDF diabetes atlas. 8th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2017; [consultado em Oct 3 2017]. Disponível em: www.diabetesatlas.org/contact.html.
3. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Relatório do Observatório Nacional da Diabetes 2016. “Diabetes Factos e Números – o ano de 2015”. Lisboa: SPD, 2016 [Internet]; [consultado em 5 Out 2017]. Disponível em www.spd.pt/index.php/noticias-topmenu-19/663-2017-03-16-16-19-17.
4. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:304–309.
5. Instituto Nacional de Estatística. Projeções de População Residente 2015-2080. Lisboa: INE. 2017.[Internet]; [consultado em 5 Out 2017]. Disponível em www.inec.pt.
6. Gardete-Correia L, Boavida JM, Raposo JF, Mesquita AC, Fona C, Carvalho R, et al. First diabetes prevalence study in Portugal: PREVADIAB study. *Diabet Med*. 2010;27:879-81.
7. National Diabetes Statistics Report, 2017 Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States [Internet]. CDC; [consultado em Oct 5 2017]. Disponível em www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf.
8. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Diabetes in Older Adults. *Diabetes Care*. 2012;35: 2650–2664.
9. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2005; 28:1245-49.
10. Whipple AO. The surgical therapy of hyperinsulinism. *J Int Chir*. 1938; 3:237–276.
11. Meneilly GS, Cheung E, Tuokko H. Counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in the elderly patient with diabetes. *Diabetes*. 1994;43:403–10.
12. Sircar M, Bhatia A, Munshi M. Review of Hypoglycemia in the Older Adult: Clinical Implications and Management. *Can J Diabetes*. 2016;40:66-72.
13. Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: Epidemiology and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10:711–22.
14. Abdelhafiz AH, Rodriguez-Manas L, Morley JE, Sinclair AJ. Hypoglycemia in older people: a less well recognized risk factor for frailty. *Aging Dis*. 2015;6:156-67.
15. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: the Rotterdam study. *Neurology*.1999;53:1937-42.
16. Sims-Robinson C, Kim B, Rosko A, Feldman EL. How does diabetes accelerate Alzheimer disease pathology? *Nat Rev Neurol*. 2010;6:551-9.
17. Gerich JE, Mokan M, Veneman T, Korytkowski M, Mitrakou A. Hypoglycemia unawareness. *Endocr. Rev*. 1991;12:356–371.
18. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Consensus Development Conference on Diabetes and Older Adults. *J Am Geriatr Soc*, 2012;60:2342-56.
19. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329:977–986.
20. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352: 854-65.
21. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352:837– 53.
22. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358:2545– 59.
23. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Intensive glucose control and complications in American veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*; 2009; 360:129-139.
24. Alsahli M, Gerich E. Hypoglycemia, Chronic Kidney Disease, and Diabetes Mellitus. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:1564-1571
25. Torffvit O, Lindqvist A, Agardh CD, Pahlm O. The association between diabetic nephropathy and autonomic nerve function in type 1 diabetic patients. *Scand. J. Clin. Lab. Investig*. 1997;57:183-91.
26. Alsahli M, Gerich JE. Hypoglycemia in Patients with Diabetes and Renal Disease. *J Clin Med*. 2015;4:948-964.
27. Aspinall SL, Zhao X, Good CB, Stone RA, Borese J, Cox S, et al. Intervention to decrease glyburide use in elderly patients with renal insufficiency. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011;9:58-68.

28. Deusenberry CM, Coley KC, Korytkowski MT, Donihi AC. Hypoglycemia in hospitalized patients treated with sulfonylureas. *Pharmacotherapy*. 2012;32:613-7.
29. Meneghini LF, Rosenberg KH, Koenen C, Merilainen MJ, Luddeke HJ. Insulin detemir improves glycaemic control with less hypoglycaemia and no weight gain in patients with type 2 diabetes who were insulin naive or treated with NPH or insulin glargine: clinical practice experience from a German subgroup of the PREDICTIVE study. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:418-27.
30. Poon K, King AB. Glargine and detemir: safety and efficacy profiles of the long-acting basal insulin analogs. *Drug Healthc Patient Saf*. 2010;2:213-223.
31. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005;173:489-495.
32. Hulkower RD, Pollack RM, Zonszein J. Understanding hypoglycemia in hospitalized patients. *Diabetes Manag (Lond)*. 2014;4:165-176.