

# **Pré-diabetes: combatendo a inércia terapêutica**



---

Dr. Fábio Moura  
Endocrinologista – CRM-PE: 10.909 | RQE: 8.072



**Dr. Fábio Moura**

**CRM-PE: 10.909 | RQE: 8.072**

Especialista em Endocrinologia e Metabologia pela SBEM; mestre em ciências da saúde pela Universidade de Pernambuco; médico do Departamento de Endocrinologia da Universidade de Pernambuco; preceptor da residência em Endocrinologia do IMIP

### **Pré-diabetes: conceito e importância:**

Pré-diabetes é o termo utilizado para designar um estado em que os níveis glicêmicos de um paciente não caracterizam Diabetes Mellitus (DM); no entanto, também não estão normais. Não seria uma “doença em si”, mas uma situação de maior risco para o desenvolvimento de DM e/ou doença cardiovascular (DCV).<sup>1</sup> Segundo o atlas 2019 da International Diabetes Federation (IDF), ao menos 1 em cada 13 adultos no mundo – aproximadamente 375 milhões de pessoas – tem pré-DM.<sup>2</sup> Ou seja, é uma condição de alta prevalência. Dentro desse espectro do pré-DM, encontraremos pacientes com glicemia em jejum alterada, com tolerância à glicose diminuída, caracterizada por uma glicemia entre 141 e 199 mg/dL duas horas após a ingestão de 75 gramas de dextrosol na presença de uma glicemia em jejum menor que 126 mg/dL, e pacientes com alteração tanto na glicemia em jejum quanto na glicemia pós-dextrosol.<sup>3</sup> Os riscos de progressão para DM são diferentes, com aproximadamente 25% dos pacientes evoluindo para DM em três anos de seguimento. A maior taxa de progressão foi observada naqueles indivíduos que apresentavam alterações tanto na glicemia em jejum quanto na glicemia pós-dextrosol.<sup>3,4</sup> A obesidade, especialmente obesidade central e a história familiar de DM são fatores de risco importantes para a taxa de progressão. A etnia, a idade e o gênero também estão associados com esse risco.<sup>3,4</sup>

A fisiopatologia e envolvida nas alterações da glicemia presentes nas duas condições também é diferente. Os pacientes com intolerância à glicose em jejum isolada apresentam maior resistência à insulina no fígado e uma

menor secreção de insulina na “fase rápida” – primeiros 10 a 20 minutos – de secreção, porém com secreção “tardia” normal, enquanto os pacientes com tolerância à glicose diminuída apresentam predominância de uma maior resistência à glicose no músculo, além de uma menor capacidade de secreção de insulina, tanto precoce quanto tardia. Os pacientes que têm alterações nos dois parâmetros têm as duas disfunções com a mesma magnitude, o que explica o risco maior de progressão para o DM.<sup>4</sup>

A HbA1c também pode ser utilizada para caracterizar o pré-DM, tendo boa capacidade de prever o risco de desenvolver DM. Em relação ao risco de evolução para DM, em metanálise com 16 estudos, 44.203 pacientes e seguimento médio de 5,6 anos, uma HbA1c inicial com valor entre 5,7 e 6,0% esteve associada com aumento de quatro a cinco vezes no risco de desenvolver DM quando comparados à HbA1c inicial menor que 5%. Quando a HbA1c estava entre 6,0% e 6,4%, esse risco chegava a ser 20 vezes maior.<sup>5</sup> Os pontos de corte utilizados para essa caracterização diferem entre a Associação Americana de Diabetes (ADA – American Diabetes Association) e a Organização Mundial de Saúde (OMS), embora os parâmetros utilizados sejam os mesmos.

No quadro a seguir estão os critérios sugeridos para o diagnóstico de pré-diabetes.<sup>1,2,5</sup>

Parâmetro	Pontos de corte de acordo com ADA e OMS
<b>Glicemia em jejum</b>	100 - 125 mg/dL <sup>1</sup>
	110 - 125 md/dL <sup>2</sup>
<b>Glicemia 2h após 75 g de dextrosol</b>	140 - 199 mg/dL <sup>1</sup>
	141 - 199 mg/dL <sup>2</sup>
<b>HbA1c</b>	5,7 - 6,4% <sup>1</sup>
	6,0 - 6,5% <sup>5</sup>

Conforme citado, a identificação de pacientes com pré-DM é relevante, pois ela está associada com um maior risco de ocorrência de complicações micro e macrovasculares. Em uma coorte realizada no Reino Unido com dados de 159.736 pacientes coletados entre 2004 e 2017, a presença de pré-DM diagnosticada pelos critérios da OMS resultou em aumento de 76% no risco de retinopatia, 14% no risco de nefropatia e 53% no risco de ter as duas condições simultaneamente, quando comparados a pacientes com glicemias normais. Também foi evidenciado um aumento de 8% no risco de doença

macrovascular, com aumento de 7% no risco de doença coronária aguda.<sup>6</sup> macrovascular, com aumento de 7% no risco de doença coronária aguda.<sup>6</sup> Em uma metanálise com 129 estudos e mais de 1 milhão de pacientes seguidos por 9,8 anos, em média, a presença de pré-DM se correlacionou com aumento de 13% no risco de mortalidade geral, 16% de doença coronária e 18% de acidente vascular cerebral, em comparação a pacientes com normoglicemia.<sup>7</sup> Ou seja, não resta dúvida sobre a importância de identificar os pacientes com pré-DM e realizar as intervenções necessárias tempestivamente.

Recentemente foi realizada uma proposta de classificar os pacientes com pré-DM em subgrupos.<sup>8</sup> Em uma análise de dados provenientes de 899 indivíduos seguidos por aproximadamente 25 anos, utilizando alguns parâmetros como os níveis de glicemia, o percentual de gordura hepática, a distribuição de gordura corporal, o perfil lipídico e o risco genético, para caracterizar os pacientes em “clusters” (grupos), pesquisadores alemães conseguiram identificar seis grupos de pacientes com pré-DM, com diferentes riscos de progressão para DM. Os *clusters* 1, 2 e 4 representariam grupos de baixo risco para diabetes: foram incluídos participantes que não estavam acima do peso, ou que, mesmo estando acima do peso, apresentavam poucas alterações metabólicas. Os *clusters* 3, 5 e 6, por sua vez, foram associados a um risco aumentado de diabetes e doenças secundárias. Aqueles no *cluster* 3 produziam pouca insulina, além de apresentar outros biomarcadores, como maior espessura da íntima-média (IMT) em suas artérias. Os pacientes do *cluster* 5 tinham maior resistência à insulina e maiores quantidades de gordura no fígado. Aqueles no *cluster* 6 tinham níveis mais elevados de gordura visceral e renal. Embora esses indivíduos tivessem um risco menor de desenvolver diabetes em comparação com os dos *clusters* 3 e 5, eles tinham maior chance de disfunção renal.<sup>8</sup> Evidentemente esses dados precisam ser replicados em grupos maiores para validação.

### Tratamento do pré-diabetes

Diferentes intervenções – não farmacológicas, farmacológicas e cirúrgicas – foram tentadas para o tratamento do pré-DM, ou, como preferem alguns autores, para a prevenção do DM e suas complicações.

### Tratamento não farmacológico

Alguns estudos pivotais avaliaram o efeito de intervenções não farmacológicas – “mudanças no estilo de vida” – sobre o risco de evolução para DM.<sup>9-12</sup> O *Diabetes Prevention Program* (DPP) foi um estudo multicêntrico que examinou os efeitos de uma mudança intensiva de estilo de vida, caracterizada por uma restrição calórica de aproximadamente 500 kcal/dia, a

prática regular de atividade física, com 150 minutos de exercício físico aeróbico por semana, e perda de 7% do peso corporal, sobre o risco de evolução para o DM em uma população de alto risco devido à tolerância à glicose diminuída (TGD).<sup>9</sup> O DPP demonstrou que essa intervenção evitou ou atrasou o início do diabetes em 58% em comparação ao grupo controle. O DPP *outcomes study* (DPPOS) é o estudo de continuação dos pacientes do DPP.<sup>10</sup> Na última análise, com 22 anos de seguimento, os pacientes do grupo intervenção ainda apresentavam uma diminuição de 25% no risco de DM em relação ao grupo controle. Os participantes que não desenvolveram diabetes tiveram uma diminuição de 57% no risco de desenvolver alterações oculares, de 37% de desenvolver doença renal e de 39% de doenças cardiovasculares.<sup>10</sup> O Da Qing Study foi a versão chinesa do DPP e avaliou 577 pacientes com pré-DM por seis anos.<sup>11</sup> Esse estudo também demonstrou que modificações dietéticas tanto na composição quanto na quota calórica, com restrições calóricas leves, e o aumento na atividade física, com a realização de 1 hora de atividade física cinco vezes por semana, realizados de maneira isolada ou conjunta, resultaram em reduções de 31%, 46% e 42% no risco de DM em comparação ao grupo controle, respectivamente. Após 30 anos de acompanhamento, 540 (94%) dos 576 participantes foram reavaliados (135 no grupo controle, 405 no grupo de intervenção).<sup>12</sup> Em comparação com o grupo controle, o grupo de intervenção combinada teve um atraso médio no início do diabetes de 3,36 anos, menos eventos cardiovasculares, menos complicações microvasculares, menos mortes por doenças cardiovasculares, menos mortes por todas as causas e um aumento médio na expectativa de vida de 1,44 ano. Ou seja, está claro que intervenções não farmacológicas são eficazes para a prevenção de DM. Mais recentemente, o *Norfolk Diabetes Prevention Program*, realizado no Reino Unido, avaliando 1.028 pacientes com glicemia em jejum isolada entre 110 e 125 mg/dL ou com glicemia em jejum entre 100 e 110 mg/dL, porém com HbA1c entre 6,0% a 6,4%, seguidos por quatro anos, também evidenciou uma diminuição de 40% no risco de progressão para o DM com mudança intensiva de estilo de vida.<sup>13</sup>

### Tratamento farmacológico

Diferentes agentes farmacológicos foram testados com o intuito de prevenir o desenvolvimento do DM, entre eles nutracêuticos, como a vitamina D, agentes hipoglicemiantes e agentes antiobesidade. Entre os nutracêuticos, a suplementação com vitamina D tem sido alvo de grande interesse, pois, alguns estudos observacionais apontaram uma associação entre os níveis séricos de vitamina D e o risco de desenvolver DM.<sup>14,15</sup> No entanto, em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, a suplementação com

vitamina D3 4.000 unidades por dia, por 2,5 anos, não resultou em diminuição de risco de DM, em comparação ao placebo.<sup>14</sup> Por sua vez, uma metanálise com 4.896 pacientes evidenciou uma diminuição de 11% no risco de evolução para DM em pacientes com pré-DM e IMC inferior a 30 kg/m<sup>2</sup>.<sup>15</sup> Ou seja, até o momento não podemos afirmar que a suplementação com vitamina D seja eficaz para a prevenção de DM. Como a obesidade é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de DM, alguns fármacos utilizados para o tratamento da obesidade foram estudados no intuito de prevenir ou retardar o desenvolvimento de DM.<sup>16,17</sup> Entre esses agentes, podemos citar o orlistate e a liraglutida, fármacos disponíveis no Brasil. Todos esses agentes foram capazes de diminuir o risco e/ou de prolongar o tempo de surgimento do DM, podendo ser úteis nesse contexto. Vários agentes hipoglicemiantes também foram testados para a prevenção do DM, como a acarbose, a nateglinida e a liraglutida. No entanto, merecem destaque a metformina e as glitazonas, especialmente a pioglitazona. No estudo pivotal DPP, o grupo que utilizou a metformina na dose de 850 mg duas vezes por dia apresentou uma diminuição de 31% no risco de desenvolver DM.<sup>10</sup> Essa diminuição no risco foi mais evidente nos pacientes mais jovens e naqueles com HbA1c maiores ou iguais a 6%. As mulheres com história de DM gestacional também tiveram melhor resposta. Após 10 anos de seguimento, os pacientes do grupo metformina ainda apresentavam uma diminuição de 18% no risco de desenvolver DM em relação ao grupo placebo.<sup>11</sup> Por isso, além do baixo risco de efeitos colaterais e do baixo custo, é o fármaco de primeira escolha. As glitazonas – troglitazona, rosiglitazona e pioglitazona – também foram eficazes na prevenção do DM.<sup>16-19</sup> No estudo ACT NOW, com 602 pacientes e seguimento médio de 2,4 anos, o uso de pioglitazona diminuiu o risco de evolução para DM em 72%.<sup>18</sup> No estudo IRIS, com 2.885 pacientes com pré-DM, resistência à insulina elevada e história de acidente vascular cerebral prévio (AVCI), seguidos por 4,8 anos, o tratamento com pioglitazona resultou em uma diminuição de 64% no risco de progressão para DM e de 30% no risco de um novo evento isquêmico cerebral, ou seja, além de prevenção do DM, também foi eficaz na prevenção secundária de eventos cardiovasculares.<sup>19</sup>

### Tratamento cirúrgico

Em pacientes com maiores graus de obesidade, a cirurgia bariátrica pode ser uma alternativa eficaz para prevenção do DM2. O estudo SOS indicou tanto uma diminuição na taxa de progressão para DM quanto no risco de complicações microvasculares nos pacientes com pré-DM operados em comparação com grupo controle (não operados).<sup>20</sup>

## Conclusões

Diante do exposto, algumas conclusões e ao menos uma recomendação são inevitáveis:

1. O pré-DM é, e cada vez mais será, uma situação frequente, que estará presente no dia a dia do médico, especialmente do endocrinologista;
2. O pré-DM é uma condição relevante, pois implica em risco aumentado para o desenvolvimento de DM e suas complicações micro e macrovasculares;
3. O pré-DM é uma condição tratável por meio de medidas não farmacológicas, farmacológicas e até cirúrgicas, em casos selecionados;
4. O tratamento do pré-DM diminui não só o risco de evolução para DM como também o risco de complicações.

Portanto, estar atento para identificar os pacientes de risco e realizar as intervenções adequadas de maneira tempestiva parece ser mais que recomendável; na verdade, parece ser imprescindível.

---

## Referências bibliográficas

- 1) American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S15-S33.
- 2) International Diabetes Federation - IDF. *IDF Diabetes Atlas* [internet]. 9th ed. 2019 [acesso em 10 mar 2021]. Disponível em: <[https://actbr.org.br/uploads/arquivos/IDF\\_Atlas\\_9th\\_Edition\\_2019.pdf](https://actbr.org.br/uploads/arquivos/IDF_Atlas_9th_Edition_2019.pdf)>.
- 3) Beulens JWJ, Rutters F, Rydén L, et al. Risk and management of pre-diabetes. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(2 Suppl):47-54.
- 4) Nathan D, Davidson MB, DeFronzo RA, et al. Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance: implications for care. *Diabetes Care*. 2007;30(3): 753-759.
- 5) Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, et al. A1C Level and Future Risk of Diabetes: A Systematic Review. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1665-1673.
- 6) Palladino R, Tabak AG, Kunthi K, et al. Association between pre-diabetes and micro and macrovascular disease in newly diagnosed type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):001061.
- 7) Cai X, Zhang Y, Li M, et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m2297.
- 8) Wagner R, Heni M, Tabák M, et al. Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes. *Nat Med*. 2021;27(1):49-57.
- 9) Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.
- 10) Nathan DM. New Data from Diabetes Prevention Program Outcomes Study Shows Persistent Reduction of Type 2 Diabetes Development Over 22-Year Average Follow-Up

[internet]. Chicago: American Diabetes Association – ADA [acesso em 10 mar 2021]. Disponível em <https://www.diabetes.org/newsroom/press-releases/2020>.

11) Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997;20(4):537-44.

12) Gong Q, Zhang P, Wang J, et al. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(6):452-461.

13) Sampson M, Clark A, Bachmann M, et al. Lifestyle Intervention With or Without Lay Volunteers to Prevent Type 2 Diabetes in People With Impaired Fasting Glucose and/or Nondiabetic Hyperglycemia: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(2):168-178.

14) Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, et al. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(6):520-530.

15) Zhang Y, Tan H, Tang J, et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Prevention of Type 2 Diabetes in Patients With Prediabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1650-1658.

16) Mangan A, Docherty NG, Le Roux CW, et al. Current and emerging pharmacotherapy for prediabetes: are we moving forward? *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(15):1663-1673.

17) Rendell M. Pharmacotherapeutic options for prediabetes. *Expert Opinion Pharmacother*. 2021;22(1):45-54.

18) DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al. Pioglitazone for Diabetes Prevention in Impaired Glucose Tolerance. *N Engl J Med*. 2011;364:1104-1115.

19) Spence JD, Viscoli CM, Inzucchi SE. Pioglitazone Therapy in Patients With Stroke and Prediabetes: A Post Hoc Analysis of the IRIS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2019;76(5):526-535.

20) Carlsson LMS, Sjöholm K, Karlsson C, et al. Long-term incidence of microvascular disease after bariatric surgery or usual care in patients with obesity, stratified by baseline glycaemic status: a post-hoc analysis of participants from the Swedish Obese Subjects study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(4):271-279.

**DOC**

RJ Estrada do Bananal, 56 - Freguesia/Jacarepaguá - CEP: 22745-012 - (21) 2425-8878

SP (11) 97269-9516

[www.universodoc.com.br](http://www.universodoc.com.br) | [atendimento@universodoc.com.br](mailto:atendimento@universodoc.com.br)



CEO: Renato Gregório | **Gerente geral:** Sâmya Nascimento | **Gerente editorial:** Bruno Aires (MTB 26.204/RJ) | **Coordenadora de conteúdo:** Bárbara Mello | **Coordenador médico:** Guilherme Sargentelli (CRM: 541480-RJ) | **Coordenadora de Pré-DOC:** Alice Selles | **Revisora:** Paloma Sousa | **Designers gráficos:** Douglas Almeida e Monica Mendes | **Gerentes de relacionamento:** Fabiana Costa, Karina Magalhães e Thiago Garcia | **Assistentes comerciais:** Heryka Nascimento e Jessica Oliveira | **Produção gráfica:** Viviane Telles

Copyright© 2021 by DOC. Todas as marcas contidas nesta publicação, desenvolvida exclusivamente pela DOC para o laboratório Libbs, bem como os direitos autorais incidentes, são reservados e protegidos pelas leis 9.279/96 e 9.610/98. É proibida a reprodução total ou parcial, por quaisquer meios, sem autorização prévia, por escrito, da DOC. Publicação destinada à classe médica. O conteúdo deste material é de responsabilidade de seu autor, não refletindo necessariamente a opinião da Libbs.





Material destinado exclusivamente aos profissionais de saúde habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos  
Esse material é de uso exclusivo, sem autorização de postagem e/ou compartilhamento