

Epidemiologia do pré-diabetes e risco de mortalidade



Dr. Ruy Lyra, MD, MSc, PhD

CRM: 8271-PE

Professor Adjunto de Endocrinologia da Universidade Federal de Pernambuco

Ex-presidente da Federação Latino-Americana de Endocrinologia

01

MERCK

PANORAMA DO PRÉ-DIABETES

O termo pré-diabetes (PD) caracteriza-se, como bem diz o nome, por um estado intermediário entre os indivíduos normoglicêmicos e os portadores de diabetes tipo 2 (DM2). Essa condição pode se apresentar sob 2 formas: tolerância diminuída a glicose (TDG) e glicemia de jejum alterada (GJA). Portanto, são condições em que ocorre níveis elevados de glicemia sanguínea, estando acima da faixa de normalidade e abaixo do limiar para diagnóstico de diabetes.¹

A importância da TDG e da GJA é dupla: primeiro, significam um risco maior de desenvolvimento futuro de DM2;²⁻⁴ segundo, TDG e GJA indicam um risco já elevado de doença cardiovascular (DCV).^{5,6} A incidência cumulativa de progressão para DM2 em cinco anos após o diagnóstico de TDG e GJA é estimada em 26% e 50%, respectivamente.³ Os principais fatores que determinam a progressão para DM2 são: a história familiar de DM2, a presença de sobrepeso e obesidade, a síndrome metabólica, a presença prévia de doença cardiovascular, a história de DM gestacional (DMG), o uso crônico de drogas antipsicóticas, valores elevados de HbA1c acima de 6% e a glicemia de jejum igual ou superior a 110 mg/dL.⁷⁻¹⁰

Quanto aos critérios diagnósticos de cada uma das 2 formas de PD, segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes:¹⁰

GJA

Glicemia de jejum entre 100 e 125 mg/dL

TDG

Glicemia após teste oral de tolerância à glicose entre 140 e 199 mg/dL

EPIDEMIOLOGIA DO PRÉ-DIABETES

Em 2021, a International Diabetes Federation (IDF), estimou que 541 milhões de adultos (10,6% dos adultos em todo o mundo), apresentavam TDG, com projeção de aumento para 730 milhões (11,4% de todos os adultos). No tocante a GJA, a IDF estimou 319 milhões de adultos (6,2% em todo o globo), pulando para 441 milhões (6,9% da população adulta global) em 2045.¹

Quanto à distribuição regional, a prevalência de GJA em 2021 foi mais alta na América do Sul e Central e mais baixa no Pacífico Ocidental.¹ Segundo a IDF, no caso da SACA, que congrega países da América do sul e Central, em 2021 estimava-se 39,6 milhões de portadores de TDG e 47 milhões de portadores de GJA, com projeção para 2045 de 52 milhões e 62 milhões acometidos, respectivamente.¹ Quanto a apresentação dessas condições de acordo com a idade, a prevalência de GJA em 2021 foi maior nas categorias de idade mais avançada e atingiu o pico entre as pessoas de 60 a 64 anos em 8,1%. Já a prevalência de TDG tende a aumentar em todas as categorias de idade até o ano de 2045.¹ Diante desse cenário, fica claro que existe um enorme número de pré-diabéticos no mundo, tendendo a ser essa situação piorada nos próximos anos.¹

1. International Diabetes Federation: IDF Diabetes Atlas 2021. IDF Diabetes Atlas – 10th edition. Disponível em: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf. Acesso em: 08 fev. 2022.
2. Heianza Y, Hara S, Arase Y, Saito K, Fujiwara K, Tsuji H, et al. HbA1c 5.7-6.4% and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2011 Jul 9;378(9786):147-55.
3. Richter B, Hemmingsen B, Metzendorf M-I, Takwoingi Y. Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 29;10:CD012661.
4. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012 Jun 16;379(9833):2279-90.
5. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016 Nov 23;355:i5953.
6. Yeboah J, Bertoni AG, Herrington DM, Post WS, Burke GL. Impaired fasting glucose and the risk of incident diabetes mellitus and cardiovascular events in an adult population: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jul 5;58(2):140-6.
7. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2007;30:753-9.
8. Morris DH, Khunti K, Achana F, et al. Progression rates from HbA1c 6.0-6.4% and other prediabetes definitions to type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2013;56:1489-93.
9. Knowler WC, Barrett-Conor E, Fowler SE, et al. Diabetes Prevention Program Research Group: reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.
10. Giacaglia LR, Barcellos CRG, Genestreti PR, Rossi da Silva ME, dos Santos RF. Sociedade Brasileira de Diabetes. Tratamento Farmacológico do Pré-diabetes. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/tratamento-farmacologico-do-pre-diabetes/>. Acesso em: 08 fev. 2022.
11. Schlesinger S, Neuenschwander N, Barbaresko J, Lang A, Maalmi H, Rathmann W, Roden M, Herder C. Prediabetes and risk of mortality, diabetes-related complications and comorbidities: umbrella review of meta-analyses of prospective studies. *Diabetologia* (2022) 65:275-285.
12. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016 Nov 23;355:i5953.

PRÉ-DIABETES E MORTALIDADE

Diante do expressivo número de pré-diabéticos em todo o mundo, há de se imaginar que esses pacientes se submetem a riscos de eventuais complicações.

Nesse cenário, a Schlesinger *et al.*¹¹, realizaram uma revisão sistemática que tinha como objetivo fornecer uma evidência disponível a partir de meta-análises de estudos observacionais prospectivos sobre eventual associação entre pré-diabetes e complicações relacionadas ao diabetes em adultos. PubMed, Web of Science, Cochrane Library e Epistemonikos foram pesquisados até 17 de junho de 2021. Foram identificadas 95 meta-análises a partir de 16 publicações. Como resultado, na população geral, os portadores de pré-diabetes foram associados a um aumento de 6 a 101% no risco de mortalidade geral e na incidência de eventos cardiovasculares, doença coronariana, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial, dentre outros. Em relação a mortalidade geral, portadores de GJA ou TDG, apresentaram um risco aumentado de 8 a 25% de mortalidade geral, sendo mais expressivo naqueles com TDG. Quanto aos desfechos cardiovasculares em geral, o PD definido por GJA, TDG e HbA1c também foi positivamente associado ao risco de mortalidade CV e múltiplos desfechos cardiovasculares, como DCV incidente, doença coronariana, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca e fibrilação atrial. Para mortalidade CV, por exemplo, a razão de risco para os portadores de pré-diabetes variou entre 1,2 a 1,3.¹¹

Outra meta-análise publicada por Huang *et al.*¹² visava avaliar associações entre diferentes definições de pré-diabetes e o risco de doença cardiovascular e mortalidade por todas as causas.

Foram utilizados os bancos de dados eletrônicos (PubMed, Embase e Google Scholar) e estudos de coorte prospectivos de populações gerais foram incluídos para meta-análise avaliando associações entre pré-diabetes e o risco de DCV, doença coronariana, acidente vascular cerebral e mortalidade geral.

O pré-diabetes foi definido de acordo com os critérios da American Diabetes Association (ADA), que são similares aos da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Foram selecionados 53 estudos de coorte prospectivos com 1.611.339 indivíduos incluídos para análise. A duração mediana de acompanhamento foi de 9,5 anos. Comparado com a normoglicemia, os portadores de pré-diabetes foram associados a um risco aumentado de doença cardiovascular composta para GJA e TDG (risco relativo 1,13 e 1,30, respectivamente), doença cardíaca coronária (1,10 e 1,20, respectivamente), acidente vascular cerebral (1,06 e 1,20, respectivamente) e mortalidade por todas as causas (1,13 e 1,32, respectivamente).¹² Portanto, diferentes metanálises sinalizam claramente para risco aumentado de uma série de desfechos cardiovasculares e mesmo mortalidade.

CONCLUSÃO

O pré-diabetes é uma condição que vem tendo um crescimento expressivo no número de portadores, com projeções alarmantes para os próximos anos. Metanálises tem evidenciado que, além de importante incremento no risco para o desenvolvimento de DM2, portadores de PD apresentam também uma tendência de incremento nos eventos cardiovasculares e mesmo mortalidade. Diante desse cenário, se faz necessário a implementação de medidas terapêuticas comportamentais e mesmo farmacológicas, com isso prevenindo o advento dessas situações adversas.

Glifage XR 850
cloridrato de metformina

Pré-diabetes.
Comece agora, cuide do futuro.

Exclusividade¹

Tolerabilidade²



30 comprimidos

1x dia = 850 mg²
2x dia = 1700 mg²

1. Lista de Preço CMED 03/2022 - Disponível em <https://www.gov.br/anvisa/ptbr/assuntos/medicamentos/cmed/precos> - Acesso em 15/03/2022. 2. Bula Glifage XR bulário Anvisa 19/08/2020.

Glifage® XR (cloridrato de metformina). Apresentações: 500 mg, 750 mg, 850 mg e 1 g. Embalagens contendo 30 comprimidos de liberação prolongada (todas as concentrações) e 10 comprimidos de liberação prolongada (750 mg, 850 mg e 1g). Uso Oral – Adulto. Indicações: Tratamento do diabetes mellitus tipo 2 não dependentes de insulina em adultos e crianças acima de 17 anos, isoladamente ou complementando a ação de outros anti-diabéticos; tratamento do diabetes mellitus tipo 1 em complementação a insulino-terapia em casos de diabetes instável ou insulino-resistente; na prevenção de diabetes mellitus tipo 2 em pacientes com sobrepeso com pré-diabetes. Também indicado na Síndrome dos Ovarios Policísticos (Síndrome de Stein-Leventhal). Contraindicações: Hipersensibilidade ao cloridrato de metformina ou a qualquer dos excipientes da formulação. Qualquer tipo de acidose metabólica. Pré-coma diabético. Distúrbios capazes de provocar hipóxia tecidual, tais como insuficiência cardíaca congestiva instável, insuficiência respiratória, infarto recente de miocárdio ou choque. Insuficiência renal grave. Condições agudas com potencial para alterar a função renal, tais como: desidratação, infecção grave ou choque. Insuficiência hepática, intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo. Advertências e precauções: Acidose láctica: Caso ocorram sintomas suspeitos de acidose láctica, o paciente deve procurar imediatamente atendimento médico e descontinuar o uso de metformina. Os médicos devem alertar os pacientes e cuidadores a respeito do risco e dos sintomas da acidose láctica. Função renal: A taxa de filtração glomerular (TFG) deve ser monitorada antes de iniciar o tratamento e regularmente durante o tratamento. Cuidado especial em situações nas quais a função renal possa ser afetada, tais como uso em idosos, em presença de desidratação ou no início de tratamento com anti-hipertensivos, diuréticos ou anti-inflamatórios não-esteroidais. Função cardíaca: Em pacientes com insuficiência cardíaca crônica estável, metformina deve ser utilizada com monitoramento regular das funções cardíaca e renal. Administração com contrastes iodados: a metformina deve ser descontinuada antes ou no momento do procedimento com administração de contraste à base de iodo, e só deve ser reiniciada após pelo menos 48 horas do exame, desde que a função renal tenha sido reavaliada e verificada como estável. Cirurgia: a metformina deve ser descontinuada 48h antes de cirurgias sob anestesia geral, raquidiana ou peridural. A terapia só pode ser reiniciada após 48 horas da cirurgia ou reinício da alimentação e desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável. Gravidez e lactação: Categoria de risco B. Ao planejar uma gravidez e durante o período gestacional, o diabetes não deve ser tratado com metformina, devendo-se utilizar insulina para manter os níveis glicêmicos o mais próximo dos valores normais, de forma a reduzir o risco de malformações fetais associadas a níveis anormais da glicemia. A metformina é excretada no leite humano. A amamentação não é recomendada durante o tratamento com metformina. Efeito na habilidade de dirigir e operar máquinas: pacientes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia quando a metformina é utilizada em combinação com outro agente anti-diabético. Uso em idosos e outros grupos de risco: uso com cautela em pacientes idosos. Em função da ausência de dados, Glifage® XR não tem seu uso recomendado em crianças. Este medicamento não é indicado para menores de 17 anos. Recomenda-se que os níveis séricos de vitamina B12 sejam monitorados anualmente. Interações medicamentosas: Associações contraindicadas: Meios de contraste iodados: o uso da metformina deve ser descontinuado 48h antes do exame em pacientes com depuração de creatinina abaixo de 45 ml/min ou TFG abaixo de 45 ml/min/1,73m2 recebendo administração intravenosa de meios de contraste iodados ou depuração de creatinina abaixo de 60 ml/min ou TFG abaixo de 60 ml/min/1,73m2 quando a administração for intra-arterial (ver "Contraindicações"). Associações com cautela: Alcool: deve-se evitar o consumo de álcool e a utilização de medicamentos contendo álcool. Medicamentos com atividade hiperglicêmica intrínseca, como glicocorticóides, tetracosactida (vias sistêmica e local), agonistas beta-2, danazol, dopromazina em altas doses de 100 mg ao dia, diuréticos; especialmente os de alça. Substratos/inibidores de OCT1 (verapamil) e Indutores do OCT1 (Rifampicina). Substratos/inibidores de OCT2 (cimetidina, dolotegvir, crizotinibe, olaparibe, daclatasvir, vandetanibe). Reações adversas: Muito comuns: náusea, vômito, diarreia, dor abdominal e inapetência. Estas reações ocorrem mais frequentemente durante o início do tratamento e regredem espontaneamente na maioria das vezes. Um aumento gradual da dose também pode melhorar a tolerabilidade gastrointestinal. Comuns: distúrbios do paladar, deficiência de vitamina B12. Posologia: Glifage® XR 500 mg: a dose inicial é de 1 comprimido uma vez ao dia no jantar. Conforme a necessidade, a dose será aumentada, a cada duas semanas, de um comprimido, até chegar ao máximo de 4 comprimidos, equivalentes a 2.000 mg de metformina (sempre no jantar). Glifage® XR 750 mg: a dose inicial é de 1 comprimido uma vez ao dia no jantar. Conforme a necessidade, a dose será aumentada, a cada duas semanas, de um comprimido, até chegar ao máximo de 3 comprimidos, equivalentes a 2.250 mg de metformina (sempre no jantar). Glifage® XR 850mg: a dose inicial é de 1 comprimido uma vez ao dia no jantar. Conforme a necessidade, a dose será aumentada, a cada duas semanas, de um comprimido, até chegar ao máximo de 3 comprimidos, equivalentes a 2.550 mg de metformina (sempre no jantar). Glifage® XR 1g: utilizado como um tratamento de manutenção para pacientes que já foram tratados com 1.000 mg ou 2.000 mg de metformina. A dose máxima não deve exceder a 2 comprimidos uma vez ao dia, durante o jantar. Em pacientes que já fazem uso de metformina, a dose inicial de Glifage® XR deve ser equivalente à dose diária total de Glifage®. Se o controle glicêmico não for alcançado com a dose máxima diária uma vez ao dia, a mesma dose pode ser considerada, mas dividida ao longo do dia. Síndrome dos Ovarios Policísticos (Síndrome de Stein-Leventhal): a posologia é de, usualmente, 1.000 a 1.500 mg por dia (2 ou 3 comprimidos de Glifage® XR 500 mg) em uma única tomada. Monoterapia em pré-diabetes: a dose inicial recomendada é 500 mg uma vez ao dia no café da manhã. Esta dose pode ser gradualmente aumentada, a critério médico, visando a manutenção dos níveis plasmáticos de glicose e/ou da HbA1C dentro do intervalo de normalidade. Insuficiência renal: pacientes com insuficiência renal moderada estágio 3 (depuração de creatinina entre 30 e 59 mL/min ou Taxa de Filtração Glomerular estimada [TFGe] entre 30 e 59 mL/min/1,73 m2) somente na ausência de outras condições que possam aumentar o risco de acidose láctica, a dose inicial recomendada é de 500 mg ou 750 mg de cloridrato de metformina ao dia e a dose máxima diária recomendada é de 1.000 mg. A função renal deve ser rigorosamente monitorada. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. M.S. 1.0089.0340. Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC), pelo tel.: 0800 727 7293 ou em nosso site na Internet: <http://www.merck.com.br> 010921.

Contraindicações: doenças hepáticas. **Interação medicamentosa:** diuréticos de alça podem aumentar o risco de acidose láctica devido ao seu potencial para diminuir a função renal.
SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

Merck S.A. | Estrada dos Bandeirantes, 1099, Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ, CEP 22.710-571, Brasil
Material informativo/educativo/científico desenvolvido para uso exclusivo dos profissionais de saúde. É proibida a reprodução total ou parcial sem o consentimento expresso da Merck.
BR-GLIX-00111 MAR/2022

MERCK