

# O “peso” da insulina

## The “weight” of insulin

Nuno Gatta, Rosa Dantas, Magda Sousa, Jorge Henriques, Rafaela Araújo, Maria J. Moreira

Serviço de Medicina Interna. Centro Hospitalar do Baixo Vouga, EPE – Aveiro. Portugal.

### Resumo

**INTRODUÇÃO:** O declínio da função das células  $\beta$  no decurso natural da diabetes tipo 2 determina, em grande parte dos doentes, a necessidade de insulino-terapia (IT). Um aumento moderado de peso é usual após o início do tratamento, actuando por vezes como barreira à modificação do regime terapêutico. Têm sido apontados como factores de risco para aumento ponderal com a IT os níveis de HbA1c mais elevados no início do tratamento, baixo IMC inicial, e idades mais precoces.

**OBJECTIVOS:** Avaliar a variação ( $\Delta$ ) de peso de uma amostra de doentes da consulta de diabetologia com o início da IT e identificar factores associados com o aumento de peso.

**MATERIAL E MÉTODOS:** Foram analisados retrospectivamente os processos de 50 doentes insulino-tratados. Foram calculadas a  $\Delta$  de peso e a  $\Delta$  de HbA1c no primeiro ano de IT. Avaliou-se a  $\Delta$  de peso e a  $\Delta$  de HbA1c por sexo, tipo de insulina, toma concomitante de metformina, três níveis de actividade física e número de refeições diárias. Verificou-se a correlação da  $\Delta$  de peso com o valor de HbA1c, IMC e idade no início da IT.

**RESULTADOS:** Dos processos analisados, 62% foram do sexo masculino, a média ( $\pm$ DP) das idades foi 63.34 $\pm$ 11.19 anos, e a média ( $\pm$ DP) do IMC inicial foi de 29.61 $\pm$ 4.54 kg/m<sup>2</sup>. Com o início da IT, no período de um ano houve um aumento, estatisticamente significativo ( $p < 0.001$ ), em média ( $\pm$ DP) de peso de 3.16 $\pm$ 4.18 kg. Houve também uma diminuição da HbA1c de -1.27 $\pm$ 1.81 % com significado estatístico ( $p < 0.001$ ). Não foi encontrada qualquer significância estatística entre a  $\Delta$  de peso e a  $\Delta$  de HbA1c por sexo, tipo de insulina (insulina mais prevalente, glargina: 42%), toma concomitante de metformina (32%), níveis de actividade física (74% sem actividade física) ou número de refeições diárias (nº mais prevalente, 5 ref./dia: 34%). Não houve correlação estatisticamente significativa entre a  $\Delta$  de peso e a HbA1c inicial, assim como com a idade dos doentes. A correlação entre a  $\Delta$  de peso e o IMC inicial mostrou-se estatisticamente significativa ( $p = 0.002$ ) no sentido inverso ( $r = -0.431$ ).

**DISCUSSÃO:** Nesta análise retrospectiva foi identificada uma correlação inversa entre o IMC inicial dos doentes e a  $\Delta$  de peso verificada após o primeiro ano de IT, não se confirmando uma correlação significativa da  $\Delta$  de peso com a HbA1c inicial ou a idade dos pacientes. Assim, os doentes de mais baixo IMC propostos para início de IT, deverão ser alvo de uma vigilância ponderal ainda mais rigorosa e de um plano nutricional e de exercício físico mais intensivo.

**Palavras-chave:** diabetes mellitus tipo 2, insulina, aumento de peso, índice de massa corporal, HbA1c.

### Introdução

A diabetes *mellitus* tipo 2 é uma das grandes “epidemias” do século XXI. A sua enorme prevalência no mundo ocidental, o difícil controlo da doença e das suas complicações apesar das constantes inovações terapêuticas, e a gestão dos efeitos secundários da terapêutica tornam a diabetes um permanente desafio. O declínio da função das células  $\beta$  no decurso natural da doença determina, em grande parte dos doentes, a necessidade de insulino-terapia (IT). Um aumento moderado de peso é usual após o início do tratamento, actuando por vezes

### Abstract

**INTRODUCTION:** The decline of  $\beta$  cell function during type 2 diabetes mellitus natural course determines, in the majority of patients, the need of insulin therapy. A moderate weight gain is usual after insulin treatment begins, sometimes acting as a barrier to modification of the treatment regimen. Suggested risk factors for weight gain with insulin treatment (IT) are: higher HbA1c levels at baseline, low initial BMI and younger ages.

**OBJECTIVES:** To measure the variation ( $\Delta$ ) of weight in a sample of diabetic outpatients when IT is started and the identification of factors related to weight gain change.

**MATERIAL AND METHODS:** 50 patients that started treatment with insulin were retrospectively analysed. The  $\Delta$  of weight and the  $\Delta$  of HbA1c during the first year of IT was calculated related to sex, type of insulin administered, metformin concomitant intake, 3 levels of physical activity and number of daily meals. The correlation of the  $\Delta$  of weight with the value of HbA1c, BMI and age was analyzed at the beginning of the IT.

**RESULTS:** Of the analysed patients, 62% were male, the mean ( $\pm$ SD) age was 63.34 $\pm$ 11.19 years, and the mean ( $\pm$ SD) initial BMI was 29.61 $\pm$ 4.54 kg/m<sup>2</sup>. With the onset of IT, within a year, there was a statistically significant weight gain, ( $p < 0.001$ ), of 3.16 $\pm$ 4.18 kg (mean $\pm$ SD). There was also a decrease of HbA1c of -1.27 $\pm$ 1.81% (mean $\pm$ SD) ( $p < 0.001$ ). It wasn't found any statistical relation between the  $\Delta$  of weight and the  $\Delta$  of HbA1c by sex, type of insulin (most prevalent insulin, glargine: 42%), metformin concomitant intake (32%), levels of physical activity (74% with no physical activity) or number of daily meals (most prevalent number, 5 meals/day: 34%). There was not significant correlation between the  $\Delta$  of weight, baseline HbA1c or age of patients. Only the correlation between the  $\Delta$  of weight and initial BMI was statistically significant ( $p = 0.002$ ) with an inverse relationship ( $r = -0.431$ ).

**DISCUSSION:** An inverse correlation between patients initial BMI and the  $\Delta$  of weight was verified after the first year of insulin treatment, without detecting any significant correlation between the  $\Delta$  of weight, baseline HbA1c or patients age. Therefore, patients with lower BMI's offered to start insulin treatment, should be targeted for a more rigorous weight awareness and more intensive nutritional and exercise management plans.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, insulin, weight gain, body mass index, HbA1c protein.

como barreira à modificação do regime terapêutico. Têm sido apontados como factores de risco para aumento ponderal com a IT os níveis de HbA1c mais elevados no início do tratamento, baixo índice de massa corporal (IMC), e idades mais precoces<sup>1</sup>. Paralelamente, tem sido sugerido por alguns autores que os novos agentes terapêuticos apresentam menor impacto na variação de peso<sup>2,3</sup>. Por outro lado, a metformina, agente terapêutico de primeira linha no tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2, é sabidamente responsável por uma considerável perda de peso dos doentes, possivelmente contrabalançando

os efeitos ponderais da insulina. O objectivo deste trabalho foi avaliar a variação ( $\Delta$ ) de peso de uma amostra de doentes da consulta de diabetologia com o início da IT, e identificar eventuais factores associados com o aumento de peso.

## Material e métodos

foi efectuada a análise retrospectiva dos processos clínicos dos doentes insulino-tratados da Consulta de Diabetologia do Centro Hospitalar do Baixo Vouga, EPE – Aveiro, com consulta efectuada em Agosto / Setembro de 2010. Foram eliminados os casos admitidos à consulta já em regime de insulino-terapia e outras formas de diabetes que não a diabetes *mellitus* tipo 2, permitindo a identificação de 57 casos potenciais, dos quais sete representaram *miss cases*. Foram recolhidas como variáveis, o número do processo, data de nascimento, sexo, data de início da IT, tipo de insulina prescrita, toma concomitante ou não de metformina, peso inicial dos doentes, altura, peso após um ano de IT, HbA1c prévia à IT, HbA1c após um ano de IT, nível de actividade física reportada, e número de refeições diárias. A análise estatística foi efectuada utilizando o *software* informático *SPSS Statistics Versão 20*. Através do teste de Wilcoxon para pares emparelhados foi efectuado o cálculo da  $\Delta$  de peso e a  $\Delta$  de HbA1c durante o primeiro ano de IT. Foi avaliada a  $\Delta$  de peso e a  $\Delta$  de HbA1c por sexo, tipo de insulina prescrita, toma concomitante ou não de metformina, três níveis de actividade física reportada pelos doentes e número de refeições diárias dos seus hábitos alimentares através do teste de Kruskal-Wallis (teste U de Mann-Whitney para a toma de Metformina). Foi verificada a correlação da  $\Delta$  de peso com o valor de HbA1c, IMC e idade dos doentes no início da IT utilizando a correlação de Spearman.

## Resultados

dos 50 indivíduos seleccionados 62% (n=31) eram do sexo masculino com 38% (n=19) do sexo feminino. A idade média ( $\pm$ DP) dos doentes no início da insulino-terapia foi de  $63.34 \pm 11.19$  anos. Observou-se um peso inicial médio ( $\pm$ DP) de  $77.78 \pm 16.52$  kg (sexo masculino  $82.54$  kg, feminino  $70.02$  kg), que correspondeu a um IMC inicial médio ( $\pm$ DP) de  $29.61 \pm 4.54$  kg/m<sup>2</sup> (sexo masculino  $29.40$  kg/m<sup>2</sup>, feminino  $29.95$  kg/m<sup>2</sup>) classificado como excesso de peso pela Organização Mundial de Saúde (OMS). A HbA1c inicial média ( $\pm$ DP) foi de  $8.77 \pm 2.12\%$  (sexo masculino  $8.01\%$ , feminino  $10.00\%$ ) espelhando o mau controlo glicémico, principalmente no sexo feminino, prévio à IT. Quando estratificados os doentes por insulina prescrita no início do tratamento observou-se que a insulina mais prevalente foi a glargina (42%, n=21), seguida de pré-mistura 30% rápida / 70% intermédia (14%, n=7) e da detemir (10%, n=5), contando as restantes insulinas com 34% (n=17) das prescrições. Dos 50 doentes que iniciaram IT, 16 mantiveram a toma simultânea de metformina (32%). Na Tabela 1 podemos observar a distribuição dos doentes pelo número de refeições diárias segundo os seus hábitos alimentares, assim como o nível de actividade física semanal praticado pelos doentes. Foram consideradas “actividades

físicas” todos os exercícios aeróbios contínuos realizados para a intencional prática de exercício físico, com carácter periódico e regular. Segundo a OMS, a prática de exercício físico regular na população adulta deve ser igual ou superior a 150 minutos por semana, o que levou à estratificação dos níveis de actividade física em 3 categorias, como se pode observar na Tabela 1.

Tabela 1. Distribuição dos doentes por número de refeições realizadas por dia, e por níveis de actividade física semanal

Número de refeições diárias	% de doentes (n)
3	12% (6)
4	24% (12)
5	34% (17)
6	30% (15)
Nível de actividade física	
Sem actividade	74% (37)
< 150 minutos / semana	18% (9)
$\geq$ 150 minutos / semana	8% (4)

Gráfico 1. Variação de peso após um ano de IT distribuída por sexo.  
\*Teste de Wilcoxon para pares emparelhados

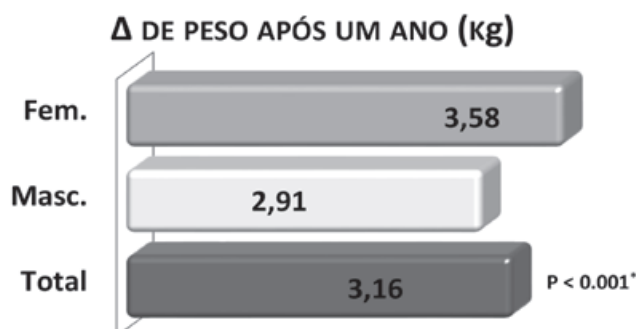
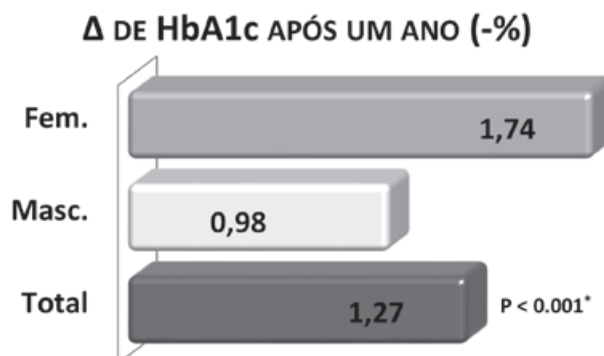


Gráfico 2. Variação da HbA1c após um ano de IT distribuída por sexo.  
\*Teste de Wilcoxon para pares emparelhados



Com a instituição da IT, no período de um ano, houve um aumento estatisticamente significativo ( $p < 0.001$ ), em média ( $\pm DP$ ) de peso de  $3.16 \pm 4.18$  kg (Gráfico 1). Houve também uma diminuição média ( $\pm DP$ ) da HbA1c de  $-1.27 \pm 1.81$  % com significado estatístico ( $p < 0.001$ ) (Gráfico 2).

Não foi encontrada qualquer significância estatística entre a  $\Delta$  de peso e a  $\Delta$  HbA1c por sexo, tipo de insulina, toma ou não de metformina, níveis de actividade física, ou número de refeições diárias (Tabela 2).

Tabela 2. Avaliação de variáveis. Variação de peso e variação da HbA1c por insulina prescrita, toma de metformina, nível de actividade física e número de refeições diárias

	Tipo de Insulina	Toma de Metformina	Níveis de actividade física	Número de refeições diárias
$\Delta$ de peso	P = 0.594*	P = 0.819**	P = 0.406*	P = 0.188*
$\Delta$ HbA1c	P = 0.171*	P = 0.958**	P = 0.988*	P = 0.366*

\*Teste de Kruskal-Wallis. \*\*Teste U de Mann-Whitney

Do mesmo modo, não foi encontrada correlação estatisticamente significativa entre a  $\Delta$  de peso e a HbA1c inicial, assim como com a idade dos doentes no momento da instituição da IT (Tabela 3). No entanto, a correlação entre a  $\Delta$  de peso e o valor de IMC prévio à IT mostrou-se estatisticamente significativa ( $p = 0.002$ ) no sentido inverso ( $r = -0.431$ ) (Tabela 3).

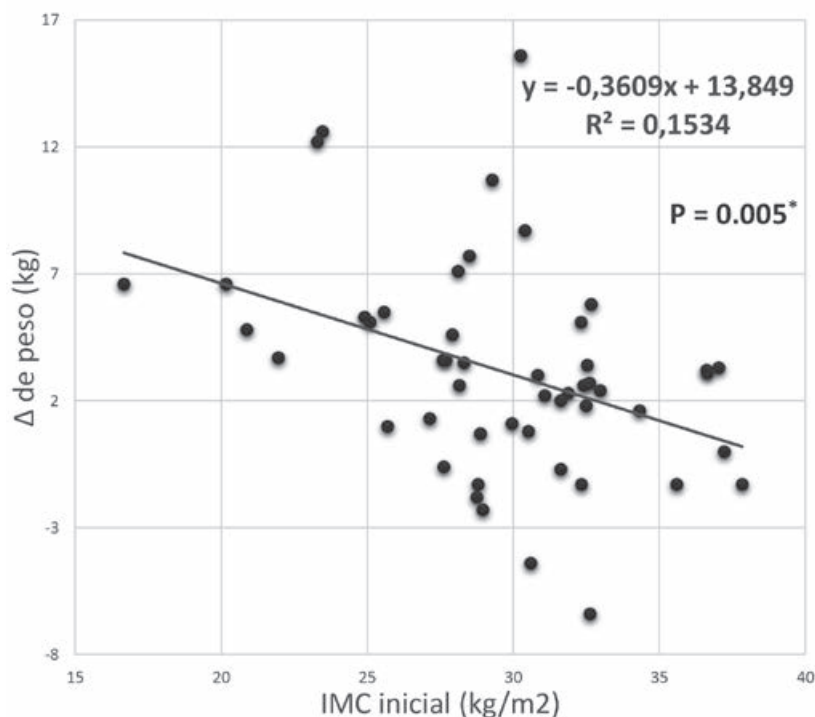
Tabela 3. Correlação da  $\Delta$  de peso com HbA1c inicial, IMC inicial e Idade

	HbA1c inicial	IMC inicial	Idade
$\Delta$ de peso			
Correlação de Spearman	0.160	-0.431*	0.083
Sig. (2-tailed)	0.268	0.002	0.566

\*Correlação significativa ao nível 0.01 (2-tailed).

O Gráfico 3 mostra a regressão linear da  $\Delta$  de peso com o IMC prévio à instituição da terapêutica.

Gráfico 3. Regressão linear da variação de peso com o índice de massa corporal prévio à IT. \*Correlação de Spearman



## Discussão

podemos observar que a população estudada se revelou com evidente excesso ponderal e mau controlo metabólico prévio à IT. De realçar ainda um sedentarismo preocupante num grupo de doentes metabolicamente fragilizado. Na população estudada, no período de um ano de IT, houve um aumento ponderal significativo que se correlacionou inversamente com o IMC apresentado na instituição da terapia. Esta correlação poderá estar na dependência de uma maior perda ponderal por parte de alguns doentes previamente à instituição da terapêutica que retomam o seu peso "basal" após a IT. Este resultado faz-nos ainda refletir sobre o receio habitual do início da IT nos doentes mais obesos, uma vez que não foi este o grupo de doentes com o maior aumento de peso.

A ausência de correlação significativa da  $\Delta$  de peso com a HbA1c basal e com a idade dos doentes, como nos têm revelado outros estudos<sup>4</sup>, prende-se possivelmente no facto da amostra não possuir o número necessário para potenciar a correlação. Sendo um estudo retrospectivo, algumas observações estão também limitadas. Por exemplo, a razão da metformina não ter mostrado impacto na prevenção do ganho ponderal, deve-se provavelmente a este fármaco ter sido instituído antes do início da IT (e da medição do peso basal), tendo exercido o seu efeito no peso previamente às consequências da IT.

O ganho ponderal, a par dos episódios de hipoglicémia, é o efeito secundário mais significativo da IT, sendo imperioso a identificação dos factores de risco associados a este aumento de peso nos doentes que iniciam insulina. Esta identificação revela-se extremamente importante no controlo da doença e na prevenção de consequências metabólicas e cardiovasculares nesta população de risco acrescido, uma vez que o excesso de peso é um reconhecido factor de agravamento do controlo glicémico e da morbimortalidade associada à diabetes<sup>5</sup>. Assim, poder-se-ão evidenciar precocemente os indivíduos que irão necessitar de vigilância ponderal ainda mais rigorosa e de um plano nutricional e de exercício físico mais intensivo, conhecidamente preventivo do aumento ponderal<sup>6</sup>.

## Bibliografia

1. Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Diabetes Care* 1988; 11:567.
2. Larger, E. Weight gain and insulin treatment. *Diabetes Metab.* 2005; 31:4S51.
3. Fajardo Montañana C, Hernández Herrero C, Rivas Fernández M. Less weight gain and hypoglycaemia with once-daily insulin detemir than NPH insulin in intensification of insulin therapy in overweight Type 2 diabetes patients: the PREDICTIVE BMI clinical trial. *Diabet Med.* 2008 Aug; 25(8):916-23.
4. Shaefer CF, Reid TS, Dailey G, Mabrey ME, et al. Weight change in patients with type 2 diabetes starting basal insulin therapy: correlates and impact on outcomes. *PostgradMed.* 2014 Oct; 126(6):93-105.
5. Jansen HJ, Vervoort G, van der Graaf M, Tack CJ. Pronounced weight gain in insulin-treated patients with type 2 diabetes mellitus is associated with an unfavourable cardiometabolic risk profile. *Neth J Med.* 2010 Nov; 68(11):359-66.
6. Jacob AN, Salinas K, Adams-Huet B, Raskin P. Potential causes of weight gain in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2006 Jul; 8(4):404-11.