

Diabetes Mellitus: Prevenção

*Autoria: Sociedade Brasileira de
Endocrinologia e Metabologia*

Elaboração Final: 21 de outubro de 2006

Participantes: Lima JG, Nóbrega LHC, Lima G, Mendonça RP

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Pesquisa bibliográfica através da medline utilizando pesquisas de “type 2 diabetes prevention” e com os MeSH “prevention” e “diabetes”. Foram selecionados estudos clínicos randomizados e controlados e revisões e meta-análises.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS:

- Avaliar as evidências atuais em relação à prevenção da evolução clínica de pacientes de alto risco para desenvolver diabetes mellitus tipo 2 (DM2);
- Considerar as implicações práticas dos estudos clínicos disponíveis e discutir as abordagens com relação à prevenção do DM2.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

Devido a erros alimentares e ao sedentarismo crescente em nossos dias, o diabetes tipo 2 (DM2) tem se tornado em uma epidemia mundial, trazendo consigo aumento na ocorrência de complicações microvasculares (neuropatia, nefropatia e retinopatia) e macrovasculares (infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral).

Dentre alguns estudos avaliando prevenção de diabetes, o DREAM (Diabetes Reduction Assesment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) mostrou que, em comparação ao placebo, rosiglitazona possibilitou redução de 60% de evolução de intolerância à glicose (ou pré-diabetes) até Diabetes Mellitus¹(A)

Apesar de novas opções terapêuticas terem surgido na última década (novas sulfoniuréias, acarbose, rosiglitazona, pioglitazona, glinidas e novos tipos de insulinas), essas complicações não têm diminuído como esperado. Apesar de passível de prevenção, em muitos pacientes, o aparecimento dessas complicações crônicas é, atualmente, quase inevitável. Logo, a prevenção do desenvolvimento do DM2 naqueles pacientes de alto risco se torna a medida mais importante.

QUEM SÃO OS PACIENTES DE ALTO RISCO?

Quanto maior o risco de evoluir para diabetes, maior o benefício de uma medida preventiva. Sendo assim, aqueles pacientes com intolerância à glicose (glicemia de jejum entre 110 e 125 mg/dl e/ou glicemia de 2 horas no teste de tolerância à glicose entre 140 e 199 mg/dl) seriam os indivíduos com maior potencial de benefício. São esses pacientes que, atualmente, são alvo dos estudos clínicos de prevenção de diabetes tipo 2. No estudo DPP (*Diabetes Prevention Program*), avaliando o grupo controle formado por pacientes com intolerância à glicose, observou-se um risco de 11%/ano para desenvolver DM2²(A). Pacientes que tiveram diabetes gestacional previamente, com ou sem intolerância à glicose atual, também apresentam risco elevado para DM2 e podem se beneficiar de uma medida preventiva³(A).

Estudos preliminares investigam marcadores séricos, como o RBP4 (Retinol-binding pretein 4), os quais, presentes e em níveis

elevados, podem indicar quais seriam pacientes de maior risco para evolução para diabetes⁴(B).

NESSES PACIENTES DE ALTO RISCO, QUAIS SÃO AS OPÇÕES PARA PREVENIR A EVOLUÇÃO PARA DM2?

Podemos usar medidas não medicamentosas e/ou medicamentosas. As primeiras incluem mudança nos hábitos alimentares e exercícios físicos, com conseqüente perda de peso²(A). Além disso, pode-se utilizar medicamentos. Atualmente, existem evidências de que metformina²(A), acarbose⁵(A), troglitazona³(A), rosiglitazona¹(A) e pioglitazona⁶(A) e orlistat⁷(A) poderiam prevenir ou atrasar o aparecimento do DM2.

QUAL DESSAS POSSÍVEIS MEDIDAS PREVENTIVAS TEM O MAIOR POTENCIAL DE PREVENÇÃO?

Não existe um estudo único que tenha comparado, ao mesmo tempo, todas essas medidas preventivas. Avaliando os valores absolutos encontrados em cada um dos estudos clínicos randomizados, observa-se que a mudança no estilo de vida (dieta e exercícios) parece ser a medida mais eficaz, diminuindo em 6,2%²(A) a 12%⁸(A) o risco de evolução para DM2. Mudando estilo de vida, precisaríamos tratar 8⁸(A) a 16²(A) pacientes para prevenir um novo caso de DM2. Devemos levar em consideração, entretanto, que nesses estudos, as mudanças comportamentais só foram conseguidas por meio de intensa vigilância com nutricionista e professores de educação física, o que, a longo prazo e fora dos protocolos de estudo, poderá ter menor aplicabilidade.

QUE DIETA E EXERCÍCIO DEVO RECOMENDAR PARA MEU PACIENTE INTOLERANTE À GLICOSE?

Os pacientes estudados diminuíram o peso e a ingestão de gorduras total e saturada, e aumentaram a ingestão de fibras e os exercícios⁸(A). A recomendação foi que se fizesse, no mínimo, 150 minutos de exercício por semana²(A). O padrão de exercício deve ser preferencialmente aeróbico, distribuídos em pelo menos três dias por semana, obedecendo ao intervalo de 50 a 70% de manutenção de frequência cardíaca máxima. Diferentemente do que se habitualmente procura, não é necessário uma grande perda de peso para se obter resultados significantes. Perdas de apenas 5% a 7%, em três anos, já se mostraram eficazes, com uma prevenção de 6,2%²(A) a 12%⁸(A).

QUAIS MEDICAMENTOS FORAM ESTUDADOS PARA PREVENÇÃO DE DM2 E EM QUANTO ELAS DIMINUEM O RISCO?

A metformina, na dose de 850 mg duas vezes/dia, reduziu em 3,2% o risco para DM2 após uso médio de 2,8 anos²(A). Seria necessário tratar, então, 31 pacientes com intolerância à glicose, para prevenir um caso de DM2. Indivíduos idosos (> 60 anos) e aqueles com índice de massa corpórea (IMC) < 35kg/m² tiveram menores benefícios, com reduções de apenas 1,2% e 1,3%²(A). Ao contrário, aqueles mais jovens (25 a 44 anos) e mais obesos (IMC ≥ 35 kg/m²) foram os que mais se beneficiaram (reduções de 4,9% e 7,3%, respectivamente)²(A).

A acarbose (100mg, 3 vezes/dia, durante 3,3 anos) reduziu o risco de progressão em 10%,

apesar de um risco absoluto elevado de 32%⁵(A). Flatulência e diarreia são efeitos colaterais que podem limitar o uso da acarbose.

Orlistat (120mg, 3 vezes/dia, durante quatro anos) foi utilizado em pacientes obesos (IMC \geq 30kg/m²) com tolerância normal (79%) ou diminuída (21%) à glicose. Após 4 anos, houve uma redução de risco de 2,8% na incidência de DM2 em comparação ao grupo placebo⁷(A).

A troglitazona foi estudada em 235 mulheres com ou sem intolerância à glicose e que tiveram diabetes gestacional³(A). Após 30 meses de uso, houve uma redução de risco de 6,8% na evolução para DM2. Mesmo após oito meses de suspensão do estudo, a proteção contra DM2 persistiu. Parece que drogas dessa classe não apenas retardam o aparecimento do diabetes, mas também protegem contra essa evolução. O uso precoce na fase ainda de intolerância à glicose protege a disfunção da célula beta⁹(A). Devido à hepatotoxicidade, a troglitazona foi retirada do mercado. Pacientes com intolerância à glicose e resistência à insulina que estavam em estudo com troglitazona foram modificados para receber rosiglitazona (4mg/dia) ou pioglitazona (30mg/dia) e, após três anos, houve redução de risco de 24% na evolução para DM2⁶(A). Esse foi, entretanto, um estudo com pequeno número de pacientes (n= 172).

Em comparação ao placebo, pacientes intolerantes à glicose que utilizem rosiglitazona por período de aproximadamente três anos têm menor evolução para o diabetes em comparação ao placebo (10,6% dos pacientes que utilizarem a rosiglitazona evoluíram para diabetes contra 25% dos que usaram placebo). O mesmo estudo não demonstrou benefício estatisticamente significativo com o uso de ramipril em comparação ao placebo¹⁰(A).

Estudos avaliando, nateglinida e valsartan estão em andamento¹¹(A).

AS EVIDÊNCIAS ATUAIS PODEM SER UTILIZADAS PARA TODOS OS PACIENTES COM INTOLERÂNCIA À GLICOSE COM A FINALIDADE DE PREVENIR DM2?

Apesar das evidências existentes com trabalhos clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, devemos avaliar e levar em conta as limitações de cada estudo. Alguns usaram apenas obesos⁷(A), outro avaliou apenas mulheres previamente diabéticas gestacionais³(A), outro, ainda, não teve bom resultado em idosos, nem em não obesos²(A). Além disso, devemos considerar que os medicamentos têm efeitos colaterais potenciais que podem reduzir os possíveis benefícios.

A grande maioria dos estudos cita as reduções nos riscos relativos, o que deixa os resultados bem mais atraentes. Quando avaliamos as reduções nos riscos absolutos, observamos que, com raras exceções, esses valores são pequenos. Naqueles casos com maiores reduções, como no estudo da acarbose⁵(A), o elevado risco absoluto da população estudada é um fator limitante.

O estudo DREAM, avaliando rosiglitazona, ramipril ou placebo em pacientes intolerantes à glicose demonstrou redução de significância estatística para diabetes com o uso de rosiglitazona 8 mg/dia em comparação ao placebo¹(A), porém sem redução significativa com o uso de ramipril 15mg/dia em relação ao placebo¹⁰(A).

Entretanto, mudanças de estilo de vida (dieta e exercícios) são comprovadamente eficazes^{2,8}(A) e sem efeitos colaterais, devendo ser arduamente indicadas para todos pacientes, mesmo aqueles de risco mais baixo.

REFERÊNCIAS

1. Gerstein H, Yusuf S, Bosch J, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368(9541):1096-105.
2. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
3. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes* 2002;51:2796-803.
4. Graham T, Yang Q, Blüher M. Retinol-Binding Protein 4 and Insulin Resistance in Lean, obese and Diabetic subjects. *N Engl J Med* 2006;354(15):2552-63.
5. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-7.
6. Durbin RJ. Thiazolidinedione therapy in the prevention/delay of type 2 diabetes in patients with impaired glucose tolerance and insulin resistance. *Diabetes Obes Metab* 2004;6:280-5.
7. 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.
8. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
9. Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Goico J, Ochoa C, Marroquin A, et al. Pharmacological treatment of insulin resistance at two different stages in the evolution of type 2 diabetes: impact on glucose tolerance and beta-cell function. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2846-51.
10. Gerstein H, Yusuf S, Holman R, Bosch J, Pogue J. Effects of Ramipril on the Incidence of the Diabetes: the DREAM trial. *N Engl J Med* 2006;355:1551-62.
11. Nateglinide and valsartan in impaired glucose tolerance outcomes research: rationale and design of the NAVIGATOR trial. *Diabetes* 2002;51 (Suppl.2): A116.