

# “International Diabetes Federation” : Um Consenso sobre a Prevenção da Diabetes Tipo 2 – Parte I \* ‡

K. G. M. M. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw

Departamento de Endocrinologia e Medicina Metabólica, St. Mary's Hospital, Londres, Reino Unido.

## Resumo

**Objectivos:** A intervenção precoce e evitar ou atrasar a progressão para diabetes tipo 2 tem enormes benefícios para os doentes em termos de aumento da esperança de vida e da qualidade de vida e, potencialmente, em termos económicos, para a Sociedade e os pagadores dos Cuidados de Saúde. Para dar uma resposta ao crescente impacto da diabetes tipo 2, a “Taskforce on Prevention and Epidemiology” da “International Diabetes Federation” (IDF) convocou um “workshop de consenso” em 2006. O objectivo primário desse “workshop” e deste documento de consenso (dele resultante) foi a prevenção da diabetes tipo 2 quer nos países desenvolvidos, quer nos países em vias de desenvolvimento. Um segundo objectivo foi reduzir o risco de doença cardiovascular nos indivíduos identificados como estando em risco mais elevado de diabetes tipo 2.

O plano da IDF para a prevenção da diabetes tipo 2 baseia-se no controlo dos factores de risco modificáveis e tem dois grupos-alvo:

- Indivíduos em risco elevado de desenvolverem diabetes tipo 2;
- Toda a população.

**Conclusões:** No desenvolvimento de Programas Nacionais de Prevenção da Diabetes tipo 2 devem ser tidos como alvo, em simultâneo, ambos os grupos referidos, e utilizada uma intervenção de modificação do estilo de vida (de tipo gradual). Para além disso, é importante que todas as actividades desses Programas sejam delineadas de acordo com as situações locais específicas.

Mais informação sobre a prevenção da diabetes pode ser encontrada no “website” da IDF: <http://www.idf.org/prevention>.

## Abstract

**Aims:** Early intervention and avoidance or delay of progression to Type 2 diabetes is of enormous benefit to patients in terms of increasing life expectancy and quality of life, and potentially in economic terms for society and health-care payers. To address the growing impact of Type 2 diabetes the International Diabetes Federation (IDF) Taskforce on Prevention and Epidemiology convened a consensus workshop in 2006. The primary goal of the workshop and this document was the prevention of Type 2 diabetes in both the developed and developing world. A second aim was to reduce the risk of cardiovascular disease in people who are identified as being at a higher risk of Type 2 diabetes.

The IDF plan for prevention of Type 2 diabetes is based on controlling modifiable risk factors and can be divided into two target groups:

- People at high risk of developing Type 2 diabetes
- The entire population.

**Conclusions:** In planning national measures for the prevention of Type 2 diabetes, both groups should be targeted simultaneously with lifestyle modification the primary goal through a stepwise approach. In addition, it is important that all activities are tailored to the specific local situation.

Further information on the prevention of diabetes can be found on the IDF website: <http://www.idf.org/prevention>.

## INTRODUÇÃO

A diabetes *mellitus* tipo 2 atinge agora praticamente todas as populações do mundo e as evidências epidemiológicas sugerem que sem programas de prevenção e controlo efectivos a sua prevalência global continuará a aumentar <sup>(1)</sup>. O impacto desse aumento da prevalência da diabetes tipo 2 sobre os custos de saúde é bem ilustrado pelo contexto australiano em que se estima para 2051 um aumento de 3,7 vezes dos custos atribuíveis à diabetes <sup>(2)</sup>, comparativamente ao valor de 2007.

Aproximadamente 75 a 80% das pessoas com diabetes morrem devido a doença cardiovascular. As pessoas com diabetes tipo 2 têm um risco duas a quatro vezes maior de doença coronária do que o resto da população e o seu

prognóstico é pior. Nessas pessoas o risco de doença cerebrovascular e doença vascular periférica é também significativamente mais elevado <sup>(3)</sup>. A mortalidade prematura causada pela diabetes estima-se em 12 a 14 anos de vida perdidos <sup>(4)</sup>.

Para debater o crescente impacto da diabetes tipo 2 e a necessidade da sua prevenção, a IDF realizou um “workshop de consenso” em Lisboa, em 2006. Os dezanove participantes incluíram peritos nas áreas da diabetes, da saúde pública, da epidemiologia, do metabolismo, do exercício físico, da nutrição e da economia da saúde. Estavam representados os quatro continentes, bem como a Organização Mundial de Saúde (OMS), a “American Diabetes Association” (ADA) e o “National Cholesterol Education Program – Third Adult Treatment Panel” (NCEP – ATP III).

\*Versão portuguesa de: Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabetic Medicine* 2007; 24: 451-463 (também disponível “online” em versão integral, no “site” da International Diabetes Federation: [www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_prevention\\_consensus\\_DM.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_prevention_consensus_DM.pdf)). Tradução portuguesa: Carlos Pina e Brito (Médico. Membro do GIC de Stress Psicossocial da Fundação Portuguesa de Cardiologia). Revisão Científica da Tradução portuguesa: Rui Duarte (Especialista em Medicina Interna e Diabetologia, Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal - APDP. Secretário-Geral da Sociedade Portuguesa de Diabetologia).

‡ Para além de K.G.M.M. Alberti, P. Zimmet e J. Shaw, a “IDF Consensus Meeting Faculty” incluiu ainda: N. Unwin, T. Orchard, J. C. Mbanya, S. Sadikot, C.Y. Pan, A. Astrup, M. Schmidt, R. Ross, S. Grundy, J. Chan, A. Palmer, E. Horton, W. H. Herman, M. Laakso, M. Phillip. Deram também a sua contribuição, embora não tenham podido estar presentes na reunião do consenso: J. Tuomilehto, E. Standl.

**Quadro I** - Factores de risco modificáveis e não modificáveis de diabetes tipo 2.

<b>Factores de risco modificáveis</b>	<b>Factores de risco não modificáveis</b>
Excesso de peso* e obesidade**	Etnicidade
Estilo de vida sedentário	História familiar de diabetes tipo 2
Intolerância à glucose previamente identificada (TDG e/ou GJA)	Idade
Síndrome Metabólica:	Sexo
- HTA	História de diabetes gestacional
- C-HDL diminuído	Síndrome do Ovário Poliquístico
- Triglicéridos aumentados	
Factores da dieta	
Ambiente intra-uterino	
Inflamação	

\* Os critérios da OMS definem excesso de peso como um IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> (50).

\*\* Os critérios da OMS definem obesidade como um IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (50). Relativamente a valores específicos do perímetro abdominal (como medida da obesidade central) por país/etnia ver o Quadro IV.

TDG = tolerância diminuída à glucose; GJA = glicemia de jejum alterada; HTA = hipertensão arterial; HDL = lipoproteína de alta densidade.

O objectivo primário desse “workshop” e deste documento de consenso dele resultante é a prevenção da diabetes tipo 2 quer nos países desenvolvidos, quer nos países em vias de desenvolvimento. Um segundo objectivo é reduzir o risco de doença cardiovascular nos indivíduos identificados como estando em risco mais elevado de diabetes tipo 2. Mais informação sobre a prevenção da diabetes pode ser encontrada no “website” da IDF: [www.idf.org/prevention](http://www.idf.org/prevention).

## CAUSAS DE DIABETES

A diabetes tipo 2 é causada por uma combinação de factores genéticos e de estilo de vida (5). Embora os genes que predispõem um indivíduo para ter diabetes sejam considerados um factor essencial no desenvolvimento da doença, a activação de uma predisposição genética requer a presença de factores ambientais e comportamentais, em particular daqueles associados ao estilo de vida. Neste contexto, os factores mais significativos são excesso de peso, obesidade abdominal e inactividade física (6). Influências intra-uterinas e da fase inicial da infância poderão também desempenhar um papel.

O rápido aumento da prevalência de diabetes tipo 2 demonstra o importante papel desempenhado pelos factores de estilo de vida e proporciona potencial para a reversão da epidemia global de diabetes tipo 2. Os aumentos mais dramáticos da diabetes tipo 2 têm-se registado em populações onde ocorreram alterações *major* e rápidas do estilo de vida. Estas incluíram alterações da dieta e reduções da actividade física, com consequentes aumentos da prevalência de excesso de peso e obesidade (7). Os factores de risco de diabetes tipo 2 podem ser classificados em não modificáveis e modificáveis (Quadro I).

## Factores de Risco Não Modificáveis

### Factores Genéticos

A diabetes tipo 2 está associada a uma forte predisposição genética. Ainda não foi possível identificar em definitivo os genes a que essa susceptibilidade está ligada. A magnitude da diferença entre grupos étnicos quando expostos a ambientes semelhantes implica uma contribuição genética significativa (Quadro II).

### Idade e Sexo

A prevalência de diabetes tipo 2 aumenta de forma marcada com a idade. Nas últimas décadas, a idade de início da doença recuou até aos adultos jovens e mesmo adolescentes, especialmente nos países onde surgiu um maior desequilíbrio entre ingesta e dispêndio de energia.

### Diabetes Gestacional Prévia

Na diabetes gestacional, a tolerância à glucose geralmente regressa ao normal após o parto; no entanto, essas mulheres têm um risco substancialmente mais elevado de desenvolver diabetes tipo 2 numa fase mais tardia da sua vida.

## Factores de Risco Modificáveis

### Obesidade

A obesidade é o mais importante factor de risco individual de diabetes tipo 2. A OMS estima que existam correntemente 1,1 bilião de pessoas com excesso de peso e espera que este total aumente para mais de 1,5 biliões em 2015 (8). Estu-

**Quadro II - Prevalência de diabetes em comunidades expostas ao estilo de vida ocidental.**

Populações indígenas da América do Norte e da Austrália <sup>(7,51)</sup>	20-30%
Populações indígenas das ilhas do Pacífico <sup>(19,52)</sup> e aborígenes da Austrália <sup>(19,52)</sup>	20-30%
Índia e Médio Oriente <sup>(53)</sup>	10-20%
Europa e América do Norte <sup>(1)</sup>	5-10%
África <sup>(1)*</sup>	3,1%

\* Existem discrepâncias marcadas a nível das taxas de prevalência da diabetes entre as diferentes comunidades da África Sub-sariana. Os estudos sugerem que haverá um aumento do número de pessoas com diabetes à medida que mais pessoas se deslocam para as áreas urbanas.

dos longitudinais mostraram que a obesidade é um poderoso factor de previsão de desenvolvimento de diabetes tipo 2 <sup>(9,10)</sup>. Para além disso, as intervenções para redução da obesidade reduzem também a incidência de diabetes tipo 2. Vários estudos indicaram que o perímetro da cintura ou o rácio cintura-anca, que reflectem a gordura visceral (abdominal) poderão ser melhores indicadores do risco de desenvolver diabetes tipo 2 do que o índice de massa corporal (IMC) <sup>(11,12)</sup>. Esses dados confirmam que a distribuição da gordura tem uma importância superior à da sua quantidade total.

**Inactividade Física**

Nas últimas décadas, e em muitas populações, os níveis de actividade física diminuíram, situação que tem dado uma contribuição *major* para o corrente aumento global da obesidade. Quer no sexo masculino, quer no sexo feminino, a inactividade física tem constituído, em estudos transversais e longitudinais, um factor de previsão independente de diabetes tipo 2 <sup>(13-15)</sup>. Para graus equivalentes de obesidade, os indivíduos com maior actividade física têm menor incidência de diabetes.

**Factores Nutricionais**

Ainda há muita incerteza a rodear os factores dietéticos envolvidos no desenvolvimento da diabetes, em parte devido à dificuldade em recolher dados precisos relativos à dieta. Apesar disso, algumas das mensagens mais consistentes indicam que uma ingesta calórica total elevada e uma ingesta de fibras baixa, uma carga glicémica elevada e um baixo rácio gorduras poli-insaturadas/gorduras saturadas poderá predispor para a diabetes tipo 2 <sup>(16)</sup>.

**Outros Factores de Risco**

Embora os factores genéticos e de estilo de vida pareçam conferir a maior parte do risco para diabetes tipo 2, existem outros potenciais determinantes de risco que poderão conter um elemento modificável. A nível populacional a sua importância terá menor probabilidade de desempenhar um papel; mas incluem o baixo peso ao nascer, exposição a um ambiente diabético *in utero* e um potencial componente inflamatório <sup>(17,18)</sup>.

**Agregação da Tolerância Diminuída à Glucose a Factores de Risco Cardiovascular**

Muitos indivíduos com risco elevado de diabetes (“pré-diabéticos”) têm uma agregação de outros factores de risco cardiovasculares para lá da tolerância diminuída à glucose - obesidade abdominal, níveis elevados de triglicéridos totais, baixos níveis de C-HDL e pressão arterial elevada – conhecida como síndrome metabólica, bem como níveis elevados de C-LDL <sup>(19,20)</sup>. Dado que os indivíduos pré-diabéticos se encontram em risco particularmente elevado de desenvolverem doença cardiovascular devem também ser abordados outros factores de risco cardiovascular como, por exemplo, o tabagismo. Contudo, não estão correntemente disponíveis resultados de estudos clínicos especificamente desenhados tendo como alvo a prevenção da síndrome metabólica.

**REVISÃO DOS ESTUDOS DE PREVENÇÃO**

A rápida escalada do número de pessoas com diabetes tipo 2 e de doença cardiovascular relacionada com a diabetes exige urgente acção preventiva.

**Intervenção sobre o Estilo de Vida**

A maioria das intervenções de prevenção da diabetes tipo 2 têm tido como objectivo atingir e manter um peso corporal saudável, através de uma combinação de medidas dietéticas e actividade física, em indivíduos que já têm tolerância diminuída à glucose (TDG) - um grupo em risco particularmente elevado. Nesses estudos as recomendações dietéticas foram muito semelhantes: enfatizaram a redução da ingesta de gorduras e o aumento do consumo de vegetais, com restrição calórica moderada nas populações com excesso de peso/obesas. A maioria dessas intervenções recomendaram também 30 a 40 minutos de actividade física moderada em todos ou na maioria dos dias da semana, com ênfase variável no exercício físico de alta intensidade e resistência. No entanto, nessas intervenções, a abordagem utilizada para promover a actividade física variou desde o providenciar de objectivos para o exercício físico e conselhos sobre como aumentar a actividade física diária até à realização de sessões semanais de treino físico supervisionado <sup>(7,21,22)</sup> (ver Quadro III).

**Quadro III** - Resumo dos principais estudos de intervenção na diabetes.

Estudo	Intervenção	n	Redução relativa de risco de diabetes tipo 2 vs. placebo (%)	Duração (anos)
Malmö <sup>(23)</sup>	Estilo de vida	181	63	6
Da Qing <sup>(24)</sup>	Estilo de vida	577	42	6
DPS <sup>(17,25)</sup>	Estilo de vida	522	58	3
DPP <sup>(18)</sup>	Estilo de vida	3234	58	3
Estudo Japonês <sup>(54)</sup>	Estilo de vida	458	67	4
IDPP <sup>(28)</sup>	Estilo de vida	531	28	3
DPP <sup>(18)</sup>	Metformina	3234	31	3
IDPP <sup>(28)</sup>	Metformina	531	26	3
IDPP <sup>(28)</sup>	Metformina + Estilo de vida	531	28	3
TRIPOD <sup>(31)</sup>	Troglitazona	266	55	2.5
DPP <sup>(18)</sup>	Troglitazona	3234	75	1
STOP-NIDDM <sup>(29)</sup>	Acarbose	1429	25	3
XENDOS <sup>(34)</sup>	Orlistat	3305	37	4
DREAM <sup>(32)</sup>	Rosiglitazona	5269	60	3

DPP = Diabetes Prevention Program; DPS = Diabetes Prevention Study; STOP-NIDDM = Study to Prevent Non Insulin Dependent Diabetes; TRIPOD = Troglitazone in Prevention of Diabetes; XENDOS = Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects; DREAM = Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication.

### Estudo de Malmö

Um dos primeiros estudos de intervenção no estilo de vida para prevenção da diabetes tipo 2 foi conduzido em Malmö, na Suécia<sup>(23)</sup>, e incluiu homens com idade compreendida entre os 47 e os 49 anos. Nesse estudo, alguns homens com TDG e todos os homens com tolerância normal à glucose (TNG) receberam cuidados habituais, enquanto que todos os homens com diabetes tipo 2 e os restantes homens com TDG foram alvo de intervenção sobre o estilo de vida. Aproximadamente 40% dos indivíduos alvo de intervenção sobre o estilo de vida foram submetidos a 6 meses de treino físico supervisionado e a 6 meses de terapêutica dietética (desenho cruzado randomizado). Os homens alvo da intervenção sobre o estilo de vida evidenciaram uma menor incidência de diabetes tipo 2 e uma maior taxa de reversão da TDG, comparativamente aos homens que receberam cuidados habituais. No seguimento aos 12 anos, o grupo dos homens com TDG que foi alvo de intervenção sobre o estilo de vida não evidenciou qualquer diferença a nível das taxas de mortalidade, comparativamente ao dos homens com TNG, e teve menos de metade da taxa de mortalidade do grupo de homens com TDG que receberam cuidados habituais.

### Estudo Da Qing

O estudo Da Qing examinou o efeito de uma dieta de 6 anos e de um programa de exercício físico em indivíduos chineses com TDG e uma média de idades de 45 anos<sup>(24)</sup>. Em relação a cada intervenção isolada, a redução do risco de de-

envolver diabetes tipo 2 foi, respectivamente, de 31% no grupo da dieta e de 46% no grupo do exercício físico. No entanto, no grupo alvo de intervenção combinada (dieta + exercício físico) essa redução não passou dos 42%.

### “Finnish Diabetes Prevention Study”

O “Finnish Diabetes Prevention Study” (DPS) foi o primeiro estudo randomizado e controlado a avaliar especificamente o efeito da intervenção sobre o estilo de vida na prevenção da diabetes tipo 2<sup>(17,25)</sup>. Este estudo randomizou 522 indivíduos com excesso de peso/obesidade e TDG para uma intervenção sobre o estilo de vida e um grupo de controlo, durante um período de seguimento de aproximadamente 3,2 anos. A intervenção sobre o estilo de vida incluiu aconselhamento individual centrado na aquisição e manutenção de um peso corporal saudável, na redução da ingestão de gorduras e no aumento da ingestão de fibras e da actividade física. No seguimento aos 2 anos, a incidência de diabetes tipo 2 observada no grupo de intervenção foi menos de metade da observada no grupo de controlo. Para além disso, esta redução da incidência de diabetes estava relacionada com o número e a magnitude das alterações do estilo de vida. Cada componente da intervenção – perda de peso, aumento da actividade física, redução da ingestão de gorduras (totais e saturadas), aumento do conteúdo em fibras da dieta – contribuiu para a redução do risco. Mais recentemente, o grupo do DPS reportou que o impacto das alterações do estilo de vida na redução da incidência de diabetes se mantém durante pelo menos 4 anos após o final da intervenção intensiva<sup>(26)</sup>.

### “Diabetes Prevention Program”

Um dos maiores estudos randomizados e controlados realizado até à data foi o “Diabetes Prevention Program” (DPP), que foi conduzido em 3.234 adultos norte-americanos com TDG. Ao contrário da maioria dos estudos anteriores, a coorte foi diversificada e incluiu uma larga proporção de mulheres (68%) e minorias étnicas (45%); foi comparada a intervenção a nível do estilo de vida com uma intervenção farmacológica (metformina) e com o placebo, durante um período de seguimento de 2,8 anos.

O DPP demonstrou que quer a intervenção sobre o estilo de vida, quer a metformina, tiveram efeitos positivos na prevenção da diabetes tipo 2 e no restaurar da tolerância normal à glucose (TNG). Contudo, a intervenção sobre o estilo de vida foi mais eficaz na prevenção da diabetes tipo 2, em particular nos mais idosos. O grupo alvo da intervenção sobre o estilo de vida também tendeu a ter menor taxa de mortalidade de que o grupo tratado com metformina. A relação de custo-efectividade da metformina, vs. intervenção sobre o estilo de vida, mostrou ser altamente dependente dos custos da primeira. Por exemplo, se for tido em conta o preço corrente da metformina genérica nos EUA o preço de ambas as intervenções é comparável.

Um recente artigo relacionado com o DPP concluiu que o aumento da actividade física ajuda a manter a perda de peso e reduz de forma independente o risco de diabetes nos indivíduos que não perdem peso<sup>(27)</sup>. Embora o DPP não tenha sido originalmente concebido para avaliar a síndrome metabólica “per se”, revelou que a intervenção sobre o estilo de vida também melhorou os parâmetros lipídicos da síndrome metabólica (triglicéridos e C-HDL) e reduziu a incidência de hipertensão arterial, adicionalmente ao seu efeito positivo sobre a glicemia de jejum e a tolerância à glucose.

### “Indian Diabetes Prevention Programme” (IDPP)

O IDPP foi um estudo prospectivo baseado numa comunidade que avaliou se a progressão para a diabetes poderia ser influenciada por intervenções, em índios asiáticos com TDG que eram mais magros e tinham maior resistência à insulina do que as populações anteriormente estudadas (populações americanas, finlandesas e chinesas multi-étnicas)<sup>(28)</sup>. Os resultados mostraram que a progressão de TDG para a diabetes era mais elevada nos índios asiáticos. Quer a intervenção sobre o estilo de vida, quer a metformina, reduziram significativamente a incidência de diabetes nos índios asiáticos com TDG, mas não resultou benefício adicional da combinação de ambas as intervenções. A redução relativa de risco foi de 28,5% com a modificação do estilo de vida, de 26,4% com a metformina e de 28,2% com a combinação de ambas.

### Terapêutica Farmacológica

O DPS e o DPP demonstraram a eficácia da intervenção intensiva sobre o estilo de vida, mas qualquer desses estudos teve considerável suporte por parte de profissionais de saúde

de para a manutenção das intervenções dietéticas e ao nível do exercício físico<sup>(17,18,25)</sup>. Em consequência, é provável que o efeito das alterações do estilo de vida num contexto de vida real pudesse ser menor do que o encontrado nos estudos publicados. Os critérios potenciais para definir uma resposta razoável ao nível do estilo de vida incluem uma perda de peso de 2 kg num mês ou uma perda de peso de 5% em 6 meses. Da mesma maneira, uma redução substancial da glicemia indicaria uma resposta razoável. Dado que nem todos os indivíduos em risco elevado são capazes de aceitar modificações do seu estilo de vida e atingir esse tipo de resultados são necessárias outras intervenções, incluindo terapêutica farmacológica.

Em consequência, a intervenção farmacológica para a prevenção da diabetes tipo 2 é, de um modo geral, recomendada como uma intervenção secundária para ser utilizada após (ou em conjunto) com a intervenção sobre o estilo de vida. Se não ocorreu perda de peso suficiente deve ser considerada a utilização de terapêutica farmacológica. No entanto, não existe evidência proveniente de estudos clínicos sobre a magnitude do efeito preventivo da farmacoterapia em indivíduos que não responderam à intervenção sobre o estilo de vida.

### Metformina

O racional para o uso da metformina baseia-se largamente no seu registo de segurança a longo prazo durante 40 anos e nos resultados do DPP e do mais recente IDPP (18, 28). O DPP mostrou que a metformina, na dose de 850 mg/2xdia, administrada com as refeições, reduziu a incidência de diabetes tipo 2 aos 2,8 anos em 31%, e de síndrome metabólica em 17%, vs. placebo. Todavia, a metformina não é recomendada para todos os indivíduos com TDG. Para além das contra-indicações padrão, a metformina poderá predispor para a acidose láctica (perturbações renais, hepáticas e isquémicas); os resultados do DPP sugerem que a metformina poderá ser menos eficaz em termos de prevenção ou adiamento da diabetes nos indivíduos com 60 ou mais anos de idade. Outras potenciais limitações da utilização da metformina para a prevenção da diabetes incluem efeitos secundários gastrointestinais numa minoria de doentes, que, com frequência, podem ser reduzidos aumentando gradualmente a dose. Para além disso, os indivíduos com um índice de massa corporal (IMC) mais baixo (22 a 30 kg/m<sup>2</sup>) responderam menos bem – redução do risco relativo de 3% - em comparação com os indivíduos com um IMC de 30 a 34 Kg/m<sup>2</sup> ou ≥ 35 kg/m<sup>2</sup> – redução do risco relativo de 16 ou 35%, respectivamente.

Os dados relativos à metformina do IDPP-I são, de um modo geral, consistentes com o DPP e mostram uma redução do risco relativo semelhante – 26% aos 2,5 anos – numa população mais jovem e mais magra de 531 indivíduos com TDG (média de idades 46 anos; IMC médio = 26 kg/m<sup>2</sup>) tratados com uma dose mais baixa de metformina (250 mg/2xdia)<sup>(28)</sup>.

Verificou-se um benefício semelhante nos indivíduos do grupo metformina + modificação do estilo de vida (re-

dução do risco relativo de 28%), sem benefício adicional desta intervenção combinada. Em contraste com o DPP, o IDPP mostrou um benefício da metformina nos indivíduos com um IMC bem abaixo dos 30 kg/m<sup>2</sup> (embora se deva ter em conta que nos asiáticos se considera existir obesidade para níveis mais baixos de IMC, ou seja, superiores a 25 Kg/m<sup>2</sup>).

### **Acarbose**

A acarbose inibe as enzimas necessárias para digerir os glúcidos. No “Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus” (STOP-NIDDM) a acarbose conseguiu uma redução relativa de risco de diabetes de 25% em 714 indivíduos com TDG tratados durante 3,3 anos, sem variação percentual desta redução a nível de qualquer subgrupo *major* (idade, sexo e IMC) <sup>(29)</sup>. No entanto, os efeitos secundários gastrointestinais pronunciados e a taxa de abandonos de 31% (vs. 19% para o grupo placebo) registados neste estudo limitaram a utilização da acarbose na prevenção da diabetes. Adicionalmente à redução da incidência de diabetes, o tratamento com acarbose mostrou também ter conseguido uma assinalável redução (- 49% vs. placebo; 2,2 vs. 4,7%) dos eventos cardiovasculares *major* (aos 3 anos); esta redução não pode ser completamente explicada pela perda de peso e a redução favorável dos factores de risco cardiovascular (sobretudo uma redução de 34% na incidência de hipertensão arterial). Embora se deva aconselhar percaução relativamente a uma sobrevalorização destes resultados, dado o pequeno número total de eventos cardiovasculares registado (15 vs. 32 no grupo placebo), os resultados do STOP-NIDDM apoiam claramente o uso da acarbose para reduzir a incidência de diabetes, e potencialmente, o risco cardiovascular, nos indivíduos que possam tolerar os seus efeitos secundários gastrointestinais <sup>(29)</sup>. Nalguns indivíduos a acarbose poderá reduzir o peso corporal, embora nos estudos clínicos o seu efeito redutor do peso tenha sido negligenciável.

### **Glitazonas**

No DPP, um grupo foi inicialmente tratado com troglitazona. Esta foi retirada após cerca de um ano devido a hepatotoxicidade <sup>(30)</sup>. No estudo TRIPOD (“Troglitazone in Prevention of Diabetes”) a incidência cumulativa de diabetes caiu para zero nos doentes tratados com troglitazona durante mais de 3 anos, sugerindo verdadeira prevenção da diabetes <sup>(31)</sup>. Muito recentemente, o estudo DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication”), em que foram utilizados a rosiglitazona e o IECA ramipril, num estudo factorial 2 x 2, reportou os resultados obtidos numa grande coorte internacional multi-étnica de indivíduos com glicemia de jejum alterada (GJA) e/ou TDG <sup>(32)</sup>. O braço da rosiglitazona evidenciou uma redução, superior a 60%, da progressão para diabetes (que foi de 25% no grupo do placebo e de 10,6% no grupo da rosiglitazona) com retorno à TNG em 70% dos casos, durante um período de seguimen-

to de 3 anos. É de destacar que os melhores resultados foram registados nos indivíduos com IMC mais elevado, no início do estudo. No entanto, ocorreu também ganho de peso (maior na zona do quadril, levando a uma diminuição do rácio cintura/anca, enquanto que o perímetro abdominal não sofreu alterações) e um pequeno mas significativo grupo de indivíduos desenvolveu insuficiência cardíaca congestiva <sup>(32)</sup>. Os resultados de testes repetidos após 2 a 3 meses de “washout” da rosiglitazona sugerem que o seu efeito foi mais de retardamento do que de prevenção real da diabetes, embora se possa argumentar que mesmo esse efeito poderá por sua vez retardar o desenvolvimento de complicações microvasculares.

### **Orlistat**

O orlistat inibe uma enzima que cinde os triglicéridos a nível intestinal. Num estudo, o orlistat causou uma perda de peso, vs. placebo, de 3 a 5 Kg durante 6 meses, que se manteve durante 4 anos. O tratamento de indivíduos obesos (com TDG) com orlistat, como adjuvante da dieta e da modificação do estilo de vida tem-se associado a uma incidência mais baixa de diabetes tipo 2. Numa análise retrospectiva, o orlistat reduziu a incidência ao 1 ano de diabetes tipo 2 de 7,6% no grupo placebo para 3,0% <sup>(33)</sup>. No estudo XENDOS (“XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects”) 3.304 indivíduos obesos não diabéticos foram sujeitos a modificação intensiva do estilo de vida e randomizados para tratamento com orlistat ou placebo durante 4 anos <sup>(34)</sup>. Aos 4 anos de seguimento registou-se uma perda de peso de de 6,9 Kg no grupo do orlistat (vs. 4,1 kg no grupo placebo), a que se associou uma redução do risco relativo de diabetes de 37% (6,2 vs. 9,0%). A baixa taxa de indivíduos que completaram o estudo (52% no grupo do orlistat) limita as conclusões que podem ser tiradas. Os efeitos secundários gastrointestinais são os principais factores que limitam o uso do orlistat.

### **Outros Fármacos**

#### *Sibutramina*

O papel do fármaco redutor do peso sibutramina na prevenção da diabetes está ainda por estabelecer. Não foram reportados estudos clínicos.

#### *Rimonabant*

O rimonabant é o primeiro antagonista selectivo dos receptores endocanabinóides a ser desenvolvido. O estudo “RIO-Diabetes” avaliou a eficácia e segurança do rimonabant em pessoas com diabetes tipo 2, com excesso de peso ou obesas, que não se encontravam adequadamente controladas pela metformina ou pelas sulfonilureias; mostrou que o rimonabant, em combinação com a dieta e o exercício físico, pode causar uma redução clinicamente significativa do peso corporal e melhorar a HbA<sub>1c</sub> e um certo número de factores de risco cardiovascular e metabólico <sup>(35)</sup>. São aguarda-

dos com interesse os resultados de vários estudos clínicos com o rimonabant, em particular do estudo RAPSODI (“Rimonabant in Prediabetic Subjects to Delay Onset of Type 2 Diabetes”) que está a avaliar a prevenção da diabetes tipo 2 em doentes com pré-diabetes.

#### *Inibidores da ECA*

Um certo número de estudos clínicos, mas não todos, que avaliaram os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) ou os antagonistas dos receptores AT1 da angiotensina II (ARAs II) no tratamento da hipertensão arterial e na redução do risco renal ou cardiovascular, sugeriram um potencial efeito preventivo da diabetes, talvez ligado a uma melhoria da sensibilidade à insulina. Uma recente meta-análise de 12 estudos clínicos com IECAs ou ARAs II mostrou que esses fármacos se associam a reduções da incidência da diabetes diagnosticada “de novo” de 27% e 23%, respectivamente <sup>(36)</sup>. No recentemente publicado estudo DREAM, o ramipril não reduziu o risco de diabetes, a qual atingiu 18% do grupo do ramipril e 20% do grupo placebo <sup>(32)</sup>.

#### *Polipílula*

Finalmente, dada a multiplicidade de medicações (que pode também incluir estatinas, aspirina e anti-hipertensivos) que têm benefício comprovado nos indivíduos em risco elevado de diabetes tipo 2 e/ou doença cardiovascular, o conceito de uma “polipílula” combinando todos os fármacos apropriados é atraente. Embora seja necessário desenvolvimento e avaliação, o potencial da “polipílula” para melhorar a adesão à terapêutica seria considerável, e esta constituiria uma maneira conveniente de providenciar uma intervenção preventiva básica a que medicações adicionais ou doses mais elevadas poderiam ser adicionadas, consoante fosse clinicamente indicado.

#### **BIBLIOGRAFIA**

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 3rd edn. Brussels: International Diabetes Federation, 2006.
2. Davis WA, Knuihan MW, Hendrie D, Davis TM. The obesity-driven rising costs of type 2 diabetes in Australia: projections from the Fremantle Diabetes Study. *Intern Med J* 2006; 36: 155–161.
3. Tuomilehto J, Rastenyte D, Qiao Q, Jakovljevic D. Epidemiology of macrovascular disease and hypertension in diabetes mellitus. In: De Fronzo RA, Ferrannini E, Keen H, Zimmet P, eds. *International Textbook of Diabetes Mellitus*, 3rd edn. Milan: John Wiley & Sons, 2004: 1345–1370.
4. Manuel D, Schultz S. Health-related quality of life and health-adjusted life expectancy of people with diabetes mellitus in Ontario, Canada, 1996–1997. *Diabetes Care* 2004; 27: 407–414.
5. Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, Romanov K, Reunanen A, Eriksson J, et al. Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. *Diabetologia* 1992; 35: 1060–1067.
6. Stumvoll M, Goldstein BJ, Van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005; 365: 1333–1346.
7. Zimmet P. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414: 782–787.
8. WHO. Obesity. Geneva: World Health Organization, 2006.
9. Chan J, Rimm E, Colditz G, Stamfler M, Willett W. Obesity, fat distribution and weight gain as risk factors for clinical diabetes. *Diabetes Care* 1994; 17: 961–969.
10. Hu F, Manson J, Stampfer M. Diet, lifestyle and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *New Engl J Med* 2001; 345: 790–797.
11. Ohlson L, Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Eriksson H. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus: 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes* 1985; 34: 1055–1058.
12. Rexrode K, Carey V, Hennekens C, Walters E, Colditz G, Stampfer M. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *J Am Med Assoc* 1998; 280: 1843–1848.
13. Dunstan DW, Salmon J, Owen N, Armstrong T, Zimmet PZ, Welborn TA, et al. on behalf of the AusDiab Steering Committee. Physical activity and television viewing in relation to risk of ‘undiagnosed’ abnormal glucose metabolism in adults. *Diabetes Care* 2004; 27: 2603–2609.
14. Hu FB, Li TY, Colditz GA, Willett WC, Manson JE. Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *J Am Med Assoc* 2003; 289: 1785–1791.
15. Hu FB, Leitzmann MF, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rimm EB. Physical activity and television watching in relation to risk for type 2 diabetes mellitus in men. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1542–1548.
16. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001; 345: 790–797.
17. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson J, Valle T, Hamalainen H. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343–1350.
18. Knowler W, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403.
19. O’Dea K, Patel M, Kubisch D, Hopper J, Traianedes K. Obesity, diabetes, and hyperlipidemia in a central Australian aboriginal community with a long history of acculturation. *Diabetes Care* 1993; 16: 1004–1010.
20. Alberti G, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new worldwide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Met* 2006; 23: 469–480.
21. Valsania P, Micossi P. Genetic epidemiology of non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes/Metabolism Rev* 1994; 10: 385–405.
22. Boyko E, Fujimoto W, Leonetti D, Newell-Morris L. Visceral adiposity and risk of type 2 diabetes: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes* 2000; 23: 465–471.
23. Eriksson K, Lindgrade F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercises. *Diabetologia* 1991; 34: 891–898.
24. Pan X, Li G, Hu Y, Wang J, Yang W, An Z. 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: 537–544.
25. Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care* 2003; 26: 3230–3236.

26. Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson J, Hemio K. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006; 368: 1673–1679.
27. Hamman R, Wing R, Edelstein S, Lachin J, Bray G, Delahanty L, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2102–2107.
28. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar A, Vijay V. 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: 289–297.
29. Chiasson J, Gomis R, Hanefeld M, Josse R, Karasik A, Laakso M, for The STOP–NIDMM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP–NIDMM randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 2072–77.
30. The Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes* 2005; 54: 1150–1156.
31. Buchanan T, Xiang A, Peters R, Kjos S, Marroquin A, Goico J. Preservation of pancreatic B-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in highrisk Hispanic women. *Diabetes* 2002; 51: 2769–2803.
32. The DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096–1105.
33. Heymsfield S, Segal K, Hauptman J, Lucas C, Boldrin M, Rissanen A. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1321–1326.
34. Torgerson J, Hauptman J, Bodrin M, 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: 155–161.
35. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF for the RIO–Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *Lancet* 2006; 368: 1660–1672.
36. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O’Keefe JH. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of Type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 821–826.

