

Diabetes, a Possible Treatable Trait in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Analysis of a Cohort

Diabetes, um Possível *Treatable Trait* na Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica: Análise de uma Coorte

Luísa Viveiros , Andrea Mateus, João Neves , Paulo Conceição , Inês Marques Ferreira , Ana Rubim Correia 

Abstract:

Introduction: Diabetes *mellitus* is a common comorbidity and is associated with a worse prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. Recently, an approach based on treatable traits has been proposed to manage chronic obstructive pulmonary disease. Despite the evidence on the physiopathological relationship between diabetes and chronic obstructive pulmonary disease, data on diabetes as a treatable trait for chronic obstructive pulmonary disease is still scarce.

Methods: A retrospective cohort study was conducted on chronic obstructive pulmonary disease patients evaluated in the Internal Medicine outpatient clinic of a university hospital. Occurrence of diabetes *mellitus*, glycemic control and chronic obstructive pulmonary disease outcomes were assessed.

Results: Two hundred seventy-nine chronic obstructive pulmonary disease patients were enrolled. Most patients were male (76.3%). The mean age was 71.1 ± 9.5 years. Diabetes prevalence was 30.8%. Most diabetic patients (54.7%) presented glycemic control under target ($HbA1c < 7\%$). Median HbA1c was 6.7% [1.0]. There was no statistically significant difference in chronic obstructive pulmonary disease stage, acute exacerbation risk, length of hospital stays, and mortality between diabetic and non-diabetic patients.

Conclusion: Diabetes prevalence and incidence in chronic obstructive pulmonary disease patients were higher in comparison to the general population. Good glycemic control was achieved in most diabetic patients. In this population, diabetes was not associated with worse outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. Diabetes should be considered as a treatable trait of chronic obstructive pulmonary disease and glycemic control should be a therapeutic target among these patients. Internal Medicine consultation has an important role in the integrative approach chronic obstructive pulmonary disease patients benefit from.

Keywords: Diabetes Mellitus; Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/therapy.

Resumo:

Introdução: A diabetes *mellitus* é uma comorbilidade comum e associa-se a pior prognóstico na doença pulmonar obstrutiva crónica. Recentemente, tem sido proposta a abordagem de múltiplos *treatable traits* no tratamento da doença pulmonar obstrutiva crónica. Apesar da evidência da relação fisiopatológica entre as duas doenças, a literatura relativa à diabetes *mellitus* como *treatable trait* da doença pulmonar obstrutiva crónica é escassa.

Métodos: Realizou-se um estudo de coorte retrospectivo, que incluiu indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crónica, seguidos na Consulta Externa de Medicina Interna de um hospital universitário. Foram avaliados a presença de diabetes *mellitus*, o controlo glicémico e os *outcomes* da doença pulmonar obstrutiva crónica.

Resultados: Foram incluídos 279 doentes. A maioria (76,3%) era do sexo masculino, com média etária de $71,1 \pm 9,5$ anos. A prevalência da diabetes *mellitus* foi 30,8%. A maioria dos doentes diabéticos (54,7%) apresentou bom controlo glicémico ($HbA1c < 7\%$). A mediana de HbA1c foi 6,7% [1,0]. Não se verificou uma diferença estatisticamente significativa entre diabéticos e não diabéticos relativamente ao estadió da doença pulmonar obstrutiva crónica, risco de exacerbação aguda de doença pulmonar obstrutiva crónica a um ano, tempo de internamento por exacerbação aguda ou mortalidade a um ano.

Conclusão: A prevalência e a incidência de diabetes *mellitus* nos doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica foram superiores em relação à população geral. Nesta população, verificou-se um bom controlo glicémico na maioria dos doentes e a diabetes não se associou a *outcomes* adversos na doença pulmonar obstrutiva crónica. A diabetes deve ser considerada como *treatable trait* da doença pulmonar obstrutiva crónica e o controlo glicémico deve ser um alvo terapêutico. A consulta externa de Medicina Interna desempenha um importante papel na abordagem integradora de que o doente com doença pulmonar obstrutiva crónica beneficia.

Palavras-Chave: Diabetes Mellitus; Doença Obstrutiva Crónica do Pulmão/tratamento.

Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde de Santo António, Porto, Portugal

<https://doi.org/10.24950/rspmi.2595>

Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) é comum e de prevalência crescente.¹ Estima-se que a sua prevalência global seja 10,3%.² É uma das principais causas de morte na maioria dos países. Caracteriza-se por obstrução persistente das vias aéreas, causando sintomas respiratórios crónicos, como dispneia, tosse e expetoração.³

Os doentes com DPOC apresentam comorbilidades que podem afetar negativamente a qualidade de vida, a mortalidade e os custos associados aos cuidados de saúde.^{1,4} Em particular, existe evidência crescente de que a diabetes *mellitus* é uma comorbilidade comum da DPOC e que se associa a pior prognóstico.¹

A abordagem de *treatable traits* tem sido proposta como um novo paradigma no tratamento das doenças das vias aéreas complexas, nomeadamente, a DPOC. Tem como objetivo a aplicação de medicina personalizada para obtenção de melhores *outcomes*. Esta abordagem surge das limitações inerentes à *step-therapy* que, visando a escalada por níveis de broncodilatadores de longa ação e/ou corticosteróides inalados, não se tem traduzido em novas melhorias de prognóstico das doenças das vias aéreas desde o início do século XXI.⁵

A DPOC cursa com significativa heterogeneidade individual. A abordagem de *treatable traits* reconhece que vários fenótipos podem coexistir no mesmo doente e que todos devem ser abordados.⁶ Os *treatable traits* devem ser: 1) de relevância clínica; 2) identificáveis e mensuráveis; 3) tratáveis.⁵

Embora vários *treatable traits* da DPOC tenham sido descritos, a literatura relativa à diabetes é escassa. No entanto, a prevalência da diabetes nos doentes com DPOC é superior à prevalência na população geral e existe evidência crescente de que a diabetes e a DPOC enquanto comorbilidades potenciam a progressão mútua da doença.⁷

O objetivo deste estudo foi determinar o impacto da diabetes na DPOC. Realizámos um estudo retrospectivo de uma população com DPOC, comparando *outcomes* entre os doentes diabéticos e não diabéticos. Apresentamos ainda uma revisão da literatura relativamente ao potencial papel da diabetes enquanto *treatable trait* da DPOC.

Métodos

AMOSTRA

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo. Foram incluídos doentes com diagnóstico estabelecido de DPOC – definido por relação do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEMS)/capacidade vital forçada (CVF) pós-broncodilatação $\leq 0,70$ no contexto clínico compatível (critérios GOLD 2023)³ – seguidos em Consulta Externa (CE) de Doenças Respiratórias do Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar Universitário de Santo António (CHUdSA). Foram incluídos de forma consecutiva todos os doentes avaliados em CE de Doenças Respiratórias entre 1 de Maio de 2021 e 1 de Maio

de 2022. O período de observação decorreu entre 1 agosto de 2021 e 1 Agosto de 2022. Foram excluídos os doentes com período de seguimento inferior a um ano em 1 agosto de 2022 e/ou com patologia respiratória concomitante.

DESENHO DO ESTUDO

Foram obtidos a partir dos registos clínicos dados relativos às seguintes variáveis: sexo; idade; grau da DPOC; contagem absoluta de eosinófilos no sangue periférico; ocorrência de exacerbações agudas da DPOC (EADPOC), a sua classificação e, quando aplicável, a demora de internamento; mortalidade; administração de corticoterapia inalada e sistémica; existência de diabetes, a sua terapêutica, lesões de órgão-alvo e valor de hemoglobina glicada (HbA1c).

A DPOC foi classificada em estádios de acordo com a gravidade de obstrução do fluxo aéreo após broncodilatação de acordo com os critérios *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD): GOLD 1 (ligeira) se VEMS $\geq 80\%$ do previsto; GOLD 2 (moderada) se VEMS $< 80\%$ e $\geq 50\%$ do previsto; GOLD 3 (grave) se VEMS $\geq 30\%$ e $< 50\%$ do previsto; GOLD 4 (muito grave) se VEMS $< 30\%$ do previsto.³

Considerou-se como EADPOC a agudização com necessidade de prescrição de antibiótico e/ou corticóides sistémicos. A EADPOC foi classificada como grave perante necessidade de internamento.⁸ A dose diária de corticoterapia inalada foi classificada em baixa, média ou alta.⁹ Para efeitos do estudo, foram consideradas como exposição a administração de corticoterapia inalada e sistémica entre 1 de Agosto de 2020 e 1 de Agosto de 2021.

O diagnóstico de diabetes foi estabelecido de acordo com os critérios da American Diabetes Association (ADA). Foi utilizado o doseamento da hemoglobina glicada A1c, com limiar de diagnóstico de $\geq 6,5\%$.¹⁰ O alvo terapêutico global para a diabetes foi estabelecido como HbA1c $< 7\%$, de acordo com as recomendações da ADA.¹¹

O protocolo de investigação foi aprovado pela Comissão de Ética do CHUdSA.

MEDIDAS DE OUTCOMES

Os *outcomes* dos doentes com DPOC e diabetes foram comparados com os *outcomes* de doentes com DPOC sem diabetes nas seguintes variáveis: EADPOC no último ano, incluindo EADPOC grave e tempo de internamento; mortalidade global e por causas específicas, nomeadamente, cardiovascular e respiratória, incluindo EADPOC.

Os doentes com DPOC e diabetes foram divididos em 2 grupos de acordo com o controlo glicémico, definido pelos níveis de HbA1c: controlo glicémico adequado (HbA1c $< 7\%$) ou (HbA1c $\geq 7\%$). Foram comparados entre estes 2 grupos o risco de EADPOC e o tempo de internamento.

Foi ainda determinado o risco relativo para pneumonia associada ao uso de corticoterapia inalada e para diabetes de novo associada ao uso de corticoterapia sistémica.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram submetidos a análise estatística em IBM® SPSS® Statistics versão 29 para Mac® e *VassarStats.net*. As variáveis categóricas são apresentadas como frequências e percentagens. As variáveis contínuas são apresentadas como média \pm desvio-padrão ou mediana [amplitude interquartil]. A distribuição normal das variáveis contínuas foi avaliada através de medidas de assimetria e achatamento ou do teste de Kolmogorov-Smirnov. Foi utilizado o teste t de *Student* para amostras independentes para amostras independentes para as variáveis que seguem uma distribuição normal. O teste Mann-Whitney foi aplicado a variáveis contínuas que não apresentavam distribuição normal. Foram realizados os testes de Qui-quadrado ou Fisher para comparar variáveis categóricas e proporções. A mortalidade a um ano foi avaliada com recurso à curva de Kaplan-Meier e teste *Log Rank*. O intervalo de confiança de uma proporção foi calculado com recurso a *VassarStats.net*. Foi assumido um nível de significância estatística de $p < 0,05$.

Resultados

No período em análise, foi obtida uma amostra de 360 doentes. Foram excluídos 81 doentes, dos quais 73 por incumprimento de período de seguimento, 5 por diagnóstico de DPOC não confirmado e 3 por patologia pulmonar concomitante (asma; doença intersticial fibrosante secundária a Síndrome de Sjögren; síndrome ventilatória mista associado a esclerose lateral primária).

No total de 279 doentes com DPOC, a maioria (76,3%; $n = 213$) era do sexo masculino (Fig. 1 e Tabela 1). A média

etária foi $71,1 \pm 9,5$ anos. A média de idades dos doentes diabéticos foi significativamente superior à média de idades dos doentes não diabéticos (73 *versus* 70 anos, $p = 0,007$) (Tabela 1).

Cerca de 24% dos doentes mantinha tabagismo ativo. A maioria dos doentes (61,3%; $n = 171$) era ex-fumador. O tabagismo ativo foi significativamente mais frequente entre os indivíduos sem diabetes (28,0% *versus* 15,1%, $p = 0,020$) (Tabela 1).

A maior proporção dos doentes apresentava DPOC grau 2 (48,0%; $n = 134$) e grau 3 (32,3%; $n = 90$). Uma minoria apresentava DPOC grau 1 (9,7%; $n = 27$) e grau 4 (10,0%; $n = 28$) (Fig. 1). Não se verificou uma diferença estatisticamente significativa nos estadios da DPOC entre os doentes diabéticos e não diabéticos (Tabela 1).

A prevalência da diabetes foi 30,8% ($n = 86$). Durante o ano de seguimento, a incidência de diabetes foi 4,4% (IC 95% 2,2-8,5) ($n = 9$). A mediana de HbA1c foi 6,7% [1,0]. A maioria dos doentes diabéticos (54,7%; $n = 47$) apresentava bom controlo metabólico, com HbA1c $< 7\%$. O tempo médio de evolução, desde o diagnóstico, da diabetes foi $9,3 \pm 5,6$ anos (Tabela 2).

Entre os doentes diabéticos, as lesões de órgão-alvo mais frequentes foram a cardiopatia (59,3%) e a nefropatia (53,5%), seguidas da doença arterial periférica (45,3%) e doença cerebrovascular (29,1%). A maioria encontrava-se sob terapêutica com metformina (72,1%) e cerca de um terço (27,9%) estava sob inibidores do co-transportador 2 de sódio e glicose (SGLT2) (Tabela 2).

No período de um ano, 54 doentes (19,4%) apresentaram pelo menos uma exacerbação da doença respiratória

Tabela 1: Caracterização e *outcomes* dos doentes com DPOC

	Total (n = 279)	Diabetes (n = 86)	Sem diabetes (n = 193)	Valor p
Idade	71,1 \pm 9,5	73,4 \pm 8,4	70,2 \pm 9,8	0,007*
Sexo masculino	213 (76,3)	66 (76,7)	147 (76,2)	0,916
Hábitos tabágicos				
Fumadores (%)	67 (24,0)	13 (15,1)	54 (28,0)	0,020*
Ex-fumadores (%)	171 (61,3)	56 (65,1)	115 (59,6)	0,381
Não fumadores (%)	41 (14,7)	17 (19,8)	24 (12,4)	0,110
Estadio DPOC				
GOLD 1 (%)	27 (9,7)	8 (9,3)	19 (9,8)	0,888
GOLD 2 (%)	134 (48,0)	48 (55,8)	86 (44,6)	0,082
GOLD 3 (%)	90 (32,3)	25 (29,1)	65 (33,7)	0,447
GOLD 4 (%)	28 (10,0)	5 (5,8)	23 (11,9)	0,117
EADPOC no último ano				
EADPOC grave	29 (10,4)	10 (11,6)	19 (9,8)	0,652
Tempo de internamento, dias				
Mediana	9,5	14,0	7,0	0,500
AIQ	16,0	29,0	13,0	

Dados apresentados em número (%) e média \pm desvio-padrão

* Significância estatística

AIQ: amplitude interquartil; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crónica; EADPOC: exacerbação aguda de doença pulmonar obstrutiva crónica

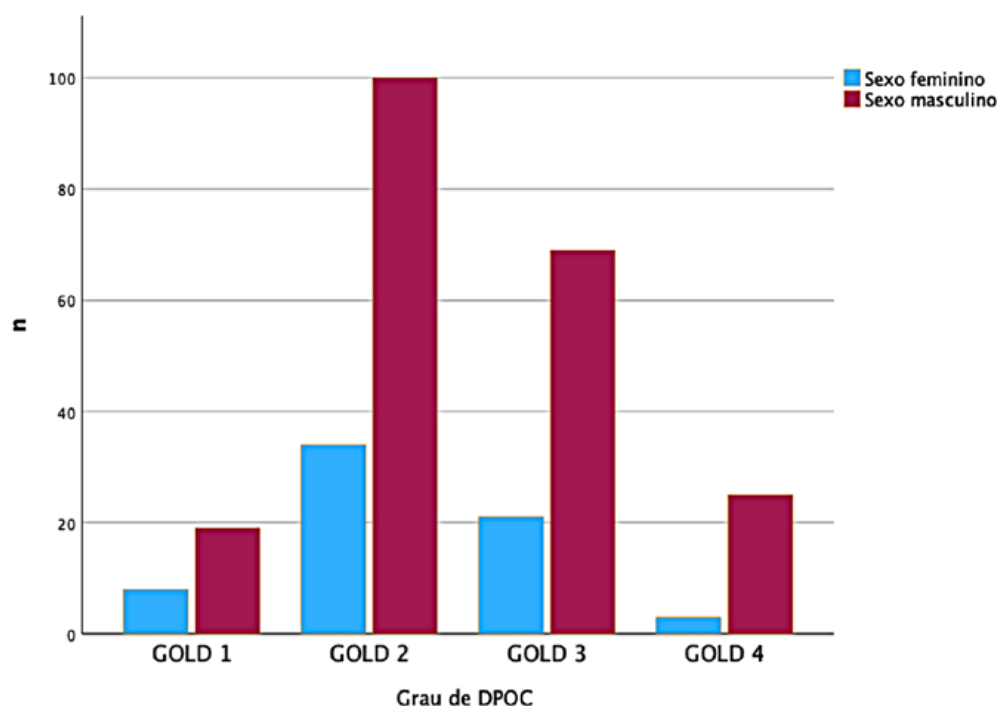


Figura 1: Frequência absoluta dos graus da doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) na população estudada. GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

Tabela 2: Caracterização da diabetes nos doentes com DPOC.

	Total (n = 86)
Incidência a um ano IC 95%	9 (4,4) 2,2-8,5
HbA1c	
Mediana	6,7%
AIQ	1,0
< 7%	47 (54,7)
≥ 7%	30 (34,9)
Tempo de evolução, anos	9,3 ± 5,6
Lesões de órgão-alvo	
Retinopatia	5 (5,8)
Neuropatia	6 (7,0)
Nefropatia	46 (53,5)
Cardiopatia	51 (59,3)
Doença arterial periférica	39 (45,3)
Doença cerebrovascular	25 (29,1)
Terapêutica	
Metformina	62 (72,1)
iDPP4	22 (25,6)
iSGLT2	24 (27,9)
arGLP-1	4 (4,7)
Insulina	12 (14,0)

Dados apresentados em número (%) e média ± desvio-padrão
AIQ: amplitude interquartil; arGLP-1: agonistas dos receptores do *glucagon-like peptide-1*; HbA1c: hemoglobina glicada; IC: intervalo de confiança; iDPP4: inibidores da dipeptidil peptidase 4; iSGLT2: inibidores do co-transportador 2 de sódio e glicose

e 10,4% foram internados por EADPOC (Tabela 1). Não se verificou uma diferença estatisticamente significativa no risco de EADPOC a um ano entre diabéticos e não diabéticos (14,0% vs 21,8%; $p = 0,127$), incluindo EADPOC grave (11,6% vs 9,84%; $p = 0,652$). Relativamente aos indivíduos diabéticos, não se verificou uma diferença estatisticamente significativa no risco de EADPOC a um ano entre os que apresentavam bom controlo glicémico e os restantes (12,8% vs 13,3%; $p = 1,000$).

O tempo de internamento por EADPOC grave (Tabela 1) nos doentes diabéticos não diferiu significativamente dos doentes não diabéticos (14,0 [29,0] vs 7,0 [13,0] dias; $p = 0,500$). Entre os doentes diabéticos com bom controlo glicémico e os restantes, a diferença de tempo de internamento também não foi estatisticamente significativa (24,5 [31,0] vs 10,5 [39,0] dias; $p = 0,386$).

A mortalidade global a um ano nos doentes com DPOC foi 4,7% ($n = 13$) (Fig. 2). A maioria dos óbitos foi devida a patologia respiratória (53,8%; $n = 7$). A EADPOC foi a causa de morte mais frequente (38,5%; $n = 5$). A restante mortalidade foi de causa cardiovascular ($n = 4$) ou não identificada na consulta do processo clínico ($n = 2$). Embora a mortalidade global a um ano tenha sido superior em doentes diabéticos (7,0%; $n = 6$), comparativamente a doentes não diabéticos (3,6%; $n = 7$), a diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,694$). Embora não estatisticamente significativa, verificou-se também uma tendência para maior mortalidade por causa respiratória (5,8% vs 1,0%; $p = 0,150$) e por EADPOC (4,7% vs 0,5%; $p = 0,052$) entre os

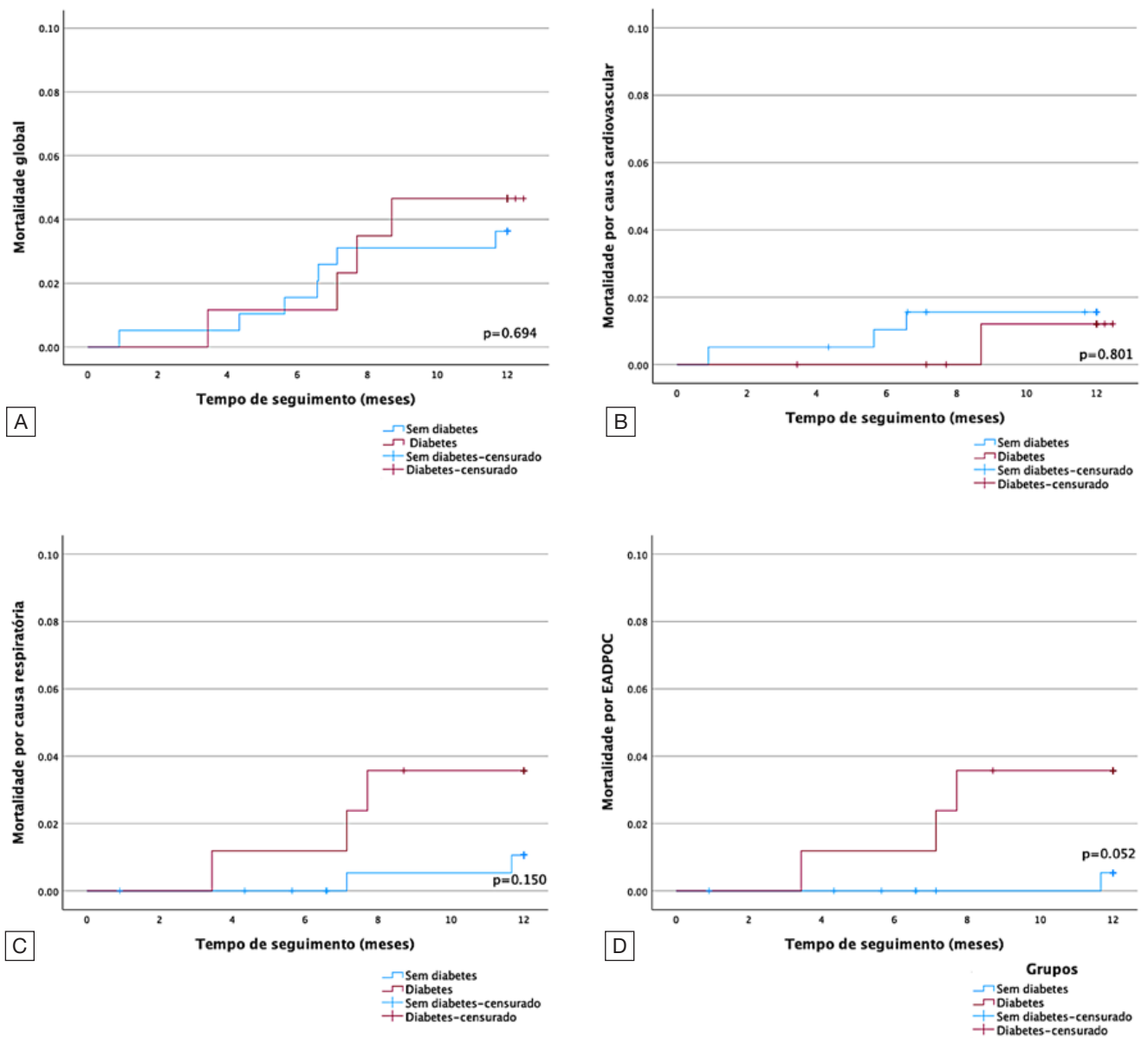


Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de mortalidade a um ano por várias causas nos doentes com DPOC. **A)** mortalidade global; **B)** mortalidade por causa cardiovascular; **C)** mortalidade por causa respiratória; **D)** mortalidade por exacerbação aguda de DPOC (EADPOC).

doentes diabéticos, comparativamente aos não diabéticos. No que respeita aos doentes diabéticos, os óbitos ocorreram em doentes com bom controlo glicémico.

Entre os doentes admitidos por EADPOC grave (10,4%; n = 29), a maioria encontrava-se sob corticoterapia inalada no ano anterior ao período de observação (58,6%; n = 17). Catorze doentes encontravam-se sob corticoterapia inalada em dose baixa, 1 sob dose média e 2 sob dose alta. Não se verificou uma diferença estatisticamente significativa no risco de pneumonia entre doentes sob corticoterapia inalada e os restantes doentes admitidos por EADPOC grave – risco relativo 1,4 (IC 95% 0,6-3,3).

Entre os doentes com diabetes de novo (n = 9), apenas um apresentava história de corticoterapia sistémica no ano

anterior ao período de observação. Não se verificou uma associação estatisticamente significativa entre o uso de corticoterapia sistémica e a incidência de diabetes – risco relativo 1,4 (IC 95% 0,2-11,0).

Não foi possível avaliar uma associação entre o uso de corticoterapia inalada e a incidência de diabetes. Todos os doentes com diabetes de novo durante o período de observação (n = 9) encontravam-se sob corticoterapia inalada no ano anterior.

Discussão

Os resultados deste estudo sugerem que a diabetes deve ser considerada como *treatable trait* e parte da orientação terapêutica da DPOC. Apresentámos uma série de 86

doentes com DPOC e diabetes e comparamo-los com 193 doentes com DPOC, sem diabetes. O número de doentes incluídos confere consistência aos resultados.

Observámos que a média etária foi superior nos doentes com DPOC e diabetes, relativamente aos não diabéticos. Tal pode refletir o facto de a idade ser um fator de risco maior para o desenvolvimento de diabetes.¹⁰

Embora a cessação tabágica seja a medida com maior impacto na história natural da doença, cerca de 40% dos doentes com DPOC mantêm tabagismo ativo.³ Na nossa população, 24,0% dos doentes eram fumadores. Embora o tabagismo seja um fator de risco para a diabetes e se associe a aumento da insulinoresistência,¹² o tabagismo ativo foi menos frequente entre os diabéticos. Esta diferença poderá estar associada ao incentivo acrescido para a cessação tabágica na orientação terapêutica das lesões de órgão alvo da diabetes.

Os graus 2 e 3 foram os estadios mais frequentes da DPOC. Embora a diabetes tenha sido documentada como um fator importante no prognóstico dos doentes com DPOC,¹ não observámos uma diferença estatisticamente significativa na distribuição dos estadios da DPOC entre os doentes diabéticos e não diabéticos (Tabela 1).

A prevalência da diabetes nos doentes com DPOC é superior à população geral.^{1,13} Estima-se que se situe entre 10,1% e 23,0%.¹⁴ Na nossa população com DPOC, a prevalência e incidência de diabetes foram 30,8% e 4,4%, respetivamente. Estas foram superiores à prevalência e incidência anual estimadas da diabetes na população adulta portuguesa - 13,6% e 0,6%, respetivamente.¹⁵ A prevalência de diabetes na nossa população de DPOC foi também superior à prevalência global reportada na DPOC. Tal poderá refletir a maior prevalência de diabetes em Portugal - o segundo país da União Europeia com maior prevalência de diabetes¹⁶ -, bem como a maior gravidade da DPOC em seguimento hospitalar. De facto, o risco de diabetes é maior em doentes com DPOC GOLD 3 e 4.¹⁴

A diabetes e a DPOC têm uma relação bidirecional e partilham mecanismos patogénicos.¹ O pulmão é um órgão-alvo da microangiopatia diabética.¹⁷ A hiperglicemia pode levar a fibrose intersticial.¹⁴ A diabetes associa-se de forma independente a diminuição da função pulmonar, nomeadamente VEMS, CVF e capacidade de difusão.^{4,14,18} Esta associação parece dever-se ao aumento da reatividade brônquica induzido pela glicose, nomeadamente, pela mobilização de cálcio intracelular através da ativação da via intracelular Rho/ROCK e fosforilação de MYPT-1.^{17,19}

Os mecanismos pelos quais a diabetes influencia a função pulmonar não se encontram completamente esclarecidos.¹⁴ O tabagismo, a inflamação sistémica, o stress oxidativo, a hipóxia, a redução da atividade física, e a insulinoresistência relacionadas com a DPOC podem contribuir para o desenvolvimento da diabetes.^{1,4,17} Citocinas

pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-6, induzem insulinoresistência através do bloqueio da sinalização mediada pelo recetor da insulina.^{12,14} O uso de corticoterapia inalada e sistémica na DPOC pode também causar hiperglicemia e associar-se a maior de risco de diabetes de novo e progressão da diabetes.^{1,17} Não observámos uma associação entre o uso de corticoterapia inalada e/ou sistémica e o risco de diabetes.

Os doentes com DPOC e diabetes apresentam menor sobrevida comparativamente aos doentes com DPOC não diabéticos. De facto, Mannino *et al* reportaram um efeito superior da diabetes comparativamente à hipertensão arterial na mortalidade dos doentes com DPOC.²⁰ Quando internados por EADPOC, os doentes diabéticos apresentam maior tempo de internamento, maior taxa de complicações, maiores custos associados a cuidados de saúde piores *outcomes*.⁴ Em doentes hospitalizados por DPOC, a diabetes foi identificada como preditor independente de readmissões hospitalares.²¹ Os doentes com diabetes apresentam maior risco de insuficiência respiratória hipercápnica, patologia respiratória do sono, diminuição da função pulmonar e fadiga dos músculos respiratórios.⁴

Neste estudo, a diabetes não se associou de forma estatisticamente significativa a pior prognóstico da DPOC. Em particular, não se verificou uma associação entre a diabetes e o risco de EADPOC, incluindo EADPOC grave; mortalidade global, por causa respiratória ou cardiovascular. Embora sem significância estatística, tal como reportado por Parappil *et al*,²² observámos uma tendência para maior mortalidade e tempo de internamento por EADPOC entre os doentes diabéticos.

Uma explicação para a ausência de associação significativa da diabetes com pior prognóstico da DPOC, no nosso estudo, poderá ser o bom controlo glicémico da população. A maioria dos doentes diabéticos (54,7%) apresentava valor de HbA1c inferior a 7%. Ademais, a reduzida amplitude interquartil do valor de HbA1c - 6,7% [1,0] -, ilustra a representatividade limitada de indivíduos com controlo glicémico aquém do alvo na nossa amostra. É possível que tal tenha contribuído para a ausência de uma diferença estatisticamente significativa nos *outcomes* entre os doentes diabéticos com bom controlo glicémico e os restantes, tendo por base a avaliação de HbA1c. Contudo, permanece por esclarecer se o tratamento da diabetes pode afetar a história natural da DPOC.¹

O tempo médio de evolução, desde o diagnóstico, da diabetes foi 9,3 \pm 5,6 anos (Tabela 2). Embora permaneça por esclarecer a história natural da diabetes no que respeita ao atingimento pulmonar, a longa duração média da diabetes na população observada aproxima-se do tempo de evolução estabelecido para o desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares.²³ Tal constitui uma mais-valia à análise do estudo.

A maioria dos doentes diabéticos (72,1%) encontrava-se sob terapêutica com metformina. Foi documentado que a metformina se associa a melhoria dos sintomas, hospitalizações e mortalidade em doentes com DPOC e diabetes.⁷ Um estudo realizado em animais demonstrou que a ativação da 5'-adenosina monofosfato proteína cinase ativada (AMPK) por esta biguanida reduz a senescência celular e a resposta inflamatória anormal associada ao enfisema.²⁴ Cerca de um terço (27,9%) dos doentes diabéticos encontrava-se sob iSGLT2. A elevada prevalência do uso desta classe de fármacos acompanha a recomendação do seu uso nos doentes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular aterosclerótica, risco vascular elevado, doença renal crónica ou insuficiência cardíaca.²⁵ A revisão da terapêutica farmacológica da diabetes na Consulta deverá ter desempenhado um papel importante no bom controlo metabólico observado.

Embora não tenhamos observado um aumento significativo do risco de pneumonia associado ao uso de corticoterapia inalada, tal poderá associar-se ao período de observação da nossa coorte ser limitado a um ano. De facto, numa análise de ensaios clínicos randomizados, Miravittles *et al* verificaram que a exposição a corticoterapia inalada por um período igual ou superior a um ano aumenta o risco de pneumonia em cerca de 41%.²⁶

LIMITAÇÕES

Os pontos fortes do nosso estudo incluem o tamanho amostral, o período de seguimento e tempo de evolução da diabetes entre os doentes avaliados, que conferem robustez aos resultados. Contudo, reconhecemos que este estudo apresenta várias limitações. Os estudos observacionais associam-se a vieses na avaliação de variáveis analisadas e confundidores. É possível que a inclusão de indivíduos com diabetes sob terapêutica, com bom controlo glicémico, tenha mitigado a relação entre a diabetes e a DPOC. A ausência de associação da diabetes com pior prognóstico da DPOC poderá também ser causada por outros fatores confundidores não ajustados neste estudo. Para além disso, o tamanho amostral pode ter sido pequeno nalguns subgrupos de interesse, como os doentes com diabetes de novo (n = 9).

Embora apresentemos uma perspetiva do bom controlo glicémico como um alvo terapêutico significativo na DPOC, não podemos estabelecer uma relação definitiva com base neste estudo observacional. Estudos de coorte com maior período de seguimento, maior representatividade de mau controlo glicémico, e prospetivos são necessários para melhor compreender a relação entre o controlo glicémico e o prognóstico da DPOC.

Conclusão

A DPOC e a diabetes encontram-se interligadas por mecanismos patogénicos comuns. A diabetes é mais

prevalente nos doentes com DPOC em relação à população geral, associando-se a pior prognóstico na DPOC e a maiores custos relacionados com os cuidados de saúde.

Na nossa população, os doentes com DPOC e diabetes apresentaram bom controlo glicémico global e o seu prognóstico não diferiu significativamente dos doentes não diabéticos. São necessários novos estudos para melhor compreender a associação epidemiológica e clínica entre a diabetes e a DPOC, e se o controlo glicémico poderá modificar o impacto da diabetes na história natural da DPOC.

A abordagem terapêutica da DPOC deve ser personalizada e incluir a gestão das comorbilidades, que afetam o seu prognóstico. Em particular, a diabetes deve ser considerada um traço tratável da diabetes. ■

Contributorship Statement

LV - Design, data analysis and writing of the manuscript

AM, JN - Design, data interpretation and revision of the manuscript

PC, IMF, ARC - Drafting the article, interpreting the data and revising it

All authors approved the final version to be published.

Declaração de Contribuição

LV – Desenho, análise os dados e redação do manuscrito

AM, JN – Desenho, interpretação dos dados e revisão do manuscrito

PC, IMF, ARC – Elaboração do artigo, interpretação do dados e revisão

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2024).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia revista em 2024 e da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2025. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2025. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

Corresponding author: / Autor correspondente:

Luísa Viveiros - analuisaviveiros@gmail.com

Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde de Santo António, Porto, Portugal

Largo Prof. Abel Salazar, 4099-0001 Porto

Received / Recebido: 2024/06/04

Accepted / Aceite: 2024/11/14

Published / Publicado: 2025/03/31

REFERÊNCIAS

- Katsiki N, Steiropoulos P, Papanas N, Mikhailidis DP. Diabetes Mellitus and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Overview. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2021;129:699–704. doi: 10.1055/a-1038-3883.
- Adeloye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med*. 2022;10:447–58. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00511-7.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. 2023 ed. [accessed May 2024]. Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
- Belligund P, Attaway A, Lopez R, Damania D, Hatipoglu U, Zein JG. Diabetes associated with higher health care utilization and poor outcomes after COPD-related hospitalizations. *Am J Managed Care*. 2022;28:E325–32. doi: 10.37765/ajmc.2022.89225.
- McDonald VM, Fingleton J, Agusti A, Hiles SA, Clark VL, Holland AE, et al. Treatable traits: A new paradigm for 21st century management of chronic airway diseases: Treatable Traits down under International Workshop report. *Eur Respir J*. 2019;53. doi: 10.1183/13993003.02058-2018.
- Cardoso J, Ferreira AJ, Guimarães M, Oliveira AS, Simão P, Sucena M. Treatable traits in copd – a proposed approach. *Int J COPD* 2021;16:3167–82. doi: 10.2147/COPD.S330817.
- Park SS, Perez Perez JL, Perez Gandara B, Agudelo CW, Rodriguez Ortega R, Ahmed H, et al. Mechanisms Linking COPD to Type 1 and 2 Diabetes Mellitus: Is There a Relationship between Diabetes and COPD? *Medicina*. 2022;58. doi: 10.3390/medicina58081030.
- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1128–38. doi: 10.1056/NEJMoa0909883.
- GBD 2019 Chronic Respiratory Diseases Collaborators. Global burden of chronic respiratory diseases and risk factors, 1990–2019: an update from the Global Burden of Disease Study 2019. *EClinicalMedicine*. 2023;59:101936. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101936.
- Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46:S19–40. doi: 10.2337/dc23-S002.
- Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46:S97–110. doi: 10.2337/dc23-S006.
- Machado FVC, Pitta F, Hernandez NA, Bertolini GL. Physiopathological relationship between chronic obstructive pulmonary disease and insulin resistance. *Endocrine*. 2018;61:17–22. doi: 10.1007/s12020-018-1554-z.
- Rogliani P, Calzetta L, Segreti A, Barrile A, Cazzola M. Diabetes mellitus among outpatients with COPD attending a university hospital. *Acta Diabetol*. 2014;51:933–40. doi: 10.1007/s00592-014-0584-0.
- Khateeb J, Fuchs E, Khamaisi M. Diabetes and lung disease: An underestimated relationship. *Rev Diabetic Stud*. 2019;15:1–15. doi: 10.1900/RDS.2019.15.1.
- Nascimento TS, Amaral TL, Amaral CA, Vasconcelos TM, Monteiro GT. Prevalência de diabetes mellitus e fatores associados em adultos: inquérito de base populacional. <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/09/1510570/11514-publicacao-66486-1-10-20230725.pdf>
- International Diabetes Federation. Portugal - IDF Europe Site, [accessed May 2024]. Available at: <https://idf.org/europe/our-network/our-members/portugal/>
- Rogliani P, Lucà G, Lauro D. Chronic obstructive pulmonary disease and diabetes. *COPD Res Pract*. 2015;1. doi: 10.1186/s40749-015-0005-y.
- Walter RE, Beiser A, Givelber RJ, O'Connor GT, Gottlieb DJ. Association between glycemic state and lung function: The Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:911–6. doi: 10.1164/rccm.2203022.
- Cazzola M, Calzetta L, Rogliani P, Lauro D, Novelli L, Page CP, et al. High glucose enhances responsiveness of human airways smooth muscle via the Rho/ROCK pathway. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012;47:509–16. doi: 10.1165/rcmb.2011-0449OC.
- Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32:962–9. doi: 10.1183/09031936.00012408.
- Crisafulli E, Torres A, Huerta A, Mendez R, Guerrero M, Martinez R, et al. C-reactive protein at discharge, diabetes mellitus and ≥1 hospitalization during previous year predict early readmission in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*. 2015;12:311–20. doi: 10.3109/15412555.2014.933954.
- Parappil A, Depczynski B, Collett P, Marks GB. Effect of comorbid diabetes on length of stay and risk of death in patients admitted with acute exacerbations of COPD. *Respirology*. 2010;15:918–22. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01781.x.
- Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of Diabetes and Diabetes-Related Complications. *Phys Ther*. 2008;88:1254–64. doi: 10.2522/ptj.20080020.
- Choi BH, Ryu DY, Ryoo IG, Kwak MK. NFE2L2/NRF2 silencing-inducible miR-206 targets c-MET/EGFR and suppresses BCRP/ABCG2 in cancer cells. *Oncotarget*. 2017; 8:107188–107205. doi: 10.18632/oncotarget.2251
- Standards of Care in Diabetes-2023 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 2023;41:4–31. doi: 10.2337/cd23-as01.
- Miravitlles M, Auladell-Rispau A, Monteagudo M, Vázquez-Niebla JC, Mohammed J, Nuñez A, et al. Systematic review on long-term adverse effects of inhaled corticosteroids in the treatment of COPD. *Eur Respir Rev*. 2021;30. doi: 10.1183/16000617.0075-2021.