

# EVIDÊNCIAS SOBRE O USO DE MEDICAMENTOS PARA A PREVENÇÃO DA DIABETES MELLITUS EM PACIENTES OBESOS

## EVIDENCE ON DRUG USE FOR THE PREVENTION OF DIABETES MELLITUS IN OBESE PATIENTS

GUILHERME MARQUES REIS<sup>1</sup>, GUSTAVO DI LUIGI REZENDE<sup>1</sup>, ARTHUR COSTA RABELO DE MORAES<sup>1</sup>, VICTOR AUGUSTO NASCIMENTO PEREIRA<sup>1</sup>, MARCELO MAIA VALENÇA FILHO<sup>1</sup>, EDUARDA CAMILA DA SILVA<sup>2</sup>, RHILARY GRAVATA LOUBAK TEIXEIRA<sup>2</sup>, PLÍNIO ARISTEU MÓL BAIÃO<sup>3\*</sup>

1. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Minas (FAMINAS-BH); 2. Acadêmico(a) do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Medicina do Vale do Aço (UNIVAÇO); 3. Médico, graduado pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (FCMS/JF-SUPREMA). Especialização em Saúde da Família pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

\* Faculdade de Minas (Faminas-BH) – Avenida Cristiano Machado, 12001, Vila Clóris, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 31744-007. [drplinioaristeu@gmail.com](mailto:drplinioaristeu@gmail.com)

Recebido em 23/07/2021. Aceito para publicação em 24/08/2021

### RESUMO

A prevenção da diabetes inclui prevenir ou retardar o início da diabetes, preservar a função das células beta, prevenir ou retardar complicações microvasculares e cardiovasculares e em última análise, reduzindo os custos do tratamento da diabetes para as instituições. A fim de identificar indivíduos que são candidatos adequados para intervenções preventivas, estudos demonstraram que mede-se a hemoglobina glicada ou a glicose plasmática de jejum em adultos com mais de 45 anos de idade, em mulheres com histórico de diabetes gestacional e em adultos de qualquer idade com índice de massa corporal maior que 25 kg/m<sup>2</sup> que têm um ou mais fatores de risco adicionais para diabetes. A modificação do estilo de vida, predominantemente exercícios e perda de peso, diminui com sucesso o desenvolvimento de diabetes. Os pacientes que estão em alto risco devem ser seguidos de perto, com exames e medições repetidas de glicose no sangue em jejum ou A1C anualmente, para pacientes selecionados com idade menor de 60 anos ou IMC maior que 35 kg/m<sup>2</sup> e mulheres com histórico de diabetes gestacional, com glicose de jejum diminuída, tolerância à glicose diminuída ou A1C de 5,7 a 6,4%, em quem as intervenções no estilo de vida não conseguem melhorar os índices glicêmicos, estudos concluem que medicamentos podem ser utilizados.

**PALAVRAS-CHAVE:** Diabetes Mellitus, metformina, prevenção, tratamento farmacológico.

### ABSTRACT

Diabetes prevention includes preventing or delaying the onset of diabetes, preserving beta cell function, preventing, or delaying microvascular and cardiovascular complications, and ultimately reducing the costs of diabetes care for institutions. In order to identify individuals who are suitable candidates for preventive interventions, many studies show that

glycated hemoglobin or fasting plasma glucose is measured in adults over 45 years old; in women with a history of gestational diabetes; in adults of any age with a body mass index greater than 25 kg/m<sup>2</sup> with one or more additional risk factors for diabetes. Lifestyle modification, predominantly exercise and weight loss, successfully decreases the development of diabetes. Patients who are at high risk should be followed closely, with tests and repeated measurements of fasting blood glucose or A1C annually, for selected patients younger than 60 years or BMI greater than 35 kg/m<sup>2</sup> and women with a history of gestational diabetes, with impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, or 5.7 to 6.4% A1C, in whom lifestyle interventions fail to improve glycemic indices, studies conclude that medications can be used.

**KEYWORDS:** Diabetes Mellitus, metformin, disease prevention, drug therapy.

### 1. INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus (tipo 2) é caracterizada por hiperglicemia, resistência à insulina e deficiência na secreção de insulina. Embora o risco ao longo da vida de diabetes tipo 2 seja alto, a capacidade de prever e de prevenir a diabetes tipo 2 na população em geral tem sido muito estudado. No entanto, os indivíduos de alto risco, incluindo aqueles com glicose de jejum prejudicada (GJP), tolerância à glicose prejudicada (TGP), obesidade, parentes próximos com diabetes tipo 2 ou que são membros de certos grupos étnicos (asiáticos, hispânicos, afro-americanos), são candidatos apropriados para intervenções preventivas<sup>1</sup>. Além disso, os fatores de risco genéticos para diabetes tipo 2 têm sido cada vez mais identificados, e os escores de risco poligênico podem aumentar a estratificação de

fatores de risco demográficos e clínicos tradicionais no futuro<sup>2</sup>.

O presente artigo tem como objetivo abordar sobre a possível prevenção da diabetes *mellitus* (tipo 2) com o uso de medicamentos a fim de diminuir esse tipo de comorbidade na população obesa e na população em geral.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática de literatura com metanálise, realizado de forma descritiva. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva. Como critérios de exclusão, os artigos que abordavam sobre estudos experimentais e em teste *in vitro* foram excluídos, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos, artigos fora do período de publicação estabelecido e publicações na língua que não inglesa também não foram selecionados. Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Cochrane e Uptodate, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor booleano AND, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): *Diabetes Mellitus; Metformin; Disease Prevention; Drug Therapy*. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 21 artigos, sendo estes limitados a publicação entre os anos de 2000 e 2021, publicados originalmente na língua inglesa, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas e estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados por analisarem sobre as evidências científicas atuais sobre o uso de medicamentos para a prevenção do Diabetes *Mellitus* em pacientes obesos.

## 3. DESENVOLVIMENTO

Os objetivos da prevenção da diabetes incluem prevenir ou retardar o início da diabetes, preservar a função das células beta, prevenir ou retardar complicações microvasculares e cardiovasculares e em última análise, reduzindo os custos do tratamento da diabetes para as intuições. Como um alvo terapêutico, a preservação da função das células beta pode ser particularmente importante, visto que a falha das

células beta está amplamente subjacente à transição dos estados pré-diabéticos para a diabetes, bem como a piora do controle glicêmico quando a diabetes se desenvolve.

De acordo com as diretrizes da *American Diabetes Association* (ADA)<sup>3</sup>, deve-se identificar indivíduos para medidas preventivas a fim de identificar indivíduos que são candidatos adequados para intervenções preventivas, através da medição da hemoglobina glicada (A1C) ou da glicose plasmática de jejum (FPG) em adultos  $\geq 45$  anos, em mulheres com histórico de diabetes gestacional e em adultos de qualquer idade com índice de massa corporal (IMC)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> ( $\geq 23$  kg/m<sup>2</sup> em asiáticos americanos) que têm um ou mais fatores de risco adicionais para diabetes, tais como a história familiar de diabetes *mellitus* em parente de primeiro grau, a raça/etnia de alto risco (por exemplo, descendência africana, latina, asiática ou nativa americana), o estilo de vida sedentário, a hipertensão, a dislipidemia, a história de doença cardiovascular e a síndrome do ovário policístico.

Embora o teste de tolerância à glicose oral (TTOG) tenha sido usado para identificar pessoas com alto risco de desenvolver diabetes tipo 2 em quase todos os ensaios clínicos, na prática, geralmente estudos demonstram que utiliza-se normalmente o A1C ou FPG, FPG  $\geq 126$  mg/dL ou A1C  $\geq 6,5\%$ , se FPG for  $\geq 126$  mg/dL (7 mmol/L) ou A1C  $\geq 6,5\%$  (48 mmol/mol), o indivíduo preencheu os critérios para o diagnóstico de diabetes *mellitus*.

O teste inicial deve ser repetido para confirmar o diagnóstico. A FPG 100 a 125 mg/dL ou A1C 5,7 a 6,4%, se o valor FPG ou A1C for anormal, o teste inicial deve ser repetido para confirmar o metabolismo anormal da glicose, para pacientes com FPG 100 a 125 mg/dL, chamado glicose de jejum prejudicada (GJP), ou A1C de 5,7 a 6,4% (39 a 46 mmol/mol), promove-se mudanças no estilo de vida (dieta saudável, exercícios) e repete-se os testes anualmente. Embora o risco de desenvolver diabetes siga um em todos os níveis de metabolismo de glicose subdiabético e anormal, quando classificado categoricamente, pessoas com GJP, tolerância à glicose diminuída (TGP) ou um nível de A1C de 5,7 a 6,4% (39 a 46 mmol/mol) estão em maior risco de desenvolver diabetes tipo 2 em comparação com aqueles com níveis mais baixos. Os indivíduos com fatores de risco clínicos adicionais para diabetes, incluindo obesidade e histórico familiar de diabetes, são ainda mais propensos a desenvolver diabetes, por isso mudanças no estilo de vida podem ser aprovadas para pacientes em todos os níveis de risco<sup>2,3</sup>.

FPG  $< 100$  mg/dL ou A1C  $< 5,7\%$ , se os índices glicêmicos são normais (FPG é  $< 100$  mg/dL [5,6 mmol/L] ou A1C  $< 5,7\%$  [39 mmol/mol]), recomenda-se retestar (A1C ou FPG) em indivíduos de alto risco em intervalos de dois a três anos. O TTOG de 75 gramas não é frequentemente usado clinicamente a não ser durante a gravidez, devido ao inconveniente. Para pacientes com TGP, definida como uma glicose de duas

horas de 140 a 199 mg/dL (7,8 mmol/L a 11,0 mmol/L) após um TTOG de 75 gramas, a confirmação com um teste de repetição deve ser realizada com testes anuais subsequentes com uma das medidas mais convenientes de glicemia<sup>1,3</sup>. Controle se a intervenção no estilo de vida não for bem-sucedida, para pacientes selecionados (idade < 60 anos ou IMC  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup>, mulheres com histórico de diabetes gestacional) nos quais as intervenções no estilo de vida falham em melhorar os índices glicêmicos, estudos sugerem metformina para prevenção da diabetes. Esta sugestão é baseada nas descobertas do Programa de Prevenção de Diabetes (PPD), em que a metformina foi particularmente eficaz para a prevenção de diabetes em pessoas com maior risco de desenvolver diabetes (indivíduos que eram mais jovens, mais obesos [IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>] e em mulheres com histórico de diabetes gestacional). Em indivíduos mais velhos ( $\geq$  60 anos de idade no início do estudo), a intervenção no estilo de vida foi particularmente eficaz (redução de 72% no diabetes em comparação com o placebo), enquanto a metformina foi relativamente menos eficaz. Os pacientes tratados com metformina requerem pelo menos monitoramento anual (A1C ou FPG) para o desenvolvimento de diabetes<sup>3</sup>.

A terapia medicamentosa pode ser útil na prevenção do diabetes tipo 2 em pacientes de alto risco para os quais as intervenções no estilo de vida falham ou não são sustentáveis. No entanto, o impacto sobre os fatores de risco de doenças cardiovasculares (DCV) é menos claro e varia com o medicamento individual. Além disso, os efeitos de longo prazo sobre os eventos cardiovasculares são desconhecidos<sup>4</sup>. Além disso, os benefícios a longo prazo e a relação custo-benefício do tratamento farmacológico precoce em comparação com a suspensão do tratamento até o desenvolvimento da diabetes não foram comprovados<sup>5</sup>.

As mudanças no estilo de vida, que são pelo menos tão eficazes e podem ser mais baratas do que a maioria dos medicamentos usados em estudos de prevenção, são consideradas terapia preventiva de primeira linha<sup>6</sup>. Embora as mudanças no estilo de vida não tenham mostrado reduzir a morbidade ou mortalidade até o momento, as mudanças no estilo de vida geralmente são benéficas e não têm efeitos adversos.

#### 4. DISCUSSÃO

Todos os pacientes com TGP, GJP ou A1C de 5,7 a 6,4% (39 a 46 mmol/mol) deve ser fornecido com um programa abrangente de modificação do estilo de vida que inclui modificação comportamental, terapia dietética, atividade física e cessação do tabagismo de acordo com diversos estudos. O objetivo da intervenção no estilo de vida é a perda de peso com retorno à glicemia normal. Embora a resistência à insulina e a secreção prejudicada de insulina no diabetes tipo 2 tenham um componente genético substancial, elas também podem ser influenciadas, tanto positiva quanto negativamente, por fatores ambientais e comportamentais. As mudanças no estilo

de vida, incluindo modificação da dieta, de perda de peso e de exercícios, da evidente progressão lenta de TGP para diabetes<sup>7</sup>. Os efeitos benéficos de tal intervenção parecem continuar após a intervenção original, exceto por um ensaio clínico controlado com 30 anos de acompanhamento total em uma população chinesa que demonstrou reduções na doença cardiovascular (DCV) e na mortalidade total, nem as mudanças no estilo de vida nem a terapia farmacológica mostraram reduzir a morbidade ou mortalidade em pacientes de alto risco para desenvolver diabetes<sup>8</sup>. As mudanças no estilo de vida geralmente são benéficas e não têm efeitos adversos.

Estudos promovem mudanças no estilo de vida (dieta saudável e exercícios regulares) para todos os pacientes. A intervenção no estilo de vida, dieta combinada e exercícios para perda de peso e aumento dos níveis de atividade, pode melhorar a tolerância à glicose e prevenir a progressão de tolerância à glicose diminuída (TGP) para diabetes tipo 2, conforme ilustrado por meta-análises de estudos comparando exercícios mais dieta com terapia padrão (razão de risco [RR] com intervenção em comparação com o controle 0,59, IC 95% 0,51-0,66)<sup>7,8</sup>. O efeito benéfico da intervenção original no estilo de vida parece persistir por anos após o final do estudo<sup>9</sup>.

O *Finnish Diabetes Prevention Study* designou aleatoriamente 522 pacientes de meia-idade com TGP (idade média de 55 anos, índice de massa corporal médio [IMC] 33,2 kg/m<sup>2</sup>) para redução de peso e programa de exercícios ou um grupo de controle<sup>10</sup>. A perda média de peso no grupo de intervenção foi de 3,5 kg no final de dois anos em comparação com 0,8 kg no grupo de controle. Ao final de quatro anos, a incidência cumulativa de diabetes foi significativamente menor no grupo de intervenção (11 contra 23%). O efeito da intervenção original no estilo de vida parece persistir por pelo menos três anos após o final do estudo. Os pacientes que estavam sem diabetes em quatro anos foram acompanhados por mais três anos<sup>11</sup>. Nenhuma outra intervenção no estilo de vida foi fornecida através do estudo durante o acompanhamento prolongado. A redução na incidência de diabetes associada ao grupo de estilo de vida intensivo original continuou, embora não tão fortemente durante o acompanhamento de três anos, redução de 58% durante o ensaio; redução de 36% durante o acompanhamento de três anos. Durante o acompanhamento estendido de sete anos, comparando os grupos de intervenção e controle, a razão de risco para diabetes foi 0,57 (IC 95% 0,43-0,76), com incidência cumulativa de diabetes 23 versus 38% no final do ano 6 (Redução de 43% em todo o período).

Os pacientes que não são tratados com metformina também devem ser acompanhados, com repetição do exame e dosagens anuais de FPG ou A1C, bem como de lipídios séricos. Se a FPG aumentar para  $\geq$  126 mg/dL (7 mmol/L) ou A1C  $\geq$  6,5% (48 mmol/mol), é necessário o manejo adequado da diabetes. Os pacientes que melhoram ou mantêm seus

índices glicêmicos com intervenções no estilo de vida devem continuar a dieta e os exercícios com exames repetidos e medições de glicemia de jejum ou A1C e lipídios séricos anualmente. Os resultados de um segundo ensaio, o Programa de Prevenção de Diabetes, foram semelhantes<sup>12</sup>. Neste ensaio, 3.234 indivíduos obesos (IMC médio de 34 kg/m<sup>2</sup>) com idade entre 25 e 85 anos (média de 51 anos) em alto risco de diabetes (com base em IMC  $\geq 24$  kg/m<sup>2</sup>, e jejum e glicose plasmática de duas horas concentrações de 96 a 125 mg/dL [5,3 a 6,9 mmol/L] e 140 a 199 mg/dL [7,8 a 11,1 mmol/L], respectivamente) foram atribuídas aleatoriamente a um dos seguintes grupos, o de mudanças intensivas no estilo de vida com o objetivo de reduzir o peso em 7% por meio de um programa de modificação comportamental voltado para uma dieta com baixo teor de gordura e exercícios de 150 minutos por semana.

Os detalhes da intervenção no estilo de vida foram publicados<sup>13</sup>, de tratamento com metformina (850 mg duas vezes ao dia) mais informações sobre dieta e exercícios e o de placebo mais informações sobre dieta e exercícios. O estudo foi encerrado um ano antes do previsto, quando o conselho independente de monitoramento de segurança de dados determinou que as hipóteses do estudo foram respondidas: em um acompanhamento médio de três anos, menos pacientes no grupo de estilo de vida intensivo desenvolveram diabetes, diagnosticado por glicose no plasma em jejum e concentrações de glicose pós-carga de duas horas (14 contra 22 e 29% nos grupos metformina e placebo, respectivamente). O estilo de vida intensivo e as intervenções com metformina reduziram a incidência cumulativa de diabetes em 58 e 31%, respectivamente<sup>12,13</sup>. A intervenção no estilo de vida foi eficaz em homens e mulheres em todas as faixas etárias, em todos os grupos étnicos e em todos os níveis de risco. O grupo de dieta e exercício físico perdeu uma média de 15 libras (6,8 kg; 7%) de peso no primeiro ano, a maior parte do qual foi mantida durante o estudo. Uma análise de pacientes no grupo de estilo de vida intensivo descobriu que, dentro dos três componentes da intervenção (perda de peso, mudança na dieta e exercícios físicos), a prevenção da diabetes se correlacionou mais fortemente com a perda de peso; houve uma redução de 16% no risco de diabetes para cada quilo de redução de peso.

A história de diabetes gestacional, em contraste com os achados em toda a coorte PPD (intervenção no estilo de vida mais eficaz do que a terapia com metformina), a metformina e a intervenção no estilo de vida foram igualmente eficazes na redução da incidência de diabetes em mulheres com histórico de diabetes gestacional<sup>14</sup>. Em uma análise de subconjunto pré-planejada de mulheres com histórico de diabetes gestacional e TGP, a incidência de diabetes foi reduzida em 50 e 53% em indivíduos designados para metformina e intervenção no estilo de vida, respectivamente, em comparação com o placebo. Em mulheres grávidas com TGP e sem histórico de

diabetes gestacional, as reduções de risco com metformina e estilo de vida (em comparação com o placebo) foram de 14 e 49%, respectivamente. A discrepância se deve, em parte, à maior incidência cumulativa de diabetes durante o ensaio de três anos em mulheres atribuídas a placebo com versus sem diabetes gestacional (38,4 versus 25,7%) e em parte devido à incapacidade de mulheres com histórico de diabetes gestacional aleatoriamente designado para intervenção intensiva no estilo de vida para sustentar a atividade física e manter a perda de peso.

A metformina e a intervenção no estilo de vida foram igualmente eficazes na redução da incidência de diabetes quando a diabetes foi definido pelos critérios A1C ( $\geq 6,5\%$ ) em vez de FPG ou concentrações de glicose pós-carga<sup>15</sup>. Embora A1C tenha sido medido no início e durante todo o PPD, não foi usado para elegibilidade do estudo ou resultados. Em uma análise subsequente dos dados do PPD, 2.765 pacientes sem diabetes no início do estudo de acordo com FPG ( $< 126$  mg/dL [7,0 mmol/L]), glicose pós-carga de duas horas ( $< 200$  mg/dL [11,1 mmol/L]), e os critérios A1C ( $< 6,5\%$ ) foram incluídos na análise<sup>15</sup>. A redução na incidência de diabetes definida por A1C  $\geq 6,5\%$  foi semelhante nos grupos de metformina e de intervenção no estilo de vida (reduzida em 44 e 49%, respectivamente). As implicações de longo prazo para a saúde (doença microvascular, fatores de risco cardiovascular) das intervenções e as diferenças diagnósticas em sua definição são incertas.

Em um estudo observacional de acompanhamento, o Diabetes Prevention Program Outcomes (DPPOS), o benefício da intervenção no estilo de vida persistiu por mais de 10 anos. Neste estudo, 85% dos pacientes originalmente matriculados no PPD juntaram-se ao acompanhamento de longo prazo e receberam uma intervenção de estilo de vida implementada em grupo. Os pacientes originalmente atribuídos a metformina continuaram recebendo (não cego). Durante um período cumulativo de 10 anos de acompanhamento, a incidência de diabetes nos grupos de estilo de vida e metformina foi significativamente reduzida em 34 e 18%, respectivamente, em comparação com o placebo. Em uma análise subsequente de participantes com TGP que completaram o PPD sem desenvolver diabetes, os participantes que reverteram para a tolerância à glicose normal pelo menos uma vez durante o PPD tiveram um risco menor de diabetes durante DPPOS do que aqueles que tinham pré-diabetes de forma consistente (HR 0,44, IC 95% 0,37-0,55). Esta descoberta não foi afetada pela atribuição de grupo anterior e sugere que a reversão para a tolerância normal à glicose, mesmo que breve, está associada a uma redução duradoura no risco de desenvolver diabetes.

O acompanhamento após 15 anos mostrou um benefício contínuo na intervenção de estilo de vida original e grupos de metformina com reduções de longo prazo no desenvolvimento de diabetes de 27 e 18%, respectivamente, em comparação com o grupo de

placebo original (incidência cumulativa de diabetes 55, 56 e 62% nos grupos de estilo de vida, metformina e placebo, respectivamente)<sup>16</sup>. Tanto as intervenções no estilo de vida quanto a terapia com metformina são estratégias eficazes de prevenção (com eficácia semelhante no subgrupo de mulheres com histórico de diabetes gestacional e quando a diabetes é definida por A1C  $\geq 6,5\%$ ). Em indivíduos mais velhos ( $\geq 60$  anos de idade no início do estudo), a intervenção no estilo de vida foi particularmente eficaz (redução de 72% no diabetes em comparação com o placebo), enquanto a metformina foi relativamente menos eficaz. Por outro lado, a metformina foi particularmente eficaz em indivíduos mais jovens ( $< 60$  anos de idade), mais obesos (IMC  $> 35$  kg/m<sup>2</sup>) e com maior risco de desenvolver diabetes.

Uma análise de custo-efetividade usando dados do PPD (três anos) e do DPPOS (sete anos) mostrou que a intervenção no estilo de vida foi custo-efetiva em comparação com o placebo. Além disso, a metformina realmente economizou custos. Os numerosos programas de intervenção no estilo de vida baseados no PPD, incluindo um implementado por meio de YMCAs e vários programas estaduais, foram iniciados com sucesso em todo o país e demonstraram resultados de perda de peso comparáveis aos do PPD original. A adesão a longo prazo às intervenções dietéticas anteriores tem sido pobre, e novas estratégias comportamentais, como as usadas no PPD, precisam ser identificadas para promover a perda de peso econômica e de longo prazo.

Embora não haja uma prescrição de exercício para todos os indivíduos, os adultos com alto risco de diabetes são incentivados a realizar 30 a 60 minutos de atividade aeróbica de intensidade moderada na maioria dos dias da semana (pelo menos 150 minutos de exercício aeróbio de intensidade moderada por semana). O benefício do exercício na prevenção do diabetes foi demonstrado em vários estudos<sup>12,16</sup>. Uma meta-análise de 28 estudos de coorte prospectivos de atividade física e diabetes tipo 2 relatou um risco menor de desenvolver diabetes com 150 min/semana de atividade física moderada, incluindo caminhada rápida, em comparação com ser sedentário (risco relativo 0,74, IC 95% 0,69 -0,80)<sup>17</sup>. Os benefícios adicionais foram observados com níveis mais altos de atividade (300 min/semana, risco relativo de 0,64, IC de 95% 0,56-0,73).

Em um estudo de coorte prospectivo subsequente em homens, o treinamento com pesos ou exercícios aeróbicos por pelo menos 150 minutos por semana foi associado a um risco menor de desenvolver diabetes tipo 2 do que nenhuma atividade física (risco relativo 0,66, IC 95% 0,46-0,93 para peso treinamento e risco relativo 0,48, IC 95% 0,42-0,55 para exercícios aeróbicos). Os homens que combinaram exercícios aeróbicos e musculação tiveram a maior redução no risco de diabetes.

Estudos sugerem que escolher um padrão dietético de alimentos saudáveis, como as Abordagens Dietéticas

para Parar a Hipertensão ou uma dieta de estilo mediterrâneo, em vez de focar em um nutriente específico. Esta abordagem permite maior flexibilidade e preferência pessoal na dieta e pode melhorar a adesão a longo prazo. Existem poucos estudos que examinam os efeitos da dieta isolada (sem perda de peso) para a prevenção do diabetes. Em um ensaio, uma dieta mediterrânea pareceu reduzir a incidência de diabetes independente da perda de peso. Este ensaio, que incluiu 7.447 homens e mulheres, examinou os efeitos de duas dietas mediterrâneas diferentes (uma suplementada com azeite de oliva extra virgem, a outra com nozes mistas) versus uma dieta de controle de baixo teor de gordura sobre os resultados cardiovasculares em homens e mulheres em alto risco para doença cardiovascular (DCV; por exemplo, diabetes tipo 2 ou três ou mais fatores de risco cardiovascular, como tabagismo, hipertensão, dislipidemia, IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> ou história familiar de DCV prematura). A incidência de diabetes pode ser verificada (FPG ou teste de tolerância à glicose oral de duas horas [TTOG] durante o acompanhamento e, se os resultados forem consistentes com diabetes, uma medição repetida dentro de três meses) em um subgrupo de 3.541 indivíduos sem diabetes no início do estudo<sup>18</sup>. Após um acompanhamento médio de quatro anos, houve uma diminuição do risco de desenvolver diabetes nos grupos atribuídos à dieta mediterrânea (3,8, 3,4 e 4,4% desenvolveram diabetes nos grupos atribuídos à dieta mediterrânea suplementada com azeite de oliva, a dieta do mediterrâneo suplementada com nozes e a dieta controle, respectivamente [HRs 0,69, IC 95% 0,53-0,91 e 0,72, IC 95% 0,54-0,95 para os grupos de azeite e nozes, respectivamente, em comparação com os controles])<sup>18</sup>, as mudanças no peso e na atividade física não diferiram entre os três grupos.

Embora esses resultados sugiram que uma dieta mediterrânea reduz a incidência de diabetes independente da perda de peso, eles devem ser interpretados com cautela, pois esta foi uma análise exploratória de um ensaio em que a randomização não foi estratificada pelo estatus da diabetes e que foi interrompida precocemente. Essas limitações, combinadas com o pequeno número de eventos (273) e as maiores perdas de seguimento no grupo controle, podem ter resultado em superestimação do benefício. Além disso, permanece incerto quais componentes da dieta mediterrânea oferecem o benefício protetor ou se os benefícios resultam de uma agregação de efeitos. Não existe uma definição única de dieta mediterrânea, mas essas dietas são tipicamente ricas em frutas, vegetais, grãos inteiros, feijões, nozes e sementes, incluem o azeite como uma importante fonte de gordura monoinsaturada, e permitir o consumo de baixo a moderado de vinho. Normalmente, há quantidades baixas a moderadas de peixes, aves e produtos lácteos, com pouca carne vermelha.

Os estudos randomizados de dietas mediterrâneas com diabetes como desfecho primário são necessários antes que possam ser recomendados para a prevenção

da diabetes. Em outro ensaio, o Women's Health Initiative Dietary Modification Trial (WHI DMT), uma dieta com baixo teor de gordura (20% da ingestão calórica) não reduziu a incidência de diabetes em comparação com uma dieta normal (aproximadamente 7% em cada grupo)<sup>19</sup>, a diferença de peso entre os dois grupos foi inferior a 2 kg. Esses resultados, que sofrem com a ausência de testes de glicose uniformes no estudo, sugerem que em mulheres de risco médio, uma dieta com baixo teor de gordura sem redução de peso não previne a diabetes.

Os vários estudos grandes, prospectivos e observacionais mostraram que o tabagismo aumenta o risco de diabetes tipo 2. O efeito da cessação do tabagismo no risco de diabetes é variável e pode depender de fatores individuais do paciente. A cessação do tabagismo pode reduzir o risco de diabetes ao reduzir a inflamação sistêmica. Por outro lado, a cessação do tabagismo costuma estar associada ao ganho de peso, o que aumenta o risco de diabetes.

Para pacientes selecionados (idade < 60 anos ou índice de massa corporal [IMC]  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, mulheres com histórico de diabetes gestacional) com tolerância à glicose diminuída, glicemia de jejum reduzida, ou A1C de 5,7 a 6,4% (39 a 46 mmol/mol), nos quais as intervenções no estilo de vida não conseguem melhorar os índices glicêmicos, estudos sugerem que a metformina pode ser utilizada para a prevenção do diabetes (850 mg uma vez ao dia por um mês; se tolerar, aumentar para 850 mg duas vezes por dia). A metformina foi aprovada para prevenção em vários países internacionalmente, mas permanece fora do rótulo para prevenção nos Estados Unidos. Isso está de acordo com as diretrizes da American Diabetes Association (ADA).

Uma meta-análise de ensaios randomizados de metformina para a prevenção da diabetes em indivíduos de alto risco mostrou que a metformina diminuiu o diabetes de início recente em comparação com a dieta padrão e exercícios, com ou sem placebo (141 contra 281 por 1000, razão de risco [RR] 0,5, IC 95% 0,38-0,65). A metformina não reduziu o desenvolvimento de diabetes tipo 2 em comparação com dieta intensiva e exercícios (133 contra 167 por 1000 no grupo de intervenção intensiva, RR 0,80, IC 95% 0,47-1,37). Não havia dados suficientes para abordar desfechos importantes para os pacientes, como desfechos micro e macrovasculares e mortalidade.

No maior ensaio da meta-análise, o Programa de Prevenção de Diabetes de pacientes obesos com TGP, a metformina reduziu a taxa de progressão para diabetes em comparação com placebo (22 contra 29% em um acompanhamento médio de três anos [no braço do estilo de vida intensivo, a incidência de diabetes foi de 14%])<sup>12,19</sup>. A metformina foi eficaz em homens e mulheres e em todos os grupos étnicos, mas foi relativamente ineficaz em pacientes mais velhos e naqueles com menos peso. A metformina foi mais eficaz na redução do risco de diabetes em indivíduos mais jovens e obesos e, particularmente, em mulheres

com histórico de diabetes gestacional<sup>14,19</sup>. A metformina é relativamente barata e não tem efeitos colaterais graves a longo prazo.

Estudos demonstraram que tem havido preocupação de que o benefício da metformina na prevenção do diabetes possa representar um atraso no desenvolvimento do diabetes, em vez de uma verdadeira prevenção, uma vez que os testes de tolerância oral à glicose de acompanhamento na maioria dos estudos foram feitos enquanto os pacientes ainda estavam tomando a medicação. Em um estudo de acompanhamento de 1274 indivíduos no grupo PPD que usaram metformina (que não desenvolveram diabetes), TTOGs de acompanhamento após interromper a metformina (em média 11 dias) mostrou que aproximadamente 75% do benefício da metformina persistiu. Embora os autores tenham sugerido que esse achado é consistente com a prevenção, estudos mais longos sem drogas são necessários para se chegar a essa conclusão.

Os pacientes tratados com metformina requerem pelo menos um monitoramento anual (A1C ou glicose em jejum). Estudos de acompanhamento mais longos (pelo menos 10 anos) de terapia farmacológica, como foi feito com metformina no PPD, com demonstração de morbidade e mortalidade reduzidas, são necessários antes que outros medicamentos possam ser recomendados para a maioria de pacientes com alto risco de diabetes. Estudos não recomendam os seguintes medicamentos para prevenção de diabetes em pacientes com TGP ou GJP, dado o benefício modesto na redução da incidência de diabetes em curto prazo, os efeitos colaterais ou a ausência de benefício cardiovascular comprovado, tais como a insulina, a liraglutida, a pioglitazona, a rosiglitazona, o orlistat, os inibidores de alfa-glicosidase (por exemplo, acarbose, voglibose) e a vitamina D. Outros medicamentos que não são recomendados para a prevenção do diabetes, devido à falta de eficácia preventiva ou eficácia limitada, incluem nateglinida, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRA) e estrogênio. No entanto, os inibidores da ECA e BRAs são agentes apropriados para o tratamento inicial da hipertensão em pacientes com alto risco de diabetes. Além da metformina, as tiazolidinedionas, inibidores da alfa-glicosidase, orlistat e liraglutida demonstraram eficácia preventiva<sup>20</sup>. Embora esses medicamentos retardem o início do diagnóstico de diabetes e, portanto, reduzam o tempo de exposição à hiperglicemia, o benefício ou dano da intervenção, independente do efeito sobre a hiperglicemia, deve ser considerado. Como exemplo, as tiazolidinedionas são limitadas por efeitos adversos (retenção de líquidos, ganho de peso, insuficiência cardíaca, perda óssea, possivelmente infarto do miocárdio para rosiglitazona e, possivelmente, câncer de bexiga para pioglitazona) e inibidores da alfa-glicosidase por efeitos colaterais gastrointestinais e baixa adesão a longo prazo. O uso de tiazolidinedionas, em particular, para a prevenção da diabetes, pode

causar mais danos do que benefícios. Em contraste, a metformina é relativamente barata e segura e é especialmente eficaz em indivíduos mais jovens e obesos. Embora a liraglutida tenha demonstrado diminuir os desfechos cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 2 e DCV coexistente (ou com alto risco de DCV), existem poucos dados sobre desfechos cardiovasculares em pacientes de baixo risco e aqueles sem diabetes.

O tratamento cirúrgico de pacientes obesos com diabetes resulta em um grande grau de perda de peso sustentada e, em paralelo, grandes melhorias no controle da glicose no sangue. Existem poucos dados avaliando a capacidade da cirurgia bariátrica em prevenir diabetes em indivíduos obesos. O ensaio Swedish Obese Themes, um ensaio não randomizado comparando a cirurgia bariátrica com o tratamento usual, foi iniciado em 1987. Entre os 4.047 indivíduos obesos inscritos no estudo, 2010 optou por se submeter à cirurgia para obesidade (banda gástrica, gastroplastia ou bypass gástrico) enquanto 2.037 escolheu o tratamento convencional. Após 15 anos, o diabetes tipo 2 se desenvolveu em 110 e 392 pacientes nos grupos de cirurgia e controle, respectivamente (taxas de incidência de 6,8 e 28,4 casos por 1000 pessoas-ano). O índice de massa corporal (IMC) basal não influenciou o efeito da cirurgia bariátrica na incidência de diabetes. O estudo teve várias limitações, incluindo a falta de randomização e uma alta taxa de perda de acompanhamento (36% em 15 anos). Além disso, 31% dos pacientes ainda não haviam sido acompanhados por 15 anos. Portanto, a taxa de participação de 15 anos não ajustada era de apenas 32,9%. Os mecanismos potenciais para melhora na resistência à insulina e função das células beta após a cirurgia bariátrica são incertos e incluem uma redução na ingestão calórica, perda de peso e alterações anatômicas como resultado de procedimentos de má absorção. Estudos adicionais são necessários.

A ADA recomenda a modificação do estilo de vida como a intervenção primária em indivíduos com tolerância à glicose diminuída, glicose de jejum prejudicada ou um A1C de 5,7 a 6,4% (39 a 46 mmol/mol)<sup>21</sup>. Os objetivos específicos incluem a perda de peso modesta (5 a 10% do peso corporal), exercício de intensidade moderada (30 minutos diários) e cessação do tabagismo. Devido à sua eficácia, baixo custo e segurança a longo prazo, a ADA recomenda a consideração da metformina para prevenção de diabetes em indivíduos com maior risco de desenvolver diabetes, como aqueles com TGP, GJP ou A1C de 5,7 a 6,4%, particularmente para aqueles que mais se beneficiaram da metformina durante o Programa de Prevenção de Diabetes (PPD; <60 anos de idade, índice de massa corporal [IMC]  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, mulheres com histórico de diabetes gestacional)<sup>21</sup>. Além disso, a avaliação e o tratamento de fatores de risco cardiovascular modificáveis, como hipertensão e dislipidemia, são importantes para reduzir o risco cardiometabólico.

Os pacientes tratados com metformina requerem pelo menos monitoramento anual (A1C ou glicose em jejum) para o desenvolvimento de diabetes. A força-tarefa de serviços preventivos da comunidade recomenda programas combinados de dieta e atividade física para indivíduos com risco aumentado de diabetes tipo 2. Uma avaliação econômica de 28 estudos mostrou que tais programas de estilo de vida eram custo-efetivos. Os custos foram menores quando os programas de modificação do estilo de vida foram entregues a grupos na comunidade ou em ambientes de cuidados primários. O uso de terapia farmacológica não foi abordado.

No Reino Unido, as diretrizes do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) sugerem metformina para pacientes com glicose plasmática em jejum elevada (FPG; 100 a 125 mg/dL [5,6 a 6,9 mmol/L]) ou A1C (6 a 6,5% [42 a 47 mmol/mol]) que são incapazes de participar de intervenções de estilo de vida ou nos quais os valores de FPG ou A1C se deterioraram apesar da participação em um programa de intervenção de estilo de vida. Eles também sugerem orlistat para aqueles com IMC > 28 kg/m<sup>2</sup> cujo FPG ou A1C mostram deterioração, como parte de uma estratégia geral para reduzir o peso.

## 5. CONCLUSÃO

Os objetivos da prevenção do diabetes incluem prevenir ou retardar o aparecimento do diabetes, preservar a função das células beta e prevenir ou retardar complicações microvasculares e cardiovasculares. A fim de identificar indivíduos que são candidatos adequados para intervenções preventivas, estudos demonstraram que mede-se a hemoglobina glicada (A1C) ou a glicose plasmática de jejum (FPG) em adultos  $\geq 45$  anos de idade, em mulheres com histórico de diabetes gestacional e em adultos de qualquer idade com índice de massa corporal (IMC) > 25 kg/m<sup>2</sup> que têm um ou mais fatores de risco adicionais para diabetes (por exemplo, história familiar de diabetes mellitus em um parente de primeiro grau, estilo de vida sedentário, hipertensão, dislipidemia).

A modificação do estilo de vida, predominantemente exercícios e perda de peso, diminui com sucesso o desenvolvimento de diabetes. Assim, promover mudanças no estilo de vida, alimentação saudável e exercícios regulares, a todos os pacientes deve ser uma medida efetivada. O reforço regular desses benefícios é importante para o cumprimento bem-sucedido, os pacientes também devem ser encorajados a parar de fumar. Os pacientes que estão em alto risco devem ser seguidos de perto, com exames e medições repetidas de glicose no sangue em jejum ou A1C anualmente. Para pacientes selecionados (idade < 60 anos ou IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, mulheres com histórico de diabetes gestacional) com glicose de jejum diminuída (GJP), tolerância à glicose diminuída ou A1C de 5,7 a 6,4%, em quem as intervenções no estilo de vida não conseguem melhorar os índices glicêmicos, estudos

concluem que a metformina pode ser usada para a prevenção do diabetes. Os pacientes tratados com metformina requerem pelo menos monitoramento anual (A1C ou glicose em jejum), principalmente em pacientes obesos.

## 6. REFERÊNCIAS

- [1] Brancati FL, Kao WH, Folsom AR, et al. Incident type 2 diabetes mellitus in African American and white adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA*. 2000; 283:2253.
- [2] Udler MS, McCarthy MI, Florez JC, Mahajan A. Genetic Risk Scores for Diabetes Diagnosis and Precision Medicine. *Endocr Rev*. 2019; 40:1500.
- [3] American Diabetes Association. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021; 44:S34.
- [4] Hemmingsen B, Sonne DP, Metzendorf MI, Richter B. Dipeptidyl-peptidase (DPP)-4 inhibitors and glucagon-like peptide (GLP)-1 analogues for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 5:CD012204.
- [5] Nathan DM, Berkowitz M. Trials that matter: rosiglitazone, ramipril, and the prevention of type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2007; 146:461.
- [6] Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007; 334:299.
- [7] 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:CD003054.
- [8] Nathan DM, Bennett PH, Crandall JP, et al. Does diabetes prevention translate into reduced long-term vascular complications of diabetes? *Diabetologia*. 2019; 62:1319.
- [9] Li G, Zhang P, Wang J, et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2:474.
- [10] Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001; 344:1343.
- [11] Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*. 2006; 368:1673.
- [12] 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; 346:393.
- [13] Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. *Diabetes Care*. 2002; 25:2165.
- [14] 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.
- [15] Diabetes Prevention Program Research Group. HbA1c as a predictor of diabetes and as an outcome in the diabetes prevention program: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2015; 38:51.
- [16] 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. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3:866.
- [17] Smith AD, Crippa A, Woodcock J, Brage S. Physical activity and incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetologia*. 2016; 59:2527.
- [18] Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018; 378:e34.
- [19] Tinker LF, Bonds DE, Margolis KL, et al. Low-fat dietary pattern and risk of treated diabetes mellitus in postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized controlled dietary modification trial. *Arch Intern Med*. 2008; 168:1500.
- [20] Padwal R, Majumdar SR, Johnson JA, et al. A systematic review of drug therapy to delay or prevent type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28:736.
- [21] American Diabetes Association. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019; 42:S29.