

## Resumo das recomendações

**Autores:** Luciano Ricardo Giacaglia, Cristiano Roberto Grimaldo Barcellos, Paulo Rizzo Genestreti, Maria Elizabeth Rossi da Silva, Rosa Ferreira dos Santos

**Editor de Seção:** Sérgio Vencio

**Editor Chefe:** Marcello Bertoluci

**Última revisão em:** 04/01/2022

**DOI:** [10.29327/557753.2022-9](https://doi.org/10.29327/557753.2022-9) | [Cite este Artigo](#)

## Introdução

---

A hiperglicemia é um fator de risco contínuo para desfechos micro e macrovasculares. Tanto o tempo como a intensidade da hiperglicemia estão associados ao desenvolvimento e à progressão de complicações micro e macrovasculares.<sup>1</sup> No momento do diagnóstico do DM2, 8% a 16% dos pacientes já apresentam retinopatia, 17% a 22% já têm microalbuminúria e 14% a 48% já têm algum grau de neuropatia periférica.<sup>2-3</sup> Alguns estudos mostram haver um atraso de três anos a seis anos entre o início da doença e o diagnóstico do DM2,<sup>4</sup> sendo, por isso, muito importante que se detecte o DM2 o mais cedo possível. Desta forma, devemos estar atentos ao pré-diabetes e seu potencial de progressão para DM2.

O pré diabetes (pré-DM) é uma condição com elevado risco para desenvolver DM2. Cerca de 25% dos pacientes progridem para DM2, 50% permanecem como estão e 25% reverterem para normalidade, em um período observacional de 3 a 5 anos<sup>5</sup>. Indivíduos mais idosos, com sobrepeso ou com outros fatores de risco, por sua vez, tendem a evoluir para DM2 em maior proporção. Da mesma forma, o risco de progressão para DM2 parece ser levemente maior em pacientes com intolerância à glicose (ITG) do que com glicemia de jejum alterada (GJA)<sup>6</sup>. Pacientes com glicemia de jejum entre 110-125mg e com HbA1c 6,0-6,4% também têm risco maior.<sup>6</sup>

Os principais fatores que determinam a progressão são: a história familiar de DM2, a presença de sobrepeso e obesidade, a síndrome metabólica, a presença prévia de doença cardiovascular, a história de DM gestacional (DMG), o uso crônico de drogas antipsicóticas, valores elevados de HbA1c acima de 6% e a glicemia de jejum igual ou superior a 110 mg/dL.<sup>5-7</sup>

A principal medida na prevenção de DM2 é a mudança de estilo de vida (MEV), incluindo adesão a uma dieta saudável visando redução do peso corporal em pelo menos 5% nos indivíduos com sobrepeso ou obesidade, combinada com atividade física regular.<sup>7,8,9</sup> As medidas de estilo de vida, por sua vez, nem sempre são satisfatórias. A terapia farmacológica pode ser recomendada em situações específicas, como será descrito a seguir.<sup>7</sup>

## Recomendações

---

**R1 - A modificação do estilo de vida, incluindo redução do peso com dieta saudável e aumento da atividade física, é RECOMENDADA para a prevenção do diabetes tipo 2 para todas as pessoas com pré-diabetes.**

### Classe I | Nível A

Sumário de evidências:

- Medidas de estilo de vida têm grande eficácia na prevenção de DM2 em pacientes com pré-DM. O ensaio clínico randomizado DPP (*Diabetes Prevention Program*)<sup>7</sup> comparou o efeito de um programa de modificação intensiva de estilo de vida com o uso isolado de metformina (850 mg, duas vezes por dia) e com placebo na prevenção da progressão para DM2. Foram estudados 3.234 indivíduos com sobrepeso e pré-diabetes com glicemia de jejum ou glicemia duas horas após 75 g de glicose oral elevadas, no início do estudo. Os participantes foram submetidos a uma intervenção intensiva para mudança de estilo de vida, em que deveriam atingir e manter uma redução de peso de, pelo menos, 7% do peso inicial, adotando uma dieta saudável com baixa gordura. Além disso, deveriam engajar-se em um programa de atividade física supervisionada, de moderada intensidade, que consistia em 150 minutos de caminhadas por semana. Também deveriam cumprir um programa teórico de modificação comportamental, que envolvia informação sobre alimentação saudável, exercício e modificação comportamental. Após 2,8 anos de seguimento médio, a incidência de DM2 nos grupos placebo, metformina e estilo de vida foi, respectivamente, de 11,0 casos, 7,8 casos e 4,8 casos por 100 pessoas/ano. A incidência de DM2 foi reduzida em 58% (IC 95% 48% a 66%) no grupo de medidas de

estilo de vida e em 31% (IC 95% 17% a 43%) no grupo metformina, comparativamente ao placebo. Para prevenir 1 caso de DM2 durante o período de 3 anos, foram necessárias 6,9 pessoas para participar do programa de medida de estilo de vida, enquanto que foi necessário tratar 13,9 pacientes pelo mesmo tempo com metformina (Número Necessário para Tratar, NNT).

- O benefício das medidas de estilo de vida na prevenção do DM2 também foi confirmado a longo prazo pelo estudo DPPOS (*Diabetes Prevention Program Outcomes Study*),<sup>8</sup> que correspondeu à fase observacional do estudo DPP,<sup>6</sup> com seguimento total de 15 anos. Após o final do DPP, foi oferecido a todos os participantes um treinamento de estilo de vida. Ao grupo metformina, foi oferecido manter o tratamento de forma aberta. A análise dos desfechos foi feita por meio de intenção de tratamento, mantendo os grupos originais. Após o seguimento de 15 anos, a incidência de DM2 foi reduzida em 27% no grupo com medidas de estilo de vida em relação ao placebo ( $p < 0,0001$ ) e em 18% no grupo metformina em relação ao placebo ( $p < 0,0001$ ). A diferença entre o grupo de mudança de estilo de vida e o grupo metformina não foi significativa ( $p = 0,10$ ). O estudo conclui que tanto medidas de estilo de vida quanto o uso da metformina a longo prazo reduzem o surgimento de diabetes tipo 2. Não houve diferença em relação aos desfechos microvasculares entre os dois tipos de prevenção, mas, em ambos, a redução foi superior à do placebo, indicando a importância da prevenção.
- Outro estudo que confirmou a eficácia das medidas de estilo de vida foi o *Finnish Diabetes Prevention Study*,<sup>9</sup> um ensaio clínico randomizado que avaliou se o surgimento de DM2 em indivíduos com alto risco de progressão pode ser prevenido por medidas intensivas de estilo de vida, comparativamente a orientações genéricas de cuidados de saúde. O grupo intervenção teve orientação dietética e atividade física supervisionadas. A orientação dietética tinha o objetivo de reduzir o peso em 5% ou mais, com restrição da ingestão de gorduras totais a menos de 30%, e de gorduras saturadas a menos de 10%. Os participantes também deveriam aumentar o aporte de fibras acima de 15 g/1000 kcal. Ao grupo controle foi oferecido um pacote de informações genéricas sobre hábitos saudáveis. O estudo randomizou 522 indivíduos com idade média de 55 anos, com obesidade (IMC médio de 31 kg/m<sup>2</sup>), os quais tinham intolerância à glicose. A média de perda de peso após um ano foi de 4,2 kg no grupo intervenção e de 0,8 kg no grupo controle. A incidência cumulativa de DM2 em quatro

anos foi de 11% (IC 95% 6% a 15%) e de 23% (IC 95% 17% a 29%), respectivamente nos grupos intervenção e controle. Durante o estudo, o risco de DM2 foi reduzido em 58% ( $p < 0.001$ ) no grupo intervenção.

- Estes achados foram corroborados por dados de outros grandes estudos clínicos, como o *Indian Diabetes Prevention Programme*,<sup>10</sup> o *Japanese Lifestyle Intervention Trial*<sup>11</sup> e o estudo *China Da Qing Diabetes Prevention Study*,<sup>12</sup> com seguimento por 2,5 anos, 3,2 anos, 4 anos e 6 anos, e redução de incidência de DM2 de 28%, 58%, 67% e 42%, respectivamente.
- Uma revisão Cochrane observou que as medidas de estilo de vida (MEV), comparadas ao tratamento padrão, reduziram a incidência de DM2 em 43%.<sup>13</sup>

**R2 - O uso da metformina, associado a medidas de estilo de vida, DEVE SER CONSIDERADO na prevenção do DM2 em adultos com pré-DM nas seguintes situações: idade menor que 60 anos, obesos com IMC acima de 35 kg/m<sup>2</sup>, mulheres com história de diabetes gestacional, na presença de síndrome metabólica, com hipertensão ou quando a glicemia de jejum for maior que 110 mg/dL.**

### **Classe IIa Nível B**

Sumário de evidências:

- O uso da metformina na prevenção do DM2 foi avaliado em uma análise de subgrupo do estudo DPP.<sup>7</sup> Os indivíduos que mais se beneficiaram com o uso da metformina foram os que apresentavam índice de massa corpórea acima de 35 kg/m<sup>2</sup>, com glicemia de jejum entre 110 mg/dL e 125 mg/dL, com idade inferior a 60 anos, e os que tinham síndrome metabólica.<sup>14</sup> Mulheres com histórico de diabetes gestacional tiveram grande benefício com o uso de metformina, com redução de incidência de 50% no surgimento de DM2, em comparação com o placebo.<sup>15</sup>
- Metanálise de três ensaios clínicos com mais de seis meses de duração, usando metformina no pré-diabetes para reduzir a progressão para DM2, incluiu 2.507 adultos com tolerância diminuída à glicose. Houve 286 eventos no grupo metformina e 392 eventos no grupo controle. A metformina, usada em média por três anos, reduziu a progressão para DM2 em 35% [HR 0,65 (IC 95% 0,55 a 0,78)]. Para cada 7 a 14

pacientes tratados por três anos, foi evitado um novo caso de DM2 (NNT = 7-14).<sup>16</sup>

#### Nota importante 1

- Pacientes em uso de metformina apresentam risco aumentado para deficiência de Vitamina B12, devendo suas dosagens serem avaliadas periodicamente, e tratadas se necessário.

**R3 - Medicções eficazes na prevenção de DM2 no pré-diabetes, porém ainda sem análise de custo-efetividade, PODEM SER CONSIDERADAS, de acordo com os seus respectivos riscos, custos e efeitos adversos.**

#### **Classe IIb** **Nível B**

Sumário de evidências:

#### **Acarbose**

- No estudo STOP-NIDDM (n = 714 adultos com pré-diabetes), o uso de acarbose (100 mg, três vezes por dia) reduziu em 25% a incidência de DM2 (NNT = 11), em comparação com o placebo (p = 0,0015). A taxa de reversão para normoglicemia foi significativamente maior com acarbose, além da redução de 49% no risco relativo de eventos cardiovasculares.<sup>17</sup>
- Em estudo prospectivo, multicêntrico, em pacientes com intolerância à glicose, na China, a acarbose (50 mg, três vezes por dia, por três anos) reduziu a incidência de DM2 em 87,8%, em comparação com o grupo sem intervenção.<sup>18</sup>
- Uma metanálise demonstrou maior prevenção de DM2 com acarbose na população asiática em comparação com a população ocidental.<sup>19</sup>

#### **Liraglutida**

- Em estudo de 20 semanas, com 564 adultos obesos, randomizados para placebo, orlistate ou liraglutida, os que receberam liraglutida entre 1,8 mg e 3,0 mg

apresentaram redução de 84% a 96% na incidência de DM2, em reavaliação após um ano.<sup>20</sup>

- Em subanálise do estudo SCALE (n = 3.731, adultos com obesidade e pré-DM), com seguimento de três anos, no grupo com liraglutida 3 mg, observou-se redução de 79% na progressão para DM2, em comparação com o grupo placebo. Além disso, cerca de 66% dos pacientes em uso de liraglutida 3 mg apresentaram regressão para normoglicemia.<sup>21</sup>
- Em um estudo randomizado duplo-cego, 214 pacientes portadores de esquizofrenia, receberam liraglutida ou placebo. Os pacientes estavam em uso de clozapina ou olanzapina, tinham sobrepeso ou obesidade e pré-diabetes. O tratamento durou 16 semanas e o desfecho primário era a alteração no TOTG. O TOTG melhorou no grupo liraglutida em relação ao grupo placebo  $P < 0,001$ . Ao todo, 60,8% normalizaram TOTG no grupo liraglutida e 16% no grupo placebo  $P < 0,0001$ . Houve uma redução maior do peso no grupo liraglutida em relação ao placebo [-5,3Kg (IC 95% de -7,0 a -3,7)].<sup>22</sup>

## Pioglitazona

- No estudo prospectivo ACT NOW (n = 602 adultos com intolerância à glicose), com seguimento médio de 2,4 anos, o uso diário de pioglitazona 45 mg reduziu a incidência de DM2 em 72% (NNT = 8), em comparação com o placebo.<sup>23</sup>
- No estudo IRIS (n = 3.876 adultos com evento cerebrovascular isquêmico prévio e resistência à insulina), o uso da pioglitazona 45 mg, por um período médio de 4,8 anos, reduziu a incidência de DM2 em 52%, quando comparado com o placebo.<sup>24</sup>
- Nem todos os estudos concordam com o efeito preventivo da pioglitazona. No estudo prospectivo indiano IDPP-2, com seguimento de três anos, não se observou diferença na incidência de DM2 entre os dois tratamentos, ambos os grupos adotando MEV.<sup>25</sup>

## Orlistate

- Metanálise retrospectiva de três estudos randomizados (n = 582 adultos com obesidade e pré-DM), e seguimento médio de 1,6 ano, demonstrou menor evolução

para DM2 com orlistate (3,0%), em comparação com o placebo (7,6%).<sup>26</sup>

- No estudo XENDOS (n = 3.305 indivíduos com IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>), randomizado para orlistate (120 mg, três vezes por dia) ou placebo, em associação a MEV, e com seguimento por quatro anos, os indivíduos com pré-DM (n = 694) que receberam orlistate apresentaram risco 45% menor de conversão para DM2, com incidência acumulada de DM2 de 18,8%, contra 28,8% do grupo placebo (p = 0,0024).<sup>27</sup>
- Em subanálise de outro estudo prospectivo (n = 309 adultos obesos com pré-DM ou normoglicemia), seguidos por três anos, demonstrou-se menor progressão para DM2 no grupo que recebeu orlistate, em comparação com o grupo placebo (5,2% versus 10,9%, p = 0,041).<sup>28</sup>
- Em adultos com pré-DM, orlistate pode ser considerado em pacientes obesos, observando-se efeitos gastrointestinais e hipovitaminose.

#### Nota importante 2

- Os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2) e os inibidores da DPP-IV não são considerados na prevenção do DM2, por falta de evidências.

## Resumo das Recomendações

RECOMENDAÇÕES	CLASSE	NÍVEL
<b>R1.</b> A modificação do estilo de vida, incluindo redução do peso com dieta saudável e aumento da atividade física, é RECOMENDADA para a prevenção do diabetes tipo 2 para todas as pessoas com pré-diabetes.	I	A

**R2.** O uso da metformina, associado a medidas de estilo de vida, DEVE SER CONSIDERADO na prevenção do DM2 em adultos com pré-DM nas seguintes situações: idade menor que 60 anos, obesos com IMC acima de 35 kg/m<sup>2</sup>, mulheres com história de diabetes gestacional, na presença de síndrome metabólica, com hipertensão ou quando a glicemia de jejum for maior que 110 mg/dL.

**R3.** Medicações eficazes na prevenção de DM2 no pré-diabetes, porém ainda sem análise de custo-efetividade, PODEM SER CONSIDERADAS, de acordo com os seus respectivos riscos, custos e efeitos colaterais.

IIa	B
IIb	B

## Referências

1. Miller RG, Orchard TJ. Understanding metabolic memory: a tale of two studies. *Diabetes*. 2020;69:291-9.
2. Herman WH, Aubert RE, Engelgau MM, et al. Diabetes mellitus in Egypt: glycaemic control and microvascular and neuropathic complications. *Diabet Med*. 1998;15:1045-105.
3. Spijkerman AM, Dekker JM, Nijpels G, et al. Microvascular complications at time of diagnosis of type 2 diabetes are similar among diabetic patients detected by targeted screening and patients newly diagnosed in general practice:the Hoorn screening study. *Diabetes Care*. 2003;26:2604-8.
4. Herman WH, Ye W, Griffin SJ, et al. Early detection and treatment of type 2 diabetes reduce cardiovascular morbidity and mortality: a simulation of the results of the Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People With Screen-Detected Diabetes in Primary Care (ADDITION-Europe). *Diabetes Care*. 2015;38:1449-55.
5. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al. Impaired fasting glucose and impaired

- glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2007;30:753-9.
6. Morris DH, Khunti K, Achana F, et al. Progression rates from HbA1c 6.0-6.4% and other prediabetes definitions to type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2013;56:1489-93.
  7. Knowler WC, Barrett-Conor E, Fowler SE, et al. Diabetes Prevention Program Research Group: reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.
  8. Diabetes Prevention Program Research Group: long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015;3(11):866-875. doi: 10.1016/s2213-8587(15)00291-0.
  9. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Finnish diabetes prevention study group: prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344:1343-50.
  10. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, et al. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in asian indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia*. 2006;49:289-97.
  11. Kosaka K, Noda M, Kazuya T. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;67:152-62.
  12. Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*. 2008;371:1783-9.
  13. Hemmingsen B, Gimenez-Perez G, Mauricio D, et al. Diet, physical activity or both for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017(12). doi: 10.1002/14651858. CD003054.pub4.
  14. Meamar R, Amini M, Aminorroaya A, et al. Severity of the metabolic syndrome as a predictor of prediabetes and type 2 diabetes in first degree relatives of type 2 diabetic

- patients: a 15-year prospective cohort study. *World J Diabetes*. 2020;11:202-12.
15. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, et al. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4774-9.
  16. Lilly M, Godwin M. Treating prediabetes with metformin: systematic review and meta-analysis. *Can Fam Physician*. 2009;55:363-9.
  17. Chiasson JL, Jose RG, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet*. 2002;359:2072-7.
  18. Yang W, Lin L, Qi J, et al. The preventive effect of acarbose and metformin on the IGT population from becoming diabetes mellitus: a 3 year multi-central prospective study. *Chin J Endocrinol Metab*. 2001;17:131-4.
  19. Hu R, Li Y, Lv Q, et al. Acarbose monotherapy and type 2 diabetes prevention in eastern and western prediabetes: an ethnicity-specific meta-analysis. *Clin Ther*. 2015;37:1798-812.
  20. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2009;374:1606-16.
  21. Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;389:1399-409.
  22. Larsen JR, Vedtofte L, Jakobsen HR, et al. Effect of liraglutide treatment on prediabetes and overweight or obesity in clozapine or olanzapine-treated patients with schizophrenia spectrum disorder. *JAMA Psychiatry*. 2017;74:719-28.
  23. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwencke DC, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2011;364:1104-15.
  24. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2016;374:1321-31.
  25. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, et al. Pioglitazone does not enhance the

effectiveness of lifestyle modification in preventing conversion of impaired glucose tolerance to diabetes in Asian Indians: results of the Indian Diabetes Prevention programme-2 (IDPP-2). *Diabetologia*. 2009;52:1019-26.

26. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, et al. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med*. 2000;160:1321-6.
  27. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004;27:155-61.
  28. Richelsen B, Tonstad S, Rössner, et al. Effect of orlistat on weight regain and cardiovascular risk factors following a very-low-energy diet in abdominally obese patients: a 3-year randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2007;30:27-32.
  29. Inzucchi SE, Docherty K, Kober L, et al. Effect of dapagliflozin on the incidence of diabetes: a prespecified exploratory analysis from DAPA-HF. *Diabetes*. 2020;69(Suppl 1). doi: 10.2337/db20-271-OR.
- 

Cite este artigo

Giacaglia L, Barcellos C, Genestreti P, Silva M, Santos R, Vencio S, Bertoluci M. Tratamento farmacológico do pré-diabetes. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2023). DOI: [10.29327/557753.2022-9](https://doi.org/10.29327/557753.2022-9), ISBN: 978-85-5722-906-8.