

**Prevalência da diabetes *mellitus* em doentes
com osteoporose.
Avaliação de uma coorte prospetiva.**

Ana Francisca Teixeira Falcão

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientadora: Dr^a Joana Catarina Fonseca Ferreira
Co-orientador: Dr. Duarte Manuel Rodrigues Augusto

Março de 2024


Folha em branco

Declaração de Integridade

Eu, Ana Francisca Teixeira Falcão, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 42156 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 13 / 03 / 2024



Francisca Falcão

Folha em branco

Resumo

Introdução: Não é novidade que tanto a osteoporose, uma das principais causas de fraturas, como a diabetes, uma das principais causas de eventos cardiovasculares, estão a crescer devido ao envelhecimento. Atualmente, parece haver um consenso de que a presença de diabetes *mellitus* está associada a um maior risco de desenvolvimento de osteoporose. É importante considerar que ambas têm vários fatores de risco em comum e as suas incidências aumentam preferencialmente em idades mais avançadas, resultando em doentes mais complexos e frágeis, com alta multimorbilidade e polifarmácia associada. Assim, tanto o controlo, quanto a abordagem terapêutica são desafiadoras.

Objetivos: O nosso objetivo é determinar, num Serviço de Ligação de Fraturas, a prevalência de diabetes *mellitus* tipo 1 e tipo 2 e determinar o número de fármacos antidiabéticos utilizados por doentes com fraturas osteoporóticas da anca.

Métodos: Todos os doentes inscritos no nosso Serviço de Ligação de Fraturas após uma fratura da anca por fragilidade, de outubro de 2019 a outubro de 2023. Estabelecemos dois grupos de análise, um com diabetes e outro sem diabetes. A análise descritiva e comparativa utilizou as médias, testes T de *Student*, Qui-Quadrado e Teste de Mann-Whitney. Um *p-value* < 0,050 foi considerado significativo.

Resultados: Dos 147 doentes encaminhados, 126 compareceram a pelo menos uma consulta. Entre eles, 85,2% eram do sexo feminino. A idade média da amostra foi de $79,72 \pm 8,84$ anos. A diabetes *mellitus* tipo 2 estava presente em 21,6% dos doentes, sendo que não se registaram casos de diabetes *mellitus* tipo 1 neste grupo. No nosso Serviço de Ligação de Fraturas, 23,3% dos doentes estavam a utilizar furosemida, 19,8% estavam a utilizar fármacos antidiabéticos orais (metformina - 15,5%, inibidores da DPP-4 - 7,8%, inibidores da SGLT2 - 4,3%, sulfonilureias - 1,7%, análogos de GLP-1 - 0,9% e tiazolidinedionas - 0,9%), e 6,9% eram insulinotratados. Encontramos uma associação significativa entre diabetes *mellitus* e hipertensão na nossa coorte (*p-value* = 0,020), mas nenhuma outra associação foi significativa.

Conclusão: Este estudo é único, uma vez que avalia a ocorrência de diabetes *mellitus* num Serviço de Ligação de Fraturas, enquanto a maioria dos estudos se concentra na prevalência de osteoporose em doentes com diabetes. Os nossos resultados revelaram que cerca de 20% da amostra tinha diabetes *mellitus* e observamos uma correlação com outros fatores cardiovasculares como a hipertensão. Isso destaca a importância da prevenção de fatores de risco cardiovascular no Serviço de Ligação de Fraturas.

Palavras-chave

Diabetes *mellitus*; diabetes *mellitus* tipo 2; densidade mineral óssea; osteoporose; FRAX; Serviço de ligação de fraturas

Abstract

Background: It is not new that both osteoporosis, a major cause of fractures, and diabetes, a major cause of cardiovascular events, are rising due to aging. Currently, there is a consensus that the presence of diabetes *mellitus* is associated with a greater risk of developing osteoporosis, and this relationship considers several pathophysiological mechanisms. It is important to note that both conditions have several risk factors in common. Their incidence increases preferably at older ages, resulting in more complex, fragile patients with high morbidity and associated polypharmacy. Thus, both management and therapeutic approaches are challenging.

Objectives: Our goal is to determine, in a real word Fracture Liaison Service, the prevalence of type 1 and type 2 diabetes *mellitus* and the number of antidiabetic drugs taken by patients with hip osteoporotic fractures.

Methods: All patients enrolled in our Fracture Liaison Service after a fragility hip fracture, from October 2019 until October 2023. We establish two groups, one with diabetes and the other without diabetes. Descriptive and comparative analysis used the means, T-tests, Chi-Square, and Mann-Whitney U Tests. $p\text{-value} < 0.050$ was considered significant.

Results: Out of the 147 patients who were referred, 126 of them attended at least one appointment. Among them, 85.2% were female. The mean age of the patients was 79.72 ± 8.84 years. Type 2 diabetes was present in 21.6% of the patients, while there was no case of type 1 diabetes in this group. In the Fracture Liaison Service, 23.3% of patients were taking furosemide, 19,8% were taking oral antidiabetic drugs (metformin - 15.5%, DPP-4 inhibitors - 7.8%, SGLT2 inhibitors - 4.3%, Sulfonylurea - 1.7%, GLP-1 analogs - 0.9% and thiazolidinediones - 0.9%), and 6.9% were prescribed insulin. We found a significant association between diabetes and hypertension in our cohort ($p\text{-value} = 0.020$), but no other association was significant.

Conclusion: This study is unique as it assesses the occurrence of diabetes in a Fracture Liaison Service, whereas most studies focus on the prevalence of osteoporosis in patients with diabetes. Our findings revealed that roughly 20% of patients with hip fracture had diabetes mellitus, and we observed a correlation with other cardiovascular factors, such as hypertension. This highlights the importance of preventing cardiovascular risk factors in Fracture Liaison Service.

Keywords

Diabetes mellitus; type 2 diabetes mellitus; bone density; osteoporosis; FRAX; Fracture Liaison Service

Índice

1	Introdução	1
2	Objetivos	3
3	Materiais e Métodos	4
3.1	Desenho do estudo e critérios de inclusão	4
3.2	Avaliação do risco de fratura óssea de fragilidade	5
3.3	Análise estatística	5
3.4	Questões éticas	6
4	Resultados	7
4.1	Características da amostra	7
4.2	Avaliação do risco de diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	7
4.3	Análise do subgrupo com diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	10
5	Discussão	13
6	Conclusão	16
7	Referências bibliográficas	17
8	Anexo I	20

Folha em branco

Lista de Figuras

Figura 1	Diagrama de fluxo do estudo.	7
Figura 2	Gráfico de avaliação do risco de fratura com o FRAX para fratura <i>major</i> e fratura da anca no subgrupo de doentes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 2, com e sem <i>input</i> artrite reumatóide, e subgrupo de doentes sem diabetes <i>mellitus</i> .	11
Figura 3	Gráfico com distribuição do número de fraturas prévias na amostra quando definidos <i>cut-offs</i> ≤ 3 e ≥ 4 fraturas.	12

Folha em branco

Lista de Tabelas

Tabela 1	Efeito de citocinas ósseas no metabolismo da glicose em humanos.	2
Tabela 2	Caracterização demográfica e clínica da amostra.	8
Tabela 3	Caracterização dos subgrupos de análise: com diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 e sem diabetes <i>mellitus</i> .	9
Tabela 4	Descrição do uso de antidiabéticos orais e de insulina, níveis plasmáticos de hemoglobina glicada e de complicações microvasculares no subgrupo de doentes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.	10
Tabela 5	Adaptação do FRAX ao fator artrite reumatóide no subgrupo de doentes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.	11

Folha em branco

Lista de Acrónimos

OP	Osteoporose
AR	Artrite Reumatóide
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
DM1	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 1
DM2	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2
DMO	Densidade Mineral Óssea
BMPs	<i>Bone Morphogenic Proteins</i>
BMP7	<i>Bone Morphogenic Protein 7</i>
BMP9	<i>Bone Morphogenic Protein 9</i>
FRAX	Ferramenta de Avaliação do Risco de Fraturas
ULSG	Unidade Local de Saúde da Guarda
FLS	<i>Fracture Liaison Service</i>
TOMBO	Terapêutica Ocupacional e Multidisciplinar com Benefício na Osteoporose
IMC	Índice de Massa Corporal
DEXA	Absorciometria Radiológica de Dupla Energia
HTA	Hipertensão Arterial Essencial
DRC	Doença Renal Crónica
PTH	Hormona da Paratiroide
TSH	Hormona Estimuladora da Tiroide
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
iDPP4	Inibidores da Dipeptidil Peptidase 4
HbA1C	Hemoglobina Glicada
iSGLT2	Inibidores do Cotransportador 2 da Glicose e Sódio
GLP-1	<i>Glucagon-like Peptide-1</i>
FRAX-AR	Ferramenta de Avaliação do Risco de Fraturas com <i>input</i> de Artrite Reumatóide
FRAX-DM2	Ferramenta de Avaliação do Risco de Fraturas para subgrupo de análise com Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2
FRAX sem-DM	Ferramenta de Avaliação do Risco de Fraturas para subgrupo de análise sem Diabetes <i>Mellitus</i>
SNS	Serviço Nacional de Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde

Folha em branco

Introdução

A osteoporose (OP) é uma doença sistémica altamente prevalente e caracterizada por baixa massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo com consequente aumento da fragilidade óssea e suscetibilidade para fraturas. (1) Com uma prevalência crescente, a OP atingiu cerca de 681.000 portugueses, em 2019, sobretudo na população pós-menopáusia e idosa, sendo responsável por mais de 70.700 novas fraturas de fragilidade, o equivalente a 194 fraturas/dia. Esta incidência correspondeu a um custo total direto de cerca de 1.0 mil milhões de euros. (2–5) Atualmente, já foram identificados diversos fatores de risco, alguns bastante complexos devido aos múltiplos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, como a artrite reumatóide (AR), a menopausa precoce e várias doenças crónicas incluindo a diabetes *mellitus* (DM), tanto do tipo 1 (DM1) como do tipo 2 (DM2). (6)

A DM é uma doença crónica, metabólica e progressiva que se caracteriza pela disfunção da regulação dos níveis plasmáticos de glicose de etiologia frequentemente multifatorial. (7) A DM está associada a diversas complicações agudas e crónicas, sendo que a longo prazo pode causar lesão e insuficiência de órgão alvo com possíveis consequências graves e irreversíveis para o doente. A sua prevalência tem vindo a crescer, sendo que 14,1% da população portuguesa tinha DM, em 2021. Consequentemente, aumentaram as suas complicações com custos muito significativos em saúde, que representaram 1,7 mil milhões em custos diretos, em 2021. (7,8) Ao longo das últimas décadas, mudanças para estilos de vida cada vez mais sedentários e aumento de excesso de peso e obesidade podem justificar, em parte, este aumento de prevalência da DM. (4)

Parece haver um consenso de que a presença de DM está associada a baixa densidade mineral óssea (DMO) e a um maior risco de desenvolvimento de OP e aumento de fraturas ósseas, sendo que esta relação tem em conta diversos mecanismos patofisiológicos. (7–9)

- (1) A DM está associada a alterações na homeostase do cálcio que podem contribuir para a diminuição da DMO; (10)
- (2) A inflamação crónica, que está associada à hiperglicemia da DM, aumenta a atividade celular dos osteoclastos e à diminuição da atividade dos osteoblastos, conduzindo a um balanço desfavorável na formação da massa óssea e conduz à perda de DMO. (11)
- (3) A resistência à insulina também altera a remodelação óssea e contribui para a OP; (12)

- (4) Fármacos utilizados no controlo da DM como as tiazolidinedionas, ou fármacos utilizados no tratamento das suas complicações como glucocorticoides e furosemida também estão associados a OP. (13)
- (5) Ademais os doentes com DM podem ter um risco aumentado de quedas devido a complicações neurológicas, retinopatia e neuropatia periférica, o que pode contribuir para fraturas em pessoas com OP. (14)
- (6) Além dos fatores de risco em comum, como o envelhecimento, dislipidémia, consumo de tabaco e álcool e ainda sedentarismo.

A associação destas doenças resulta, habitualmente, em doentes mais complexos, frágeis, com elevada multimorbilidade e polifarmácia associada. (8,15–18)

Tabela 1. Efeito de citocinas ósseas no metabolismo da glicose em humanos. Adaptado de C. Cipriani *et al.*, *The Interplay Between Bone and Glucose Metabolism*, 2020 (19)

Citocina	Insulina	Glicose em jejum	HbA1C	Resistência à insulina
Osteocalcina	↑ Estimulação células β	↓	↓	↓
Osteoprotegerina	↓ (<i>in vitro</i>)	↑	↑	↑
Esclerostina	↓	↓	↓	↓
Lipocalina-2	↑	↑	↑	↑ ou =
Periostina	↑ Estimulação células β	↑	↑	↑
BMPs	↑ Estimulação células β (BMP7)	↓ (BMP9)	↓ (BMP9)	↓ (BMP9)

↑ Associação positiva.

↓ Associação negativa.

= Efeito neutro.

HbA1C, hemoglobina glicada; BMPs, *bone morphogenic proteins*.

Contudo, a interpretação dos estudos clínicos relacionados com o metabolismo ósseo na DM é, por vezes, complexa pelos diferentes *designs* de estudo utilizados, diversas técnicas aplicadas para a determinação da massa óssea, populações de estudo muito heterogéneas, diferentes terapêuticas, duração da DM e, por vezes, não haver uma clara

distinção entre DM1 e DM2. À luz do atual conhecimento da patogénese da DM, torna-se evidente que as alterações no metabolismo ósseo não são o resultado de uma via patogénica uniforme, mas sim de uma complexa rede de mecanismos biológicos resultando num fenótipo heterogéneo. (20)

Esta heterogeneidade torna a gestão e abordagem terapêutica destes doentes verdadeiramente complexa e desafiadora.

Atualmente, vários estudos concluíram que a Ferramenta de Avaliação do Risco de Fraturas (FRAX) parece subestimar o risco de fraturas em doentes com DM2. Uma vez que esta não é uma variável incluída no cálculo, diversos métodos têm sido propostos de forma a incorporar o seu efeito na avaliação do risco de fraturas. Um método de otimização deste risco consiste em incluir a artrite reumatoide (AR) como *input* no cálculo, uma vez que o seu efeito parece ser muito semelhante ao da DM2. (21,22)

Objetivos

Objetivos Gerais

Este estudo tem como objetivo avaliar a prevalência da DM e de fármacos antidiabéticos em doentes seguidos numa consulta de ligação de fraturas da anca que funciona desde 2019, na Unidade Local de Saúde da Guarda (ULSG), a fim de permitir otimizar estratégias na abordagem destes doentes.

Objetivos Específicos

Definiu-se como objetivos específicos do trabalho de investigação:

- Determinar da prevalência de DM1 e DM2 num Serviço de Ligação de Fraturas Osteoporóticas (Fracture Liaison Service, FLS);
- Determinar o número de fármacos antidiabéticos em doentes com fratura da anca;
- Comparar o risco de fraturas, utilizando o FRAX, entre grupo com e sem DM;
- Comparar o risco de fraturas, utilizando o FRAX adaptado nos doentes com DM vs FRAX sem adaptação;

Materiais e Métodos

Desenho do estudo e critérios de inclusão

Na ULSG existe um FLS de doentes com fratura da anca, o Programa de Terapêutica Ocupacional e Multidisciplinar com Benefício na Osteoporose (TOMBO).

Todos os doentes, que de forma consecutiva, foram referenciados para esta consulta entre 01 de outubro de 2019 e 31 de junho de 2023, que já tiveram pelo menos 2 consultas, a quem foi prescrita medicação e que colheram as análises protocoladas por esta consulta foram incluídos nesta coorte.

Foram excluídos doentes sem fratura da anca e sem resultados analíticos recentes disponíveis. Todos os participantes têm idade superior a 40 anos.

Através de registos clínicos foram recolhidos os seguintes dados:

- Dados sociodemográficos;
 - Idade
 - Sexo
- Dados antropométricos;
 - Altura
 - Peso
 - Índice de Massa Corporal (IMC)
- Fatores de risco para a osteoporose
 - DMO através de absorciometria radiológica de dupla energia (DEXA)
 - História de fraturas prévias
 - História de fratura vertebral
 - Consumo de tabaco
 - Consumo de álcool
 - Existência de causas de osteoporose secundária
 - AR
 - Consumo de glucocorticoides
- Dados clínicos relacionados com DM
 - DM1 ou DM2

- Terapêutica utilizada (tipo de antidiabético oral, uso de insulina duração rápida ou lenta);
- Hemoglobina glicada (HbA_{1C});
- Toma concomitante de furosemida;
- Comorbilidades associadas:
 - Hipertensão arterial essencial (HTA);
 - Doença renal crónica (DRC);
- Análises bioquímicas
 - Cálcio ionizado sérico, cálcio sérico, fósforo sérico, albumina sérica, vitamina D sérica, hormona da paratiroide (PTH), hormona estimuladora da tiroide (TSH), T₄ livre e creatinina;
- Taxa de filtração glomerular (TFG), calculada pela fórmula de *Cockcroft-Gault*;

Avaliação do risco de fratura óssea de fragilidade

Determinou-se o risco através da ferramenta FRAX para Portugal (disponível em <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=53>); quando disponível, o cálculo do FRAX incluí o valor da primeira DMO solicitada na consulta.

O valor do FRAX foi adaptado, com *input* AR, para doentes com DM2 com idade inferior a 90 anos e sem AR.

Análise estatística

A análise estatística dos dados foi feita através do programa *Statistical Package for the Social Sciences* 29 (SPSS®), incluindo análise descritiva e inferencial. Foi considerado significativo valor *p-value* < 0,050.

A análise descritiva das variáveis contínuas foi reportada como média ± desvio padrão. A análise descritiva das variáveis categóricas foi reportada com frequências ou proporções. Realizaram-se testes de normalidade incluindo teste de Shapiro-Wilk nas variáveis contínuas. Se distribuição normal (*p-value*>0,05) foi aplicado o teste T-*Student*. Quando a distribuição não era normal (*p-value*<0,05) foram aplicados testes não paramétricos para comparação de grupos, incluindo teste de *Mann-Whitney*. O teste Qui-Quadrado (χ^2) ou teste exato de *Fisher*, quando apropriado, foram utilizados para comparar variáveis categóricas. Sempre que a variável dependente era contínua foi utilizada a análise de regressão linear.

As variáveis incluíram idade, sexo, diagnóstico de DM, uso de antidiabéticos orais, presença de complicações da DM, tratamento atual ou prévio com glucocorticoides, número de fraturas prévias organizado por *cut-offs* ≤ 3 e ≥ 4 fraturas, quando apropriado, história de fratura vertebral, história familiar de fratura de fragilidade, presença de DRC, hiperuricemia, hipogonadismo, HTA, IMC, tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas, pontuação FRAX para fratura *major* e da anca e *T-scores* de DMO para coluna vertebral, colo do fêmur e fêmur total.

Questões éticas

O estudo foi aprovado pelo Conselho de Administração da ULSG (Anexo I).

Resultados

Características da amostra

Entre 1 de outubro de 2019 e 31 de outubro de 2023, 147 doentes foram referenciados para o programa TOMBO, dos quais 116 foram incluídos no estudo (Figura 1).

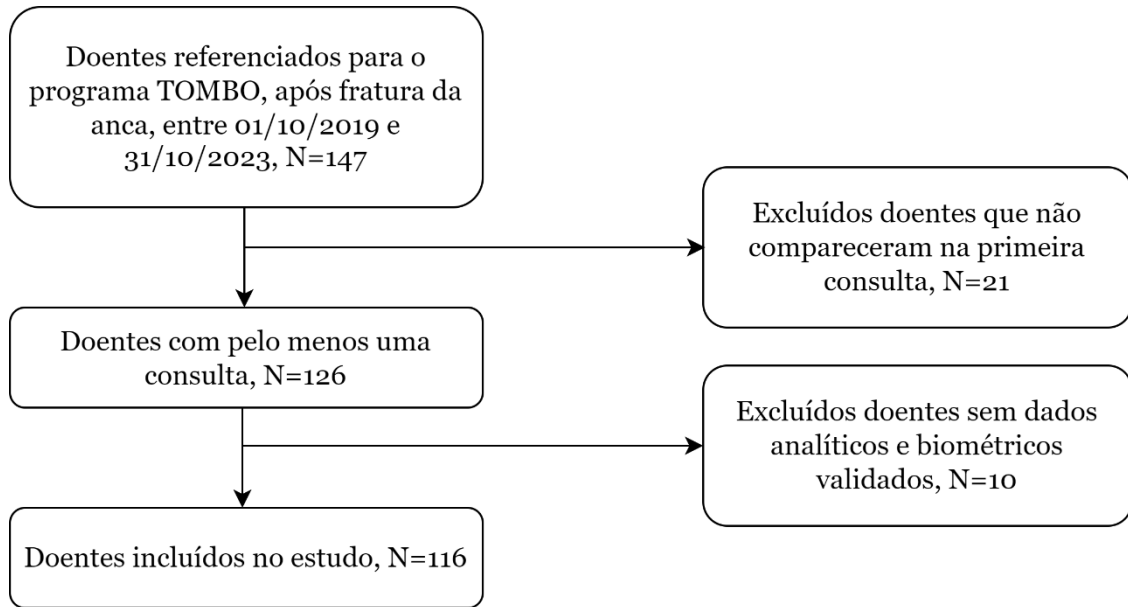


Figura 1. Diagrama de fluxo do estudo. Cento e quarenta e sete doentes foram referenciados para o programa TOMBO, da Unidade de Saúde Local da Guarda entre 01/10/2019 e 31/10/2023. Destes, vinte e um foram excluídos por não comparecerem à primeira consulta. Dez doentes foram excluídos por não apresentarem dados analíticos e biométricos validados. Um total de cento e dezasseis doentes foram incluídos no estudo. TOMBO, Programa de Terapêutica Ocupacional e Multidisciplinar com Benefício na Osteoporose.

Na tabela 2 encontra-se a caracterização demográfica e clínica da amostra. A idade média era de $79,72 \pm 8,84$ anos e 25 doentes (21,6%) tinham DM2. Não houve registo de doentes com diagnóstico de DM1. Os doentes eram maioritariamente do sexo feminino (85,2%) e todos eram caucasianos (100%). Indivíduos do sexo feminino apresentaram valores de IMC significativamente superiores ($p\text{-value} < 0,001$). Foram criados dois subgrupos de análise: subgrupo com DM2 (n=25) e subgrupo de doentes sem DM (n= 91).

Avaliação de risco de DM2

A tabela 3 apresenta a caracterização dos dois subgrupos de análise. Não se verificaram diferenças significativas relativamente a características de *baseline*, incluindo idade, sexo ou IMC.

Tabela 2. Caracterização demográfica e clínica da amostra.

	Amostra total (N=116)
Idade (anos), média (DP)	79,72 (8,84)
Sexo feminino, n (%)	98 (85,2)
Raça, n (%)	
Caucasiana	116 (100)
IMC (kg/m ²), média (DP)	25,09 (4,67)
Consumo de 3 ou mais bebidas alcoólicas diárias, n (%)	13 (11,6)
Fumador, n (%)	7 (6,3)
Uso de furosemida, n (%)	27 (23,27)
TFG estimada (ml/min/1,73m ²), média (DP)	73,92 (21,17)
T-score, média (DP)	
LI-L4	-1,67 (1,57)
Colo do Fémur	-2,28 (0,87)
Total	-2,03 (1,07)
Z-score, média (DP)	-0,31 (0,97)
FRAX (% em 10 anos), média (DP)	
Fratura <i>major</i>	20,94 (10,42)
Fratura da anca	11,37 (9,48)
HTA, n (%)	74 (64,3)
DRC, n (%)	9 (7,9)
Uso de glucocorticoides, n (%)	8 (7,1)
Idade menopausa, média (%)	48,25 (4,48)
História familiar de fraturas, n (%)	27 (24,8)
AR, n (%)	5 (4,5)
Gota, n (%)	6 (5,5)
Fratura vertebral, n (%)	15 (12,2)

DP, desvio padrão; IMC, índice de massa corporal; TFG estimada, taxa de filtração glomerular estimada; HTA, hipertensão arterial; DRC, doença renal crônica; AR, artrite reumatóide.

A TFG estimada foi superior em doentes com DM2, contudo, não se traduziu num fator estatisticamente significativo (p -value=0,098). Os *T-score* e *Z-score* foram ligeiramente inferiores no subgrupo sem DM2, porém, sem atingir significado estatístico (tabela 3).

Tabela 3. Caracterização dos subgrupos de análise: com DM2 (n= 25) e sem DM (n=91).

	Com DM2 (n=25)	Sem DM (n=91)	p-value
Idade (anos), média (DP)	79,64 (7,00)	79,74 (9,32)	0,615 [#]
Sexo feminino, n (%)	22 (88,00)	76 (84,4)	0,658 ^{&}
Raça, n (%)			
Caucasiana	25 (100)	91 (100)	
IMC (kg/m ²), média (DP)	26,26 (4,63)	24,64 (4,55)	0,120 [*]
HTA, n (%)	21 (84)	53 (58,9)	0,020^{&}
Uso de furosemida, n (%)	9 (7,75)	18 (15,51)	0,083 ^{&}
Idade menopausa (anos), média (DP)	49,35 (6,13)	47,91 (4,42)	0,054 [#]
TFG estimada (ml/min/1,73m ²), média (DP)	67,42 (25,90)	75,63 (19,54)	0,098 [*]
T-score, média (DP)			
Colo do Fémur	-2,17 (0,87)	-2,31 (0,87)	0,549 [*]
Total	-1,74 (1,07)	-2,10 (1,06)	0,238 [*]
Z-score, média (DP)	-0,20 (0,81)	-0,34 (1,02)	0,610 [*]
FRAX (% em 10 anos), média (DP)			
Fratura <i>major</i>	19,92 (10,97)	21,22 (10,31)	0,428 [#]
Fratura da anca	10,58 (11,28)	11,59 (8,98)	0,424 [#]

* Teste T de *student*.

Teste de U de mann-whitney.

& Teste do qui quadrado.

DP, desvio padrão; IMC, índice de massa corporal; HTA, hipertensão arterial; TFG estimada, taxa de filtração glomerular estimada.

No Teste do Qui Quadrado, a avaliação de variáveis categóricas demonstrou uma relação significativa entre a HTA e a presença de DM2 (p -value=0,02). Não houve relação significativa nas restantes variáveis (tabela 3). O uso de furosemida foi superior em doentes sem DM2, contudo, sem valor estatisticamente significativo (p -value=0,083).

Variáveis como idade, idade da menopausa, número de fraturas prévias e o valor do FRAX (fratura *major* e fratura da anca) não apresentaram uma relação significativa com a presença de DM2 (p -value=0,615; 0,054; 0,142; 0,428; 0,424 respetivamente) quando aplicado o teste U de *Mann-Whitney* (tabela 3).

Relativamente a variáveis como IMC, a TFG estimada, T-score (L1-L4, colo e total) e Z-score, também não se demonstrou uma relação significativa com a presença de DM2, quando aplicado o teste *T de Student*, com *p-value* > 0,050. (tabela 3).

Análise do subgrupo DM2

A tabela 4 apresenta a caracterização terapêutica, valores analíticos de hemoglobina glicada e a prevalência de complicações microvasculares do subgrupo de doentes com DM2. Os insulino-tratados corresponderam a um total de 32% da amostra, maioritariamente com insulina de ação lenta (28%). O antidiabético oral mais utilizado foi a metformina (72%), seguida dos inibidores da dipeptidil peptidase 4 (iDPP-4) ou gliptinas (36%). A média de valores da HbA1C correspondeu a $7,09 \pm 0,81$ mmol/mol. 24% da amostra apresentava complicações microvasculares da DM.

Tabela 4. Descrição do uso de antidiabéticos orais e de insulina, níveis plasmáticos de hemoglobina glicada e de complicações microvasculares no subgrupo de doentes com DM2.

	Com DM2 (n=25)
Uso de antidiabéticos orais, n (%)	23 (92)
Metformina	18 (72)
iDPP-4	9 (36)
iSGLT2	5 (20)
Sulfonilureias	2 (8)
Análogos de GLP-1	1 (4)
Tiazolidinedionas	1 (4)
Uso de insulina, n (%)	8 (32)
Ação lenta	7 (28)
Ação rápida	1 (4)
HbA1C (mmol/mol), média (DP)	7,09 (0,81)
Complicações microvasculares da DM, n (%)	6 (24)
Retinopatia	5 (20)
Neuropatia	2 (8)
Nefropatia	1 (4)

iDPP-4, inibidores da dipeptidil peptidase 4; iSGLT2, inibidores do cotransportador 2 da glicose e sódio; Análogos GLP-1, análogos de *glucagon-like peptide-1*; HbA1C, hemoglobina glicada; DM, diabetes *mellitus*.

Foi realizado o ajuste do FRAX com o fator AR (FRAX-AR) em doentes com DM2, idade inferior a 90 anos e sem AR (n=23). O risco de fraturas em 10 anos, quer fraturas da

anca, quer fraturas *major*, aumentou substancialmente. Apesar da probabilidade média de fratura do subgrupo com DM2 (FRAX-DM2) inicialmente ser inferior ao subgrupo sem DM (FRAX sem-DM), após ajuste do FRAX verificou-se que a probabilidade de fraturas em doentes com DM2 é superior (tabela 5, figura 2).

Contudo, quando comparado com o número de fraturas prévias, o FRAX-AR não teve valor estatisticamente significativo, com *p-value* (fratura *major*)=0,274 e *p-value* (fratura da anca)=0,332. O mesmo se verificou quando definidos *cut-offs* ≤ 3 e ≥ 4 fraturas prévias, com *p-value* (fratura anca)=0,051 e *p-value* (fratura *major*)=0,118 (figura 3).

Tabela 5. Adaptação do FRAX ao fator AR no subgrupo de doentes com DM2.

	Fratura <i>major</i>	Fratura da anca
FRAX-DM2 (% em 10 anos), média (DP)	19,92 (10,97)	10,58 (11,28)
FRAX-AR (% em 10 anos), média (DP)	26,04 (13,21)	14,48 (14,09)

FRAX-DM2, FRAX basal; DP, desvio padrão; FRAX-AR, FRAX adaptado.

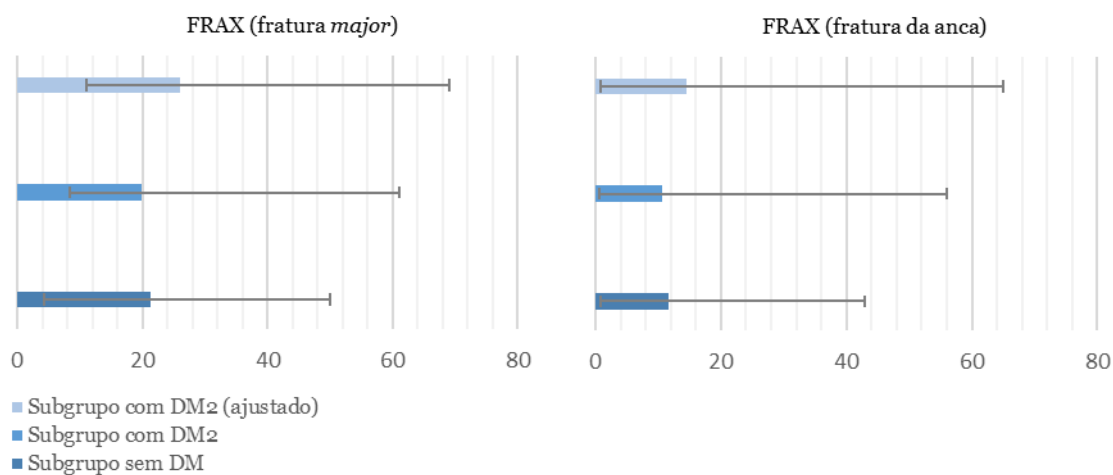


Figura 2. Gráfico de avaliação do risco de fratura com o FRAX para fratura *major* e fratura da anca no subgrupo de doentes com DM2, com e sem ajuste AR, e subgrupo de doentes sem DM. O FRAX-AR foi calculado em todos os doentes com DM2, idade inferior a 90 anos e sem AR (n=23). DM, diabetes *mellitus*; DM2, diabetes *mellitus* tipo 2; FRAX-AR, FRAX adaptado; AR, artrite reumatóide.

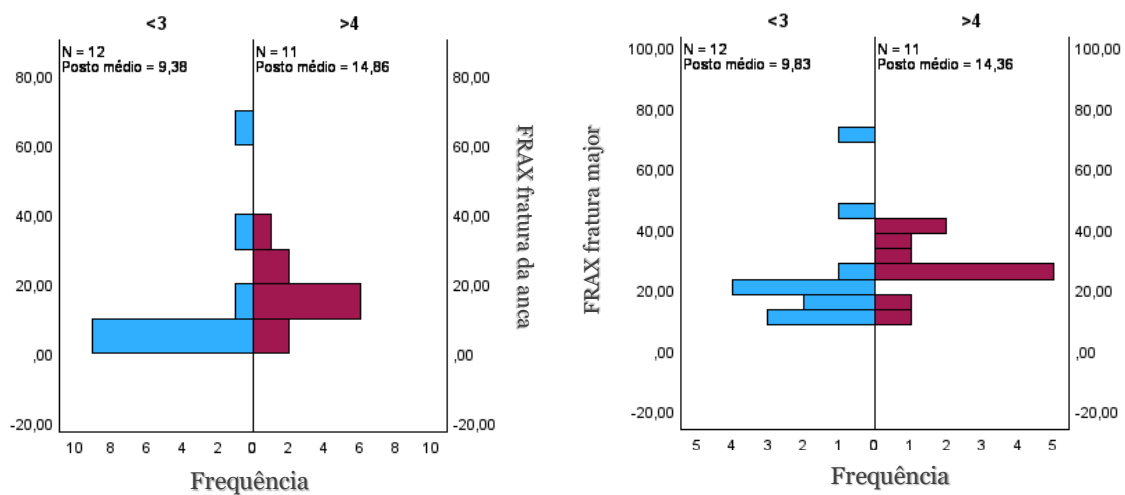


Figura 3. Gráfico com distribuição do número de fraturas prévias na amostra (n=23) quando definidos *cut-offs* ≤ 3 e ≥ 4 fraturas. O Teste U de Mann-Whitney foi aplicado ao FRAX fratura *major* e fratura da anca adaptado ao subgrupo de doentes com DM2, quando comparado com número de fraturas prévias. [*p-value* (FRAX-AR fratura anca)=0,051; *p-value* (FRAX-AR fratura *major*)=0,118]. FRAX-AR, FRAX adaptado.

Discussão

Atualmente, a OP e a DM apresentam-se como duas das mais prevalentes doenças crónicas em Portugal, associadas a elevada morbidade e mortalidade. As suas consequências não se refletem apenas na perda de qualidade de vida para o doente, mas também em custos muito significativos para o Serviço Nacional de Saúde (SNS) associados ao controlo e tratamento de possíveis complicações. A DM está associada a um maior risco de desenvolvimento de OP e aumento de fraturas ósseas. (2–4,7–9)

Neste sentido, esta coorte prospetiva é única, uma vez que permite explorar a relação entre DM e OP da perspetiva de uma FLS de fraturas da anca no contexto português. No entanto, a literatura disponível neste enquadramento é muito limitada, o que torna bastante complexa a análise de resultados e conclusões, enquanto alerta para a necessidade de estudos adicionais nesta área.

Todos os doentes incluídos no estudo apresentavam fratura da anca prévia. Os indivíduos com DM2 corresponderam a 21,6% da amostra, não sendo registados casos de DM1. A prevalência de DM2 na nossa amostra, em comparação com a população geral portuguesa, demonstrou-se elevada, superando os 14,1% registados em 2021. (7) Este aumento pode ser atribuído a fatores como a idade, sendo que a média na nossa amostra ronda os 80 anos. No entanto, este aumento alerta igualmente para a diabetes, como um potencial fator de risco para fraturas. Da nossa amostra total, 23 indivíduos mantinham terapêutica com antidiabéticos orais, correspondendo a quase 20%. Neste contexto, foram utilizados seis grupos de antidiabéticos orais: biguanidas (metformina); iDPP-4; inibidores do cotransportador 2 da glicose e sódio (iSGLT2,); sulfonilureias; análogos de *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) e tiazolidinedionas. Além disso, 6,9% da população total necessitava de controlo terapêutico com insulina, maioritariamente de insulina de ação lenta.

O estudo transversal de Moseley *et al.* (23) verificou que os indivíduos do sexo feminino apresentaram valores de IMC significativamente superiores aos indivíduos do sexo masculino. Os resultados do nosso estudo foram compatíveis ($p\text{-value} < 0,001$), sendo de salientar o facto de indivíduos do sexo feminino corresponderem à generalidade da nossa amostra total (85,2%). Esta variável, associada a outros fatores de risco, pode aumentar substancialmente a probabilidade de eventos cardiovasculares e possíveis complicações associadas nestes doentes. Na nossa coorte prospetiva, verificou-se igualmente uma relação significativa entre HTA e a presença de DM2 ($p\text{-value} = 0,02$), o que é consistente com a literatura atual. (24) Contudo, não houve registo de outros fatores

significativamente associados a DM2. Assim, esta associação realça a necessidade de um melhor controlo de fatores de risco cardiovasculares em doentes seguidos em FLS.

Neste estudo, o grupo de doentes com DM2 apresentaram uma DMO, avaliada através de *T-score* e *Z-score*, semelhante ao grupo sem DM, o que é consistente com alguns estudos. (22,25,26) Contudo, outros artigos concluíram que doentes com DM2 apresentavam DMO significativamente maior do que indivíduos não diabéticos. (27,28) O motivo desta discrepância de resultados não é claro, mas pode resultar da heterogeneidade das amostras, devido a diferenças na idade, IMC, *menopausal status* ou de outras características *baseline*. Neste estudo, os indivíduos com DM2 não apresentaram diferenças significativas de características *baseline* em comparação com o grupo de doentes sem DM, o que pode explicar, em parte, o facto de os valores de *T-score* e *Z-score* serem semelhantes nas duas populações.

O FRAX é uma ferramenta de avaliação do risco de fraturas recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Combina diversos fatores de risco clínicos, com ou sem DMO, em indivíduos com mais de 40 anos, tornando-se, assim, numa ferramenta prática, conveniente e de fácil acesso por profissionais de saúde. Contudo, possui algumas limitações, uma vez que não inclui alguns fatores de risco como a DM2, o que parece subestimar o risco de fraturas nestes indivíduos. Alguns fatores que podem contribuir para esta subvalorização podem incluir uma maior DMO ou o aumento do risco de quedas observadas em doentes com DM2, por exemplo. Atualmente, diversos métodos têm sido propostos de forma a incorporar o risco associado à DM2. Um método de otimização deste risco consiste em introduzir a AR como *input* no cálculo, sendo que o seu efeito parece ser semelhante ao da DM2. (21,22) Neste estudo, foi calculado o FRAX adaptado com AR em doentes com DM2, com idade inferior a 90 anos e sem AR. O risco de fraturas em 10 anos aumentou substancialmente, correspondendo com um aumento de 6,12% de fratura *major* e de 3,9% de fratura da anca. Apesar do FRAX-DM2 inicialmente ser inferior ao FRAX sem-DM, após adaptação verificou-se que a probabilidade de fraturas em doentes com DM2 era superior, o que é consistente com a literatura atual. (29–31) No entanto, não foi possível avaliar a sensibilidade e a especificidade deste *score* adaptado, visto que toda a amostra teve o *outcome* primário: já todos tinham tido uma fratura.

Contudo, o nosso objetivo era comparar o *score* FRAX com e sem adaptação pelo que se optou por definir como *outcome* o número de fraturas prévias para avaliação e comparação do FRAX. Não se verificou uma relação significativa entre o número de fraturas prévias e o valor do FRAX, mesmo após ajuste AR, para fratura *major* ou fratura

da anca entre subgrupo de doentes com DM2 e sem DM (p -value=0,118; p -value=0,051, respetivamente). Este achado vai de encontro ao estudo de Alfadhli EM *et al.* (22) Contudo, é incongruente com diversos outros artigos, que demonstraram um aumento do risco de fraturas *major* e fraturas da anca em doentes com DM2. (29–31) A razão para esta discrepância de resultados pode estar relacionada com a amostra relativamente pequena do nosso estudo e pelos erros associados ao *self-report* como viés de memória, ou possíveis fraturas assintomáticas. No entanto, consideramos relevante salientar que foi obtido um p -value=0.051 entre o número de fraturas prévias e o valor do FRAX-AR para fratura da anca estando, portanto, muito próximo da significância estatística.

Conclusão

A DM e a OP parecem estar a dar as mãos em doentes eminentemente mais complexos e de difícil gestão como resultado do envelhecimento populacional.

O nosso estudo, original, perspetivou esta problemática depois da ocorrência de uma fratura da anca, em oposição a outros estudos que observaram populações antes da fratura. Este desenho aponta para que a prevalência de DM seja elevada nesta população e recorda como é fundamental gerir fatores cardiovasculares nesta população, e não apenas o risco de fraturas. Aponta ainda para limitações dos *scores* atuais de risco de fratura, apesar destes serem de facto revolucionários.

Reforça ainda que muito há a fazer nesta área de investigação, tanto por quem trata DM, como por quem trata OP.

Referências bibliográficas

1. Qaseem A, Forcica MA, McLean RM, Denberg TD. Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women: A clinical practice guideline update from the American college of physicians. *Annals of Internal Medicine*. 6 de Junho de 2017;166(11):818–39.
2. Silva J, Linhares D, Ferreira M, Amorim N, Neves N, Pinto R. Epidemiological trends of proximal femoral fractures in the elderly population in Portugal. *Acta Med Port*. 1 de Outubro de 2018;31(10):562–7.
3. Tian L, Yang R, Wei L, Liu J, Yang Y, Shao F, et al. Prevalence of osteoporosis and related lifestyle and metabolic factors of postmenopausal women and elderly men. *Medicine (United States)*. 1 de Outubro de 2017;96(43).
4. Abdulameer SA, Sahib MN, Sulaiman SAS. Cognitive perspective of osteoporosis among adults with type 2 diabetes mellitus: The Malaysian case. *Endocrinol Diabetes Metab*. 1 de Julho de 2022;5(4).
5. Willers C, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, et al. Osteoporosis in Europe: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos*. 26 de Dezembro de 2022;17(1):23.
6. Lin HH, Hsu HY, Tsai MC, Hsu LY, Chien KL, Yeh TL. Association between type 2 diabetes and osteoporosis risk: A representative cohort study in Taiwan. Vol. 16, PLoS ONE. Public Library of Science; 2021.
7. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. O Observatório Nacional da Diabetes. 2023;
8. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, Abrahamsen B, Schwartz A V., Ferrari SL. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nature Reviews Endocrinology* 2016 13:4 [Internet]. 23 de Setembro de 2016 [citado 1 de Janeiro de 2024];13(4):208–19. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrendo.2016.153>
9. Poiana C, Capatina C. Osteoporosis and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. Vol. 15, *Acta Endocrinologica*. Acta Endocrinologica Foundation; 2019. p. 231–6.
10. Cipriani C, Colangelo L, Santori R, Renella M, Mastrantonio M, Minisola S, et al. The Interplay Between Bone and Glucose Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 24 de Março de 2020;11.

11. Azeez TA. Osteoporosis and cardiovascular disease: a review. *Mol Biol Rep.* 30 de Fevereiro de 2023;50(2):1753–63.
12. Imerb N, Thonusin C, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Aging, obese-insulin resistance, and bone remodeling. *Mech Ageing Dev.* Outubro de 2020;191:111335.
13. Ock M, Lee S, Kim H. Osteoporosis or fracture risk associated with thiazolidinedione and proton pump inhibitor co-administration in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Pharm Ther.* 7 de Julho de 2022;47(7):1028–35.
14. Yokomoto-Umakoshi M, Kanazawa I, Kondo S, Sugimoto T. Association between the risk of falls and osteoporotic fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J.* 2017;64(7):727–34.
15. Eller-Vainicher C, Cairoli E, Grassi G, Grassi F, Catalano A, Merlotti D, et al. Pathophysiology and Management of Type 2 Diabetes Mellitus Bone Fragility. *J Diabetes Res* [Internet]. 2020 [citado 1 de Janeiro de 2024];2020. Disponível em: /pmc/articles/PMC7262667/
16. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy. *N Engl J Med* [Internet]. 2006; Disponível em: www.nejm.
17. Messerli FH, Grossman E. Therapeutic controversies in hypertension. *Semin Nephrol* [Internet]. 2005 [citado 1 de Janeiro de 2024];25(4):227–35. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16202695/>
18. Stein MS, Scherer SC, Walton SL, Gilbert RE, Ebeling PR, Flicker L, et al. Risk factors for secondary hyperparathyroidism in a nursing home population. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 1996 [citado 1 de Janeiro de 2024];44(4):375–83. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8706303/>
19. Cipriani C, Colangelo L, Santori R, Renella M, Mastrantonio M, Minisola S, et al. The Interplay Between Bone and Glucose Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 24 de Março de 2020;11.
20. Leidig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis? Vol. 109, *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001.
21. Hu L, Li T, Zou Y, Yin XL, Gan H. The Clinical Value of the RA-Adjusted Fracture Risk Assessment Tool in the Fracture Risk Prediction of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in China. *Int J Gen Med.* Janeiro de 2021;Volume 14:327–33.

22. Alfadhli EM, Alsharif AS, Alharbi RA, Alalawi SS, Darandari SE, Alsaedi SA, et al. Comparison of bone mineral density and Fracture Risk Assessment Tool in Saudi women with and without type 2 diabetes mellitus. *Saudi Med J*. 13 de Julho de 2022;43(7):700–7.
23. Moseley KF, Dobrosielski DA, Stewart KJ, De Beur SMJ, Sellmeyer DE. Lean mass and fat mass predict bone mineral density in middle-aged individuals with noninsulin-requiring type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Maio de 2011;74(5):565–71.
24. Jia G, Sowers JR. Hypertension in Diabetes: An Update of Basic Mechanisms and Clinical Disease. *AHA Journals*. Novembro de 2021;78(5):1197–205.
25. Rathinavelu S, Guidry-Elizondo C, Banu J. Molecular Modulation of Osteoblasts and Osteoclasts in Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*. 4 de Novembro de 2018;2018:1–11.
26. Zhou Y, Li Y, Zhang D, Wang J, Yang H. Prevalence and predictors of osteopenia and osteoporosis in postmenopausal Chinese women with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. Dezembro de 2010;90(3):261–9.
27. Valentini A, Cianfarani MA, De Meo L, Morabito P, Romanello D, Tarantino U, et al. FRAX tool in type 2 diabetic subjects: the use of HbA1c in estimating fracture risk. *Acta Diabetol*. 6 de Outubro de 2018;55(10):1043–50.
28. Bayani MA, Karkhah A, Hoseini SR, Qarouei R, Nourodini HQ, Bijani A, et al. The Relationship Between Type 2 Diabetes Mellitus and Osteoporosis in Elderly People: a Cross-sectional Study. Vol. 2. 2016.
29. Schwartz A V., Vittinghoff E, Bauer DC, Hillier TA, Strotmeyer ES, Ensrud KE, et al. Association of BMD and FRAX Score With Risk of Fracture in Older Adults With Type 2 Diabetes. *JAMA*. 1 de Junho de 2011;305(21):2184.
30. Bonaccorsi G, Fila E, Messina C, Maietti E, Ulivieri FM, Caudarella R, et al. Comparison of trabecular bone score and hip structural analysis with FRAX® in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Aging Clin Exp Res*. 8 de Outubro de 2017;29(5):951–7.
31. Ohira M, Suzuki S, Yoshida T, Koide H, Tanaka T, Tatsuno I. Fracture Risk Assessment Tool May Not Indicate Bone Fragility in Women With Type 2 Diabetes. *Am J Med Sci*. Novembro de 2020;360(5):552–9.

Anexo I

Parecer do Conselho de Administração da ULSG



Exma. Senhora
Dra. Cláudia Vaz
Diretora do Serviço de Reumatologia
Unidade Local de Saúde da Guarda, E.P.E.

SALM-03596-19-04150929

SUA REFERÊNCIA	SUA COMUNICAÇÃO DE	NOSSA REFERÊNCIA N.º: PROC. N.º:	DATA 12-04-2019
----------------	--------------------	--	--------------------

ASSUNTO: Pedido de autorização para a realização do Programa TOMBO (Terapêutica Ocupacional na Osteoporose)

Em referência ao assunto mencionado em epígrafe e conforme solicitado por V/Exa., vimos informar que, de acordo com o parecer da Comissão de Ética para a Saúde, da ULS da Guarda, E.P.E., nada temos a opor à realização do estudo e que o mesmo se encontra autorizado.

Com os melhores cumprimentos,

A Presidente do Conselho de Administração

Dr.ª Isabel Coelho
Presidente do Conselho de Administração
(Dr.ª Isabel Coelho)

IC/IM