

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
ENDOCRINOLOGIA

IMPORTÂNCIA DO PRÉ-DIABETES NA PREDIÇÃO DO
RISCO DE DIABETES MELITO TIPO 2 E DE SUAS
COMPLICAÇÕES CRÔNICAS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

CAMILA FURTADO DE SOUZA

Porto Alegre, fevereiro de 2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
ENDOCRINOLOGIA

IMPORTÂNCIA DO PRÉ-DIABETES NA PREDIÇÃO DO
RISCO DE DIABETES MELITO TIPO 2 E DE SUAS
COMPLICAÇÕES CRÔNICAS

CAMILA FURTADO DE SOUZA

Orientadora: Dra. Cristiane Bauermann Leitão

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Endocrinologia.

Porto Alegre, fevereiro de 2011

DEDICATÓRIA

Aos meus pais.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, amiga e meu melhor exemplo de profissional, Dra. Cristiane Bauermann Leitão, pela oportunidade, confiança e apoio incondicionais desde a época da residência em Medicina de Família e Comunidade na UBS Santa Cecília/HCPA, e por toda sua disponibilidade de tempo, compreensão e pelo aprendizado que compartilhou comigo, durante todos esses anos, ao vivo, por email e por telefone.

À Profa. Dra. Cristina Rolim Neumann, por compartilhar seus conhecimentos médicos, pela paciência para responder minhas dúvidas mesmo após o término da residência, pela disponibilidade em me ajudar na busca da informação mais atualizada e pela agradável convivência na UBS Santa Cecília/HCPA.

À bolsista e amiga Alessandra Teixeira Netto Zucatti, pela ajuda na coleta dos dados, pela troca de conhecimentos e pelo profissionalismo e companheirismo durante todo este trabalho.

Às alunas de iniciação científica Mériane Boeira Dalzochio, Marília Tavares de Almeida e Rosana De Nale, pela indispensável colaboração na coleta de dados e realização de todos os procedimentos do estudo com responsabilidade e dedicação.

À equipe do PSF São Pedro, especialmente às agentes comunitárias de saúde, pela participação, apoio e dedicação na pesquisa que realizamos durante todo o ano de 2010 na comunidade desta unidade de saúde.

Aos meus pais, as pessoas mais importantes da minha vida, que sempre colocaram a educação em primeiro lugar, me proporcionaram as melhores escolas e professores ao longo desse caminho, e me incentivaram incessantemente, apesar dos pesares, para que eu chegasse até aqui, sem nunca desistir.

SUMÁRIO

Agradecimentos	iv
Lista de Tabelas e Figuras	vii
Lista de Abreviaturas.....	viii

Capítulo 1

INTRODUÇÃO:

Pré-diabetes: Diagnóstico, Avaliação de Complicações Crônicas e Tratamento

Resumo	12
Abstract	14
Introdução	16
Definição de pré-diabetes, critérios diagnósticos e rastreamento	18
Pré-diabetes e risco de desenvolvimento de diabetes	21
Pré-diabetes e risco cardiovascular	22
Pré-diabetes e complicações microvasculares	24
Prevenção do diabetes	25
Sumário de recomendações para o manejo do Pré-diabetes	27
Considerações Finais	28
Referências	30

Capítulo 2

Glucose Tolerance Status is a Better Predictor of Diabetes and Cardiovascular Outcomes than Metabolic Syndrome

Abstract	49
Introduction	51
Research design and methods	52
Patients	52
Baseline assessments	52
Definitions	53
Laboratory methods	53
Statistical analysis	54
Results	54
Baseline characteristics	54
Follow-up result	55
Discussion	56
Acknowledgments	58
References	59

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Capítulo 1	
Tabela 1.	Classificação dos distúrbios do metabolismo da glicose..... 43
Tabela 2.	Critérios para o rastreamento do diabetes melito tipo 2 em indivíduos assintomáticos..... 44
Tabela 3.	Intervenções preventivas para o diabetes melito tipo 2 45
Figura 1.	Fluxograma para rastreamento e tratamento do Pré-diabetes 47
Capítulo 2	
Table 1.	Clinical characteristics of patients according to oral glucose tolerance test groups 64
Table 2.	Laboratory characteristics of patients according to oral glucose tolerance test groups 66
Figure 1.	Prevalence of Metabolic Syndrome according to oral glucose tolerance test groups..... 67
Figure 2.	Diabetes incidence according to oral glucose tolerance test groups (A) and to the combination of Metabolic Syndrome presence and glucose status (B) 68
Figure 3.	Cardiovascular incidence according to oral glucose tolerance test groups (A) and to the combination of Metabolic Syndrome presence and glucose status (B) 69

LISTA DE ABREVIATURAS

AACE	<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>
ACE	<i>American College of Endocrinology</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
ACT-NOW	<i>Actos Now for the prevention of diabetes study</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ANOVA	<i>One- way analysis of variance</i>
AusDiab	<i>Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study</i>
BMI	<i>Body mass index</i>
CANOE	<i>Canadian Normoglycemia Outcomes Evaluation</i>
CI	<i>Confidence interval</i>
CVD	<i>Cardiovascular Disease</i>
DBP	<i>Diastolic Blood Pressure</i>
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DCV	<i>Doença cardiovascular</i>
DECODE	<i>Diabetes Epidemiology Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe</i>
DM	<i>Diabetes Melito ou Diabetes Mellitus</i>
DM2	<i>Diabetes Melito do tipo 2</i>
DPP	<i>Diabetes Prevention Program</i>
DREAM	<i>Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication trial</i>
EUA	<i>Estados Unidos da América</i>
FDPS	<i>Finnish Diabetes Prevention Study Group</i>

FPG	<i>Fasting Plasma Glucose</i>
GJA	Glicemia de jejum alterada
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HbA1c	Hemoglobina glicada
HERS	<i>Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study</i>
HOPE	<i>Heart Outcomes Prevention Evaluation trial</i>
IC	Intervalo de Confiança
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IFG	<i>Impaired Fasting Glucose</i>
IGT	<i>Impaired Glucose Tolerance</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
LIFE	<i>Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study</i>
MetS	<i>Metabolic Syndrome</i>
MEV	Mudanças no estilo de vida
NAVIGATOR	<i>Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research</i>
NGSP	<i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i>
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NHLBI	<i>National Heart, Lung, and Blood Institute</i>
OGTT	<i>Oral Glucose Tolerance Test</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
SBP	<i>Systolic Blood Pressure</i>
STOP-NIDDM	Study TO Prevent Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus

TTG	Teste oral de tolerância à glicose
TDG	Tolerância Diminuída à Glicose
UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>
WOSCOPS	<i>West Of Scotland Coronary Prevention Study</i>
XENDOS	<i>Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects study</i>

Pré-diabetes: Diagnóstico, Avaliação de Complicações Crônicas e Tratamento
Prediabetes: Diagnosis, Chronic Complications Evaluation and Treatment

Título abreviado: pré-diabetes e complicações crônicas

Short title: prediabetes and chronic complications

Camila F. Souza, MD^{1,2}

Jorge L. Gross, MD, PhD²

Fernando Gerchman, MD, PhD²

Cristiane B. Leitão, MD, PhD²

¹Serviço de Atenção Primária à Saúde e ²Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

Unitermos: Pré-diabetes, diabetes melito, complicações microvasculares, doença cardiovascular, prevenção.

Contagem de palavras: 3.875

Contagem de palavras do resumo: 301

Autor para correspondência: Cristiane Bauermann Leitão. Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos 2350, Prédio 12, 4º andar, 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.

Fone: + 55 51 3359 8127. Fax: + 55 51 3359 8777.

E-mail: crisbleitao@yahoo.com.br

Este artigo será submetido para publicação no periódico Arquivos Brasileiros de Cardiologia.

Resumo

O diabetes melito (DM) do tipo 2 (DM2) é responsável por 90% dos casos de diabetes e está associado a complicações micro e macrovasculares de elevada morbimortalidade. O DM2 é uma doença de prevalência crescente que impõe grande carga aos serviços de saúde, é de fácil diagnóstico, e medidas efetivas para a prevenção de suas complicações podem ser tomadas. As doenças cardiovasculares (DCV) são responsáveis por 65% da mortalidade de indivíduos com diabetes, tornando-o a sétima maior causa de morte nos Estados Unidos da América.

Os indivíduos comprovadamente com maior risco de desenvolvimento de diabetes incluem aqueles com glicemia de jejum alterada (GJA) e tolerância diminuída à glicose (TDG), fases pré-clínicas da doença, e especialmente aqueles com GJA e TDG combinadas. Esses indivíduos fazem parte de um grupo hoje conhecido como pré-diabetes.

Aproximadamente 25% dos indivíduos com pré-diabetes desenvolverá DM2 em 3 a 5 anos. A hiperglicemia, na ausência de DM diagnosticado, também foi associada ao aumento no risco de DCV. Mais recentemente, o pré-diabetes também vem sendo associado a complicações microvasculares, antes atribuídas somente ao DM.

Muitos estudos demonstraram que mudanças no estilo de vida e intervenções medicamentosas são efetivas em retardar ou prevenir o DM2 em pacientes com pré-diabetes. Dentre os medicamentos que podem ser utilizados com essa finalidade, a metformina é a droga mais estudada e, por apresentar baixo custo, fácil disponibilidade, segurança, e por ser relativamente bem tolerada, é a droga de escolha nos indivíduos com indicação de tratamento medicamentoso.

Em conclusão, GJA e TDG estão fortemente associadas ao desenvolvimento de DM2 e, apesar das controvérsias, a maioria dos estudos epidemiológicos reforça a importância dessas duas condições também no desenvolvimento de doença micro e

macrovascular. Dessa forma, intervenções terapêuticas em pacientes com pré-diabetes podem ser importantes na prevenção primária do DM2 e de suas complicações crônicas.

Abstract

Type 2 Diabetes Mellitus accounts for 90% of diabetes cases and is associated with macrovascular and microvascular complications of high morbidity and mortality. Diabetes is a disease of increasing prevalence which imposes great burden on health services, is easily diagnosed, and effective measures to prevent its complications can be taken. Cardiovascular diseases (CVD) account for 65% of mortality from diabetes and make diabetes the seventh leading cause of death in the United States of America.

Individuals with proven increased risk of developing type 2 diabetes include those with impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT), pre-clinical stages of the disease, and especially those with combined IFG and IGT. These individuals are part of a group known as prediabetes.

Approximately 25% of individuals with prediabetes will develop type 2 diabetes in 3 to 5 years. Hyperglycemia, in the absence of diagnosed diabetes, was also associated with increased risk of CVD. More recently, prediabetes has been associated with microvascular complications, previously attributed only to diabetes.

Many studies have shown that changes in lifestyle and drug interventions are effective in delaying or preventing type 2 diabetes in patients with prediabetes. Among the drugs that can be used for this purpose, metformin is the most studied and, due to its low cost, easy availability, security, and relatively high tolerability, it is the drug of choice in patients in which medical treatment is warranted.

In conclusion, IGT and IFG are strongly associated with the development of type 2 diabetes and, despite the controversy, most epidemiological studies reinforce the importance of these two conditions also in the development of micro and macrovascular disease. Thus, therapeutic interventions in patients with prediabetes may be important in

primary prevention of type 2 diabetes and its chronic complications.

Introdução

O diabetes melito (DM) é uma doença crônica associada a complicações micro e macrovasculares de elevada morbimortalidade, requerendo cuidado contínuo, educação permanente e suporte para prevenção de complicações agudas e redução do risco de complicações crônicas.¹ O DM do tipo 2 (DM2) é caracterizado por hiperglicemia crônica, resistência insulínica e deficiência relativa na secreção de insulina, e é responsável por 90% dos casos de diabetes.^{1,2}

A prevalência do DM nos Estados Unidos da América (EUA) em 2007 era de 7,8%, semelhante aos dados brasileiros coletados na década de 80.^{3,4} Sua prevalência e incidência vêm aumentando em todo o mundo, em função do envelhecimento da população, da urbanização e da adoção de estilo de vida pouco saudável, como sedentarismo, dieta rica em calorias e obesidade.^{2, 5, 6} Estudo recente realizado no Rio Grande do Sul demonstrou aumento da prevalência do DM, com índices próximos a 13%.⁷

Sob o ponto de vista de saúde pública, o alto custo associado ao cuidado de pessoas com doenças crônicas é uma das questões mais urgentes a serem resolvidas em todo o mundo. As consequências humanas, sociais e econômicas relacionadas ao DM são devastadoras, sendo a doença responsável direta ou indiretamente por aproximadamente 4 milhões de mortes por ano, o que representa 9% da mortalidade mundial total.^{3, 5, 8} A expectativa de vida é reduzida em média em 5 a 7 anos em pacientes com DM2. Os adultos com DM têm risco 2 a 4 vezes maior de doença cardiovascular (DCV), doença vascular periférica e acidente vascular cerebral.^{3, 8} Essas complicações são responsáveis por 65% da mortalidade por DM, e fazem do DM a sétima maior causa de morte nos EUA. O DM é também a causa mais comum de amputações não-traumáticas de membros inferiores, cegueira irreversível e doença renal crônica.^{3, 8}

O custo nacional total do DM nos EUA em 2007 foi estimado em 174 bilhões de dólares. O DM é responsável pelo gasto de cerca de 116 bilhões de dólares em despesas médicas, bem como de 58 bilhões de dólares em redução da produtividade pelo absenteísmo no trabalho, redução da produtividade no trabalho e em casa, desemprego por incapacidade crônica e mortalidade precoce.⁹ Estima-se que nos próximos 25 anos o número de norte-americanos com DM diagnosticado e não-diagnosticado aumentará de 23,7 para 44,1 milhões. Durante esse mesmo período, estima-se que os gastos anuais com a doença aumentem para 336 bilhões de dólares.^{8, 9} Esses custos serão repassados para a sociedade através de impostos e seguros de saúde cada vez mais caros, reduzindo os rendimentos e o padrão de vida das famílias.⁸

Embora o risco de desenvolver DM2 ao longo da vida seja alto, nossa capacidade em prever e prevenir o DM2 na população em geral ainda é limitada. Além disso, a efetividade da detecção precoce através de rastreamento em massa de indivíduos assintomáticos ainda não foi definitivamente comprovada.¹ Entretanto, o DM preenche critérios bem estabelecidos para condições nas quais a detecção precoce é apropriada: é uma doença comum, com prevalência crescente, impõe grande carga aos serviços de saúde, é de fácil diagnóstico, e medidas efetivas para a prevenção de suas complicações podem ser tomadas.¹ As metas de prevenção do diabetes são retardar o aparecimento da doença, preservando a função das células beta, e prevenir ou retardar complicações microvasculares e macrovasculares. Os indivíduos comprovadamente com maior risco de desenvolvimento de diabetes incluem aqueles com glicemia de jejum alterada (GJA) e tolerância diminuída à glicose (TDG), fases pré-clínicas da doença, e especialmente aqueles com GJA e TDG combinadas.^{1, 10}

Este artigo tem por objetivo descrever as fases pré-clínicas do DM, revisar a sua associação com o desenvolvimento de doença cardiovascular e complicações microvasculares, e indicar as intervenções terapêuticas disponíveis para prevenção do DM.

Definição de Pré-diabetes, Critérios Diagnósticos e indicações de Rastreamento

Em 1997 e 2003, *The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus* reconheceu um grupo intermediário de indivíduos cujos níveis de glicose, embora não satisfaçam os critérios para DM, são elevados para serem considerados normais.^{11, 12} Esse grupo foi definido como GJA e TDG, sendo considerados estágios intermediários na história natural do DM2, hoje conhecido como pré-diabetes. A GJA é diagnosticada pela glicemia após 8 horas de jejum. A TDG somente pode ser identificada através da realização do teste oral de tolerância à glicose (TTG).^{1, 11, 12} Conforme padronizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), neste teste é coletada glicemia após jejum de 8 horas e nova coleta é realizada após 2 horas da ingestão de 75 g de glicose. Durante o teste o paciente não deve realizar exercício físico ou fumar e nos três dias anteriores ao teste a ingestão de carboidratos não deve ser inferior a 150 g, visto que dietas com quantidades menores podem ocasionar resultados falso-negativos.¹³ Os critérios diagnósticos para DM e a classificação dos distúrbios do metabolismo da glicose estão descritos na Tabela 1.

Mais recentemente, a Associação Americana de Diabetes (ADA) endossou a utilização da hemoglobina glicada (HbA1c) como método diagnóstico de DM e de pré-diabetes. Após uma extensa revisão de evidências epidemiológicas, o *International Expert Committee*¹⁴ definiu os métodos padronizados de medida da HbA1c, que podem ser utilizados para a sua dosagem. A medida da HbA1c deve ser realizada utilizando-se um

método certificado pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) e padronizado conforme as referências do *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT). Valores iguais ou acima de 6,5% são considerados para o diagnóstico de DM.^{1, 14}

¹⁵ A HbA1c tem muitas vantagens em relação à glicemia de jejum para o diagnóstico de DM, incluindo maior conveniência (por não ser necessário jejum), maior estabilidade pré-analítica e menor variação diária durante períodos de estresse ou doença. Entretanto, essas vantagens devem ser pesadas frente ao alto custo, menor disponibilidade do teste em determinadas regiões de países em desenvolvimento, e menor correlação entre HbA1c e glicemia média em certos indivíduos. Além disso, o valor da HbA1c pode variar conforme idade¹⁶ e etnia¹⁷ e não ser confiável em indivíduos com anemia¹⁸ ou hemoglobinopatias¹⁹. Uma revisão sistemática publicada em 2007 reforça a eficácia da A1c como método diagnóstico do DM, ressaltando suas vantagens e desvantagens do seu uso rotineiro.²⁰

Um estudo do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) demonstrou que, em uma população de adultos não-diabéticos, a glicemia em jejum de 110 mg/dL corresponde a uma HbA1c de 5,6%, e a de 100 mg/dl corresponde a uma HbA1c de 5,4%. A análise desses dados demonstrou que um valor de HbA1c de 5,7%, quando comparado a outros pontos de corte, tem a melhor combinação de sensibilidade (39%) e especificidade (91%) para identificar indivíduos com GJA. Assim, pode-se considerar indivíduos com HbA1c entre 5,7 e 6,4% como sendo de alto risco para DM futuro e aplicar também a eles o termo pré-diabetes.^{1, 14, 15, 21} Por outro lado, a baixa sensibilidade do teste é um dos argumentos contra o seu uso na prática clínica.^{22, 23} Os pontos de corte estabelecidos para HbA1c para detectar indivíduos de alto risco identificarão cerca de 12% da população adulta dos EUA; esse número é significativamente menor do que aquele identificado pela glicemia de jejum (25%).¹ No México, assim como em outros países em desenvolvimento, a ausência de um programa de padronização da HbA1c desencoraja seu

uso como método diagnóstico.²² No nosso meio, artigo publicado recentemente demonstrou que uso isolado da HbA1c para o diagnóstico de DM identifica uma população diferente de pacientes quando comparada com glicemia de jejum e/ou TTG, podendo não ser suficiente para o diagnóstico correto do DM. Esse artigo sugere que a utilização de algoritmos empregando os testes glicemia de jejum, TTG e/ou A1c possa ser mais adequada para garantir a correta classificação dos indivíduos com DM.²⁴ García-Alcalá e cols. demonstraram que variações nos resultados da HbA1c referentes à metodologia laboratorial utilizada podem levar a diferenças significativas no manejo de pacientes com DM.²⁵ A menos que os governos e as sociedades médicas trabalhem juntos para construir um programa nacional de padronização da HbA1c, a decisão clínica ainda terá altos níveis de incertezas gerados por problemas metodológicos.

Além de poder ser utilizada como método diagnóstico, a HbA1c também é capaz de prever risco de desenvolvimento de diabetes, identificando indivíduos que potencialmente se beneficiarão de intervenções preventivas. Em uma revisão sistemática de 16 estudos prospectivos que analisaram a relação entre HbA1c e incidência de DM, o risco de diabetes aumentou consideravelmente com HbA1c na faixa de 5 a 6,5%.²⁶ Para pessoas com HbA1c entre 5,5 a 6,0% e 6,0 a 6,5%, o risco de desenvolver DM em 5 anos variou de 9 a 25% e de 25 a 50%, respectivamente. No maior estudo prospectivo de coorte realizado com 26.563 mulheres seguidas por 10 anos, o nível basal da HbA1c foi preditor independente do desenvolvimento de DM2, mesmo em níveis considerados dentro da normalidade. Em indivíduos com HbA1c basal no quintil mais alto (HbA1c >5,22%), o risco relativo ajustado de diabetes foi 8,2 (IC 95% 6,0 - 11,1).²⁷

O rastreamento de DM em adultos assintomáticos deve incluir indivíduos de qualquer idade com índice de massa corporal (IMC) ≥ 25 kg/m² e um ou mais fatores de risco para DM, conforme descrito na Tabela 2. Tanto a glicemia de jejum como o TTG e a

HbA1c podem ser utilizados como método diagnóstico. O TTG tem a vantagem de identificar indivíduos com GJA, TDG, e a combinação de ambos, que têm maior risco de desenvolver a doença. O intervalo apropriado entre os testes ainda não foi estabelecido. A recomendação de realização do exame a cada 3 anos baseia-se no fato de que testes falso-negativos seriam repetidos em um tempo relativamente curto, e seria pouco provável que complicações significativas do DM se desenvolvam 3 anos após um teste negativo.¹

Apesar da importância da identificação do estado de pré-diabetes para determinar indivíduos em risco, e dos esforços para determinar o teste diagnóstico mais apropriado, a prevalência de pré-diabetes varia consideravelmente conforme o método utilizado. Estudo recente mostrou que a prevalência dessa condição em indivíduos adultos, >18 anos foi de 14.2% para A1C entre 5,7–6,4%, 26.2% para glicemia de jejum entre 100–125 mg/dl , 7.0% para glicemia de jejum entre 110–125 mg/dl, e de 13.7% para a glicemia de 2 h do TTG entre 140–199 mg/dl. A prevalência de pré-diabetes também variou conforme idade, sexo e etnia. Dessa maneira, programas para prevenir o DM devem levar em consideração também questões de equidade, recursos, necessidade e eficiência para atingir seus objetivos.²⁸ (Diabetes Care 34:387–391, 2011)

Pré-diabetes e risco de desenvolvimento de Diabetes

Embora a história natural da GJA e da TDG seja variável, aproximadamente 25% dos indivíduos com qualquer uma dessas alterações desenvolverá DM2 em 3 a 5 anos.²⁹

Nichols e cols. demonstraram que o risco de DM aumenta linearmente com o valor da glicemia em jejum, mesmo em indivíduos com glicemias dentro dos limites da normalidade.³⁰ A coorte prospectiva do estudo *HOORN* demonstrou que a incidência de DM está fortemente relacionada à presença de GJA e TDG na avaliação inicial, particularmente quando essas duas condições estão associadas.¹⁰ Gerstein e cols. confirmaram esses achados em uma meta-análise recente, em que a GJA e a TDG foram

associadas a maior risco de desenvolvimento de DM, tanto em conjunto como isoladamente.³¹

Embora a associação da GJA e da TDG com DM esteja bem estabelecida, ainda há controvérsias quanto à associação dessas condições com o desenvolvimento de DCV.³²

Pré-diabetes e risco cardiovascular

O DM é sabidamente um importante fator de risco para mortalidade por DCV.^{33, 34}
³⁵ A hiperglicemia, na ausência de DM diagnosticado, também foi associada ao aumento no risco de DCV e mortalidade por todas as causas.^{36, 37, 38, 39} Entretanto, alguns autores sugerem que a glicemia de jejum e a de 2 h do TTG identificam indivíduos com risco cardiovascular diferente.³⁸

A impressão de que a glicemia de 2 h do TTG é mais relevante na estratificação do risco cardiovascular dos indivíduos foi decorrente dos resultados do estudo DECODE. Nesse estudo, os pacientes com DM assintomático ou com TDG determinados pelo TTG apresentaram maior risco de morte por DCV e por todas as causas, independentemente de outros fatores de risco conhecidos e do valor da glicemia de jejum. No entanto, a mortalidade associada à glicemia de jejum foi dependente dos níveis da glicemia após o TTG.³⁸ Esses achados foram confirmados por outros autores.^{40, 41}

Por outro lado, estudos de coorte mais recentes demonstram que o risco de DM2 e de DCV aumenta linearmente com o aumento do valor da glicemia em jejum⁴², e que esse risco é ainda maior quando as duas condições (GJA e TDG) estão associadas.⁴³ Vaydia e cols. demonstraram que a GJA está associada a um maior risco de morte, infarto do miocárdio e maior estreitamento do lúmen coronariano em mulheres com doença coronariana.⁴⁴ Wen e cols., por sua vez, demonstraram que a GJA definida pelo critério

antigo (110 – 125 mg/dl) é um fator de risco independente para DCV; associação que não ocorreu com os critérios atuais (100 – 125 mg/dl).⁴⁵ Contrariando os resultados do estudo DECODE, no estudo AusDiab a GJA foi preditora independente para mortalidade cardiovascular, mas a TDG não.⁴⁶

Existem ainda evidências de que as duas condições, GJA ou TDG, não estão associadas a maior risco cardiovascular,^{47, 48, 49} sendo a associação com DCV somente observada naqueles pacientes que evoluíram para DM ao longo do seguimento.⁵⁰ No entanto, outros estudos não confirmaram estes achados e a TDG foi fator de risco para morbimortalidade por DCV e mortalidade geral, independentemente do desenvolvimento de DM.⁵¹

Mais recentemente, uma meta-análise demonstrou que tanto a GJA (em ambos os pontos de corte: 100 ou 110 mg/dl) como a TDG estão associadas a um aumento modesto no risco de DCV. Entretanto, na análise de pacientes com GJA foram incluídos estudos que não realizaram TTG, ou seja, indivíduos com TDG ou até mesmo com DM podem ter sido incluídos nesse subgrupo. Nesse estudo, surpreendentemente, as duas condições combinadas (GJA e TDG) não se associaram a um risco cardiovascular maior.⁵²

Apesar das controvérsias, a maioria dos estudos epidemiológicos reforça a importância da GJA ou da TDG, e poucos sugerem que essas duas condições não confirmam maior risco de mortalidade ou de doença cardíaca isquêmica, ou que não acrescentem risco ainda maior após a contabilização de outros fatores de risco cardiovascular associados.³⁶ Dessa forma, intervenções terapêuticas em pacientes com pré-diabetes podem ser importantes na prevenção primária das complicações crônicas macrovasculares do DM.⁵³

Pré-diabetes e complicações microvasculares

Recentemente, o pré-diabetes vem sendo associado a complicações antes atribuídas somente ao DM. Evidências cumulativas relacionam principalmente a TDG à retinopatia, nefropatia e neuropatia.⁵⁴ A neuropatia, avaliada através de alterações na condução nervosa, está presente em cerca de 10 a 18% dos pacientes no momento do diagnóstico de DM, sugerindo que o dano ao sistema nervoso periférico ocorre em estágios mais precoces da doença e com alterações mais brandas na regulação do metabolismo da glicose.⁵⁵ Um estudo transversal, que usou a combinação de exame físico, história clínica focada e teste vibratório, encontrou neuropatia em 26% dos pacientes com DM, em 11,2% daqueles com TDG, e em 3,9% daqueles com glicemia normal.⁵⁶

Muitos estudos documentaram uma prevalência aumentada de microalbuminúria em indivíduos com TDG. A frequência de microalbuminúria é 2 a 3 vezes maior em indivíduos com TDG de diferentes etnias quando comparados a controles com glicemia normal.^{27, 57, 58} Uma análise do estudo de Framingham demonstrou associação entre glicemia de jejum em níveis sub-diabéticos e microalbuminúria, após 24 anos de seguimento, independentemente da pressão arterial sistólica e de outros fatores de risco para microalbuminúria.⁵⁹ Estes dados sugerem que a hiperglicemia em níveis abaixo daqueles compatíveis com o diagnóstico de DM está associada com anormalidades renais em alguns indivíduos, e que essas anormalidades podem preceder o estabelecimento do DM.

O estudo *Diabetes Prevention Program* (DPP), composto por uma coorte de indivíduos com a associação de GJA e TDG, avaliou a presença de lesões compatíveis com retinopatia diabética (microaneurismas). A retinopatia foi identificada em 12,6% dos indivíduos que desenvolveram DM após 5 anos de seguimento, e em 7,9% daqueles sem progressão para o DM.⁶⁰ Nagi e cols. relataram uma prevalência de 12% de retinopatia

diabética não-proliferativa em índios Pima com TDG, e de 11,2% naqueles com DM recém-diagnosticado,⁶¹ sendo a prevalência de retinopatia e nefropatia, nesta população, diretamente relacionada à glicemia de jejum e à glicemia de 2h.⁶² Em um estudo realizado no Rancho Bernardo, mulheres com TDG apresentaram diminuição da acuidade visual significativamente maior do que aquelas com tolerância normal à glicose, embora a prevalência de retinopatia diabética tenha sido muito baixa.⁶³ Entretanto, como estes estudos analisaram uma amostra pequena de indivíduos com pré-diabetes e como ainda não se sabe a história natural dessas lesões iniciais, seria precoce demais tentar redefinir os pontos de corte para diabetes com base nesses dados. Coletivamente, esses dados sugerem que estágios iniciais de dano retiniano ocorrem durante o estado de pré-diabetes.

Prevenção do Diabetes

Como o DM2 é fortemente associado a complicações micro e macrovasculares e ao aumento de mortalidade, intervenções que atrasem ou previnam seu estabelecimento podem ser benéficas.⁵³ Três fatores têm sido avaliados na tentativa de prevenir o DM2: exercício físico, perda de peso e terapia medicamentosa. As principais medidas preventivas farmacológicas e não-farmacológicas para a prevenção do DM2 são descritas na Tabela 3.

Muitos estudos demonstraram que mudanças no estilo de vida (MEV) são efetivas em retardar ou prevenir o DM2 em pacientes com GJA e TDG. Alguns medicamentos também demonstraram ser efetivos, mas seu benefício não é maior do que a adoção de um estilo de vida mais saudável.^{1, 53} Entretanto, nem todos os pacientes conseguem atingir as metas de MEV recomendadas e acabam progredindo para o DM. Nesses casos, as intervenções farmacológicas podem ser necessárias. A metformina é a droga mais estudada na prevenção do DM e por apresentar baixo custo, fácil disponibilidade, segurança, e por ser relativamente bem tolerada, é a droga de escolha nos indivíduos com indicação de tratamento medicamentoso.^{1, 66, 67, 70}

No entanto, o impacto das intervenções medicamentosas sobre os fatores de risco para DCV não é tão claro e varia com cada droga individualmente. Além disso, os efeitos sobre os eventos cardiovasculares são pouco conhecidos, e os benefícios e a custo-efetividade a longo prazo do tratamento farmacológico precoce do pré-diabetes versus tratar no momento do diagnóstico de diabetes não são comprovados.^{63, 66, 67, 85}

Alguns estudos com intervenções não direcionadas para a glicemia demonstraram um potencial efeito em diminuir o risco de desenvolvimento de diabetes em indivíduos não-diabéticos arrolados para avaliar outros desfechos. Nenhum desses estudos foi desenhado para avaliar o desenvolvimento de diabetes e, por este motivo, ensaios clínicos com o desfecho de diabetes definido *a priori* devem ser conduzidos para que estes fármacos possam ser recomendados como medidas preventivas.^{69, 70, 71, 72}

A cirurgia bariátrica, com o objetivo de perda de peso, também se mostrou efetiva em reduzir o risco de DM. Um estudo prospectivo mostrou que pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos variados obtiveram redução do risco de DM de 86% em 2 anos, e de 75% em 10 anos, em comparação com o grupo controle (de cuidado padrão).⁸⁶ A cirurgia bariátrica também mostrou induzir remissão do DM pré-existente. Em um ensaio clínico randomizado, a banda gástrica induziu remissão da doença em 73% dos pacientes em comparação com 13% nos pacientes do grupo controle (dieta convencional).⁸⁷

Independentemente da intervenção escolhida, todos os pacientes devem ser acompanhados regularmente para que a adesão às MEV e ao tratamento medicamentoso seja permanente.

O consenso da ADA recomenda que indivíduos com diagnóstico de TDG, GJA e aqueles com HbA1c entre 5,7 - 6,4% sejam referenciados para um programa de suporte visando redução do peso em 5 a 10% e aumento da frequência de exercício físico para pelo

menos 150 minutos/semana de atividade moderada.¹ O seguimento e aconselhamento contínuo desses indivíduos parecem ser importantes para o sucesso desse tratamento. Indivíduos com alto risco de desenvolver DM, tais como aqueles com GJA e TDG combinadas, associados a pelo menos um dos fatores de risco: HbA1c $\geq 6\%$, hipertensão arterial sistêmica (HAS), HDL baixo, triglicerídeos elevados ou história familiar de DM em parente de primeiro grau, e indivíduos obesos com < 60 anos podem se beneficiar do uso da metformina.⁸⁸ O monitoramento do desenvolvimento de DM em indivíduos com pré-diabetes deve ser realizado uma vez por ano.¹

Sumário de recomendações para o manejo de Pré-diabetes

Os objetivos da intervenção em indivíduos com GJA ou TDG incluem a prevenção de DM2 e de suas complicações, e a redução do risco de DCV.^{1, 89} Nesse sentido, as principais recomendações para o manejo de pacientes com pré-diabetes são:

- Indivíduos com risco aumentado para DM2, conforme recomendação da ADA, devem ser submetidos a um dos testes de rastreamento disponíveis. No nosso meio, devido à falta de padronização da HbA1c e ao maior custo do TTG, o teste recomendado é a glicemia de jejum, e se alterada, o TTG.

- O risco cardiovascular deve ser avaliado na anamnese e no exame clínico, e quantificado através do Escore de Framingham.

- A medida da microalbuminúria pode ser útil, por ser fator preditor de DCV e influenciar na escolha do agente anti-hipertensivo. A medida anual da microalbuminúria foi recomendada em um consenso do *American College of Endocrinology (ACE)* e *American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)*.⁹⁰ No entanto, não existem evidências de que o tratamento da microalbuminúria nestes indivíduos esteja associado à prevenção de doença renal ou DCV.

- A realização de exame de fundo de olho para rastreamento de retinopatia do DM não é recomendada, visto que nestes pacientes somente se identificou a presença de retinopatia leve, sendo pouco provável a sua evolução para formas graves antes do desenvolvimento do DM.

- As MEV são a intervenção inicial em indivíduos com pré-diabetes. Os objetivos específicos incluem perda de peso (5 a 10 por cento do peso corporal), exercício de intensidade moderada (150 minutos por semana) e cessação do tabagismo.

- A adesão às MEV deve ser monitorada a cada 6 meses e a avaliação laboratorial com nova glicemia de jejum deve ser realizada anualmente. No caso de glicemia de jejum alterada no exame anual, deve ser solicitado novo TTG ou teste HbA1c.

- Indivíduos que não conseguem obter 5-10% de perda de peso e/ou normalizar o TTG com MEV unicamente devem receber intervenção medicamentosa.

- A metformina é a droga de primeira escolha, pela sua efetividade e baixo custo, sendo recomendada especialmente em indivíduos com IMC ≥ 35 kg/m², idade <60 anos, ou que tenham fatores de risco adicionais.

- Os pacientes em uso de metformina devem ser monitorados com a realização de HbA1c semestral.

Um fluxograma de rastreamento e manejo do pré-diabetes, baseado nas recomendações acima, foi elaborado e está descrito na Figura 1.

Considerações finais

Esta revisão demonstra a importância clínica e epidemiológica das alterações do metabolismo da glicose como fator de risco para o DM2 e a DCV, e reforça a necessidade

de que indivíduos de maior risco sejam constantemente e adequadamente orientados pelos profissionais de saúde a adotarem hábitos de vida saudáveis. Atenção especial deve ser dada àqueles com outros fatores de risco para DCV, como tabagismo, HAS e dislipidemia. Embora a custo-efetividade das estratégias de intervenção ainda devam ser melhor estudadas, medidas com o objetivo de tratar o pré-diabetes devem ser consideradas, visando à prevenção do DM2 e da DCV.

Referências

1. Standards of Medical Care in Diabetes - 2011. Position Statement/ American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2011; 33 (S1): S11-61.
2. Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ: *Medicina Ambulatorial: condutas de atenção primária baseada em evidências*. Ed. ArtMed 3ª edição, 2004.
3. American Diabetes Association: Diabetes statistics [article online]. Available from www.diabetes.org/diabetes-basics/diabetes-statistics. Accessed in 4 January 2011.
4. Malerbi DA, Franco LJ: Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban brazilian population aged 30 – 69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care* 1992; 15: 1509-1516.
5. Caderno de Atenção Básica nº 16: Diabetes Mellitus. Ministério da Saúde. Brasília, 2006.
6. Narayan KMV, Gregg EW, Campagna AF, Engelgau MM, Vinicor F: Diabetes- a common, growing, serious, and potentially preventable public health problem. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2000; 50: S77-S84.
7. Schaan BD, Harzheim E, Gus I: Perfil de risco cardíaco no diabetes mellitus e na glicemia de jejum alterada. *Rev Saúde Pública* 2004; 38 (4): 529-536.
8. Dall T, Mann SE, Zhang Y, Martin J, Chen Y, Hogan P: economic costs of diabetes in the U.S. in 2007. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008; 31: 596-615.

9. Huang ES, Basu A, O'Grady M, Capretta J: projecting the future diabetes population size and related costs for the U.S. *Diabetes Care* 2009; 32: 2225-2229.
10. Vegt F, Dekker JM, Jager A, Hienkens E, Kostense PJ, Stehouwer CDA, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ: Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in dutch population: The HOORN Study. *JAMA* 2001; 285 (16): 2109-2113.
11. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
12. Genuth S, ALberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P: Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160-3167.
13. Gross JL, Silveiro SP, Camargo JL, Reichelt AJ, Azevedo MJ: Diabetes melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002; 46 (1): 16-26.
14. The International Expert Committee. International expert committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32 (7): 1327-1334.
15. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 33 (S1): S62-S69.

16. Pani LN, Korenda L, Meigs JB, Driver C, Chamany S, Fox CS, Sullivan L, D'Agostino, RB, Nathan DM. Effects of aging on A1C levels in individuals without diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31:1991–1996.
17. Herman WH, Ma Y, Uwaifo G, Haffner S, Kahn SE, Horton ES, Lachin JM, Montez, MG, Brenneman T, Barrett-Conner E, the Diabetes Prevention Program Research Group. Differences in A1C by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2007; 30: 2756–2758.
18. El-Agouza I, Abu SA, Syrdah M. The effect of iron-deficiency anaemi on the glycosylated hemoglobin subtypes: possible consequences for clinical diagnosis. *Clin Lab Haematol* 2002; 24: 285-289.
19. Roberts WL, Safa-Pour S, De BK, Rohlfing, CL, Weykamp CW, Little RR. Effects of hemoglobin C and S traits on glycohemoglobin measurements by eleven methods. *Clin Chem* 2005; 51: 776–778.
20. Bennet CM, Guo M, Dharmage SC. HbA 1c as a screening tool for detection of Type 2 diabetes: a systematic review. *Diabet Med* 2007; 24: 333–343.
21. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2009. Sociedade Brasileira de Diabetes. 3ª edição. São Paulo, 2009.
22. Gomes-Perez FJ, Aguilar-Salinas CA, Almeda-Valdes P, Cuevas-Ramos D, Garber IL, Rull JA: HbA1c for the diagnosis of diabetes mellitus in a developing country. A position Article. *Archives of Medical Research* 2010; 41: 302-308.
23. Kramer CK, Araneta MRG, Connor EB: A1c and diabetes diagnosis: the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 2010, 33: 101-103.

24. Cavagnolli G, Gross JL, Camargo JL. HbA1c, glicemia de jejum e teste oral de tolerância à glicose no diagnóstico de diabetes: que teste usar? *Rev HCPA* 2010; 30(4): 315-320.
25. García-Alcalá H, Ruiz-Argüelles A, Cedillo-Carvallo B: Effect of the method to measure levels of glycated hemoglobin on individual clinical decisions comparison of an immunoassay with high-performance liquid chromatography. *Am J Clin Pathol* 2009; 132: 332-335.
26. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KMK, Imperatore G, Williams DE, Albright AL: A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2010; 33:1665-1673.
27. Pradhan, AD, Rifai, N, Buring, JE, Ridker, PM: Hemoglobin A1c predicts diabetes but not cardiovascular disease in nondiabetic women. *Am J Med* 2007; 120:720-727.
28. James C, Bullard KMK, Rolka DB, Geiss LS, Williams DE, Cowie CC, Albright A, Gregg EW. Implications of Alternative Definitions of Prediabetes for Prevalence in U.S. Adults. *Diabetes Care* 2011; 34:387–391.
29. Nathan, DM, Davidson, MB, DeFronzo, RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, Zinman B: Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007; 30:753-759
30. Nichols GA, Hillier T, Brown JB: Normal fasting plasma glucose and risk of type 2 diabetes diagnosis. *The American Journal of Medicine* 2008; 121 (6): 519-524.
31. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D, Yazdi H, Booker L: Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various

categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies.

Diabetes Research and Clinical Practice 2007; 78: 305-312.

32. Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the Diabetes Prevention Program. The Diabetes Prevention Program Study Group. *Diabetes Care* 2005; 28; 888-894.

33. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353(25): 2643-2653.

34. Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M: Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent": an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care* 2005; 28 (12): 2901-2907.

35. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Savage PJ: Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA* 2004; 292 (20): 2495-2499.

36. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S: The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233-240.

37. Levitan EB, Song Y, Ford E, Liu S: Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2147-2155.

38. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association criteria- The DECODE study group. *Lancet* 1999; 354: 617-621.

39. Pan XR, Hu YH, Li GW, Liu PA, Bennett PH, Howard BV: Impaired glucose tolerance and its relationship to ECG- indicating coronary heart disease and risk factors among Chinese. Da Qing IGT and diabetes study. *Diabetes Care* 1993; 16: 150-156.
40. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Ryden L: Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *European Heart Journal* 2004; 25: 1990-1997.
41. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K: Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose: the Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 920-924.
42. Shaw JE, Zimmet PZ, Hodge AM, Courten M, Dowse GK, Chitson P, Tuomiletho J, Alberti KGMM: Impaired fasting glucose: how low should it go? *Diabetes Care* 2000; 23: 34-39.
43. Lim SC, Tai ES, Tan BY, Chew SK, Tan CE: Cardiovascular risk profile in individuals with borderline glycaemia. *Diabetes Care* 2000; 23: 278-282.
44. Vaidya D, Kelemen MD, Bittner V, Tardif JC, Thompson P, Ouyang P: Fasting Plasma glucose predicts survival and angiographic progression in high-risk postmenopausal women with coronary artery disease. *Journal of Women's Health* 2007; 16 (2): 228-234.
45. wen cp, cheng tyd, tsai sp, hsu hl, wang sl: increased mortality risks of pre-diabetes (impaired fasting glucose) in Taiwan. *Diabetes Care* 2005; 28: 2756-2761.
46. Barr ELM, Zimmet PZ, Welborn TA, Jolley D, Magliano DJ, Dunstan DW, Cameron AJ, Dwyer T, Taylor HR, Tonkin AM, Wong TY, McNeil J, Shaw JE: Risk of

Cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation* 2007; 116: 151-157.

47. Pankow JS, Kwan DK, Duncan BB, Schmidt MI, Couper DJ, Golden S, Ballantyne CM: Cardiometabolic risk in impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2007; 30: 325-331.

48. Kim NH, Pavkov ME, Looker HC, Nelson RG: Plasma glucose regulation and mortality on Pima Indians. *Diabetes Care* 2008; 31: 488-492.

49. Lenzen M, Ryden L, Öhrvik J, Bartnik M, Malmberg K, Reimer WS, Simoons-Sel A: Diabetes known or newly detected but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the heart. *European Heart Journal* 2006; 27: 2969-2974.

50. Rijkkelijkhuizen JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CDA, Dekker JM: High risk of cardiovascular mortality in individuals with impaired fasting glucose is explained by conversion to diabetes: the Hoorn Study. *Diabetes Care* 2007; 30: 332-336.

51. Qiao Q, Jousilahti P, Eriksson J, Tuomilehto J: Predictive properties of impaired glucose tolerance for cardiovascular risk are not explained by the development of overt diabetes during follow-up. *Diabetes Care* 2003; 26: 2910-2914.

52. Ford ES, Zaho G, Li C: Prediabetes and the risk for cardiovascular disease. A systematic review of the evidence. *JACC* 2010; 55:1310-1317.

53. Ahmad LA, Crandall JP: Type 2 diabetes prevention: a review. *Clinical Diabetes* 2010; 28 (2): 53-59.
54. Singleton JR, Smith AG, Russel JW, Feldman EL: Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2003; 52: 2867-2873.
55. Cohen JA, Jeffers BW, Faldut D, Marcoux M, Schrier RW: Risks for sensorimotor peripheral neuropathy and autonomic neuropathy in noninsulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Muscle Nerve* 1998; 21: 72-80.
56. Franklin GM, Kahn LB, Bender J, Marshall JA, Hamman F: Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The San Luis Valley Diabetes Study. *Am j Epidemiol* 1990; 131: 633-643.
57. Nelson RG, Kunzelman CL, Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH, Knowler WC: Albuminuria in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Pima indians. *Diabetologia* 1989; 32: 870-886.
58. Metcalf PA, Baker JR, Scragg RKR, Dryson E, Scott AJ, Wild CJ: Microalbuminuria in a middle-aged workforce. Effect of hyperglycemia and ethnicity. *Diabetes Care* 1993; 16: 1485-1493.
59. Meigs JB, Dágostinho RB, Nathan DM, Rifai N, Wilson PW: Longitudinal Association of glycemia and microalbuminuria: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 977-983.
60. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. Diabetes Prevention Program Research Group. *Diabetic Medicine* 2007; 24: 137-144.

61. Nagi DK, Pettitt DJ, Bennett PH, Klein R, Knowler WC: Diabetic retinopathy assessed by fundus photography in Pima indians with impaired glucose tolerance and NIDDM. *Diabetic Medicine* 1997; 14 (6): 449-456.
62. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, Imperatore G, Roumain J, Bennett PH, Knowler WC: Plasma glucose as a prediction of microvascular disease and mortality. Evaluation of 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1113-1118.
63. Klein R, Barret-Connor EL, Blunt BA, Wingard DL: Visual impairment and retinopathy in people with normal glucose tolerance, impaired glucose tolerance, and newly diagnosed NIDDM. *Diabetes Care* 1991; 14: 914-918.
64. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. Prevention of type 2 diabetes by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. The Finnish Diabetes Prevention Study. *N Engl J Med* 2002; 344: 1343-1350.
65. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, Hämäläinen H, Härkönen P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Paturi M, Sundvall J, Valle TT, Uusitupa M, Tuomilehto J: 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.
66. DPP Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.

67. DPP Research Group: 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009; 374: 1677-1686.
68. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV: 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.
69. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, Li H, Li H, Jiang Y, An Y, Shuai Y, Zhang B, Zhang J, Thompson TJ, Gerzoff RB, Roglic G, Hu Y, Bennett PH: The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008; 371: 1783-1789.
70. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, 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 (IDDP-1). *Diabetologia* 2006; 49: 289-297.
71. Kosaka K, Noda M, Kuzuya T: Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 67: 152-162.
72. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. STOP-NIDDM Trial Research Group: Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 2072-2077.
73. Kawamori R, Tajima N, Iwamoto Y, Kashiwagi A, Shimamoto K, Kaku K. Voglibose Ph-3 Study Group: Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus: a randomised, double-blind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. *Lancet* 2009; 373: 1607-1614.

74. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström 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.

75. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR: 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.

76. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators: Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Eng J Med* 2006; 355: 1551-1562.

77. DeFronzo RA, for ACT NOW Study Group. ACTos NOW Study for the Prevention of Diabetes (ACT NOW) Study. Late-breaking abstract presented at 68th Annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association, 6 June 2008, San Francisco, CA.

78. The NAVIGATOR Study Group: effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Eng J Med* 2010; 362: 1477-1490.

79. The NAVIGATOR Study Group: effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Eng J Med* 2010; 362: 1477-1490.

80. Zinman B, Harris SB, Neuman J, Gerstein HC, Retnakaran RR, Raboud J, Qi Y, Hanley AJG: Low-dose combination therapy with rosiglitazone and metformin to

prevent type 2 diabetes mellitus (CANOE trial): a double-blind randomized controlled study. *Lancet* 2010; 376: 103-111.

81. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Wolffenbuttel BH, Zinman B. HOPE Study Investigators: Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001; 286: 1882-1885.

82. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman JM, Snapinn S, for the LIFE study group: Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension study. *J Hypertens* 2002; 20: 1879-1886.

83. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, Isles C, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ, Shepherd J, Gaw A: Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001; 103: 357-362.

84. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, Cauley JA, Barrett-Connor E. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study: Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 138: 1-9.

85. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. STOP-NIDDM Trial Research Group: Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The STOP-NIDDM Trial. *JAMA* 2003; 290: 486-494.

86. Sjostrom L: Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004; 351: 2683-2693.

87. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S, Proietto J, Bailey M, Anderson M: Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 316 -323.

88. DPP Research Group: The influence of age on the effects of lifestyle modification and metformin in prevention of diabetes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 1075-1081.

89. Guidelines for care of adults with prediabetes and/or the metabolic syndrome in clinical settings, 2008. Available from www.ihs.gov/medicalprograms/diabetes.

90. Garber AJ, Handelsman Y, Einhorn D, Bergman DA, Blommgarden ZT, Fonseca V, Garvey WT, Gavin JR, Grunberger G, Horton ES, Jellinger PS, Jones KL, Lebovitz H, Levy P, McGuire DK, Moghissi ES, Nesto RW: Prediabetes Consensus Statement. *Endocrine Practice* 2008; 14: 933-945.

Tabela 1. Classificação dos distúrbios do metabolismo da glicose

Categoria	Método Diagnóstico			
	Glicemia de Jejum**†	TTG**†	HbA1c****†	Glicemia Casual§
Normal	<100 mg/dl	<140 mg/dl	<5,7%	-
GJA	100 - 125 mg/dl	<140 mg/dl	5,7- 6,4%	-
TDG	<100 mg/dl	140-199 mg/dl		-
DM	≥126 mg/dl	≥200 mg/dl	≥6,5%	≥200 mg/dl

*O jejum deve ser de no mínimo 8 h.

** O teste deve ser realizado conforme os padrões da Organização Mundial da Saúde, utilizando uma sobrecarga com 75g de glicose anidra dissolvida em água.

***O teste deve ser feito em laboratório que utiliza um método certificado pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program* e padronizado pelo *Diabetes Control and Complications Trial*.

†Na ausência de hiperglicemia inequívoca, esses critérios devem ser confirmados pela repetição do teste.

§Em pacientes com sintomas clássicos de hiperglicemia ou crise hiperglicêmica.

TTG = teste oral de tolerância à glicose

HbA1c = hemoglobina glicada

GJA = glicemia de jejum alterada

TDG = tolerância diminuída à glicose

DM = diabetes melito

Tabela 2: Critérios para o rastreamento de DM2 em indivíduos assintomáticos

1	O rastreamento deve ser realizado em todos os indivíduos com sobrepeso (IMC ≥ 25 kg/m ² *) e com fatores de risco adicionais: <ul style="list-style-type: none"> ● Sedentarismo ● Familiar em primeiro grau com diabetes melito ● Grupos étnicos de maior risco (afro-americanos, latinos, índios, asiáticos, moradores das ilhas do Pacífico) ● Mulheres com gestação prévia com feto com ≥ 4 Kg ou com diagnóstico de DM gestacional ● Hipertensão Arterial Sistêmica ($\geq 140/90$ mmHg ou uso de anti-hipertensivo) ● Colesterol HDL ≤ 35 mg/dl e/ou triglicerídeos ≥ 250 mg/dl ● Mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos ● HbA1c $\geq 5,7\%$, TDG ou GJA em exame prévio ● Outras condições clínicas associadas à resistência insulínica (ex.: obesidade mórbida, acantose nigricante) ● História de doença cardiovascular
2	Na ausência dos critérios acima, o rastreamento do DM2 deve iniciar a partir dos 45 anos
3	Se os resultados forem normais, o rastreamento deve ser repetido a cada 3 anos, considerando maior frequência dependendo dos fatores de risco iniciais

IMC = Índice de massa corporal

TDG = tolerância diminuída à glicose

GJA = glicemia de jejum alterada

HbA1c = hemoglobina glicada

*O IMC de risco pode ser menor em alguns grupos étnicos.

Tabela 3: Intervenções preventivas para o diabetes melito tipo 2

Estudo	Intervenções	Características da população	N	Duração (anos)	Redução do risco
<u>MEV</u>					
Tuomilehto (FDPS) ⁶⁴	dieta + exercício	TDG e IMC ≥ 25 kg/m ²	522	3,2	58%
FDPS* ⁶⁵	dieta + exercício	TDG e IMC ≥ 25 kg/m ²	522	4	36%
DPP ¶ ⁶⁶	dieta + exercício	GJA e TDG e IMC > 24 kg/m ²	3.234	2,8	58%
DPP** ¶ ⁶⁷	dieta + exercício	GJA e TDG e IMC > 24 kg/m ²	2.766	5,7	34%
Da Qing ⁶⁸	dieta e/ou exercício	TDG	577	6	31 – 46%
Da Qing** ⁶⁹	dieta e/ou exercício	TDG	577	20	43%
Indian DPP ⁷⁰	dieta + exercício	TDG	531	2,5	29%
Toranomon Study ⁷¹	dieta + exercício	Homens, GJA e TDG	458	4	67%
<u>MEDICACÕES</u>					
DPP ¶ ⁶⁶	metformina	GJA e TDG e IMC > 24 kg/m ²	3.234	2,8	31%
DPP** ¶ ⁶⁷	metformina	GJA e TDG e IMC > 24 kg/m ²	2.766	5,7	18%
Indian DPP ⁷⁰	metformina e/ou exercício	TDG	531	2,5	26%
STOP- NIDDM ¶ ⁷²	acarbose	TDG, GJA e IMC 25 - 40 kg/m ²	1.429	3,3	25%
Voglibose ⁷³	voglibose	GJA, TDG e fator de risco para DM	1.780	1	40%
XENDOS ⁷⁴	orlistat	IMC ≥ 30 kg/m ² com ou sem IGT	3.305	4	37%
DREAM ⁷⁵	rosiglitazona	GJA ou TDG	5.269	3	62%
DREAM ⁷⁶	ramipril	GJA ou TDG	5.269	3	***
ACT-NOW ⁷⁷	pioglitazona	TDG, GJA e fator de risco CV	602	2,6	81%
NAVIGATOR ⁷⁸	valsartan	TDG, GJA e DCV ou risco CV	9.306	5	14%
NAVIGATOR ⁷⁹	nateglinida	TDG, GJA e DCV ou risco CV	9.306	5	***
CANOE ⁸⁰	rosiglitazona + metformina	TDG	207	3,9	66%
<u>Estudos com análise post-hoc</u>					
HOPE ⁸¹	ramipril	indivíduos com DV	5.270	4,5	34%
LIFE ⁸²	losartan	indivíduos com HAS e HVE	7.998	4,7	25%
WOSCOPS ⁸³	pravastatina	homens sem DCV	5.974	5	30%
HERS ⁸⁴	estrogênio e/ou progesterona	mulheres pós-menopausa com DCV	2.029	4,1	35%

IMC = Índice de massa corporal

TDG = tolerância diminuída à glicose

GJA = glicemia de jejum alterada

DM = diabetes melito

CV = cardiovascular

HAS = hipertensão arterial sistêmica

HVE = hipertrofia de ventrículo esquerdo

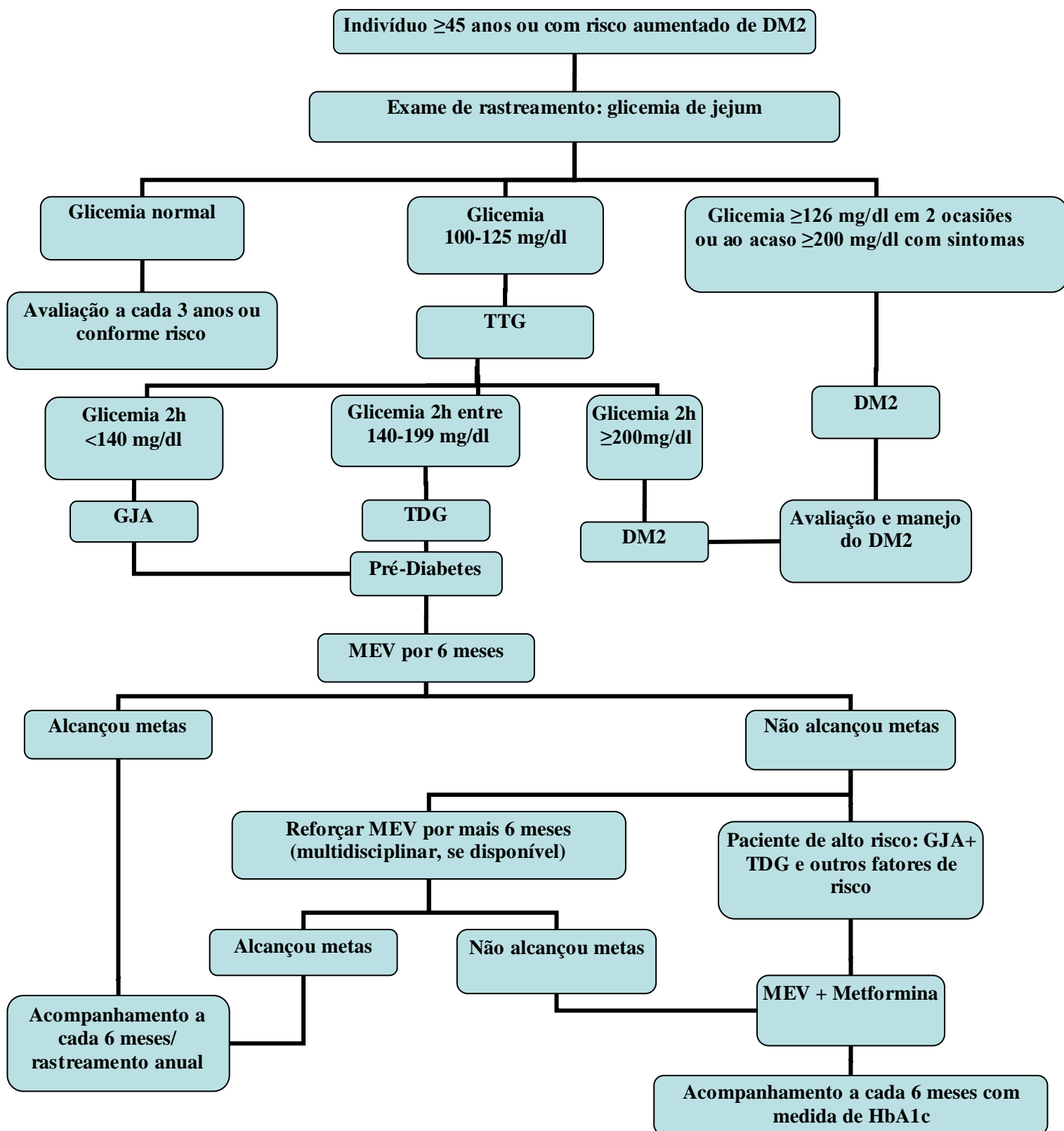
DCV = doença cardiovascular

¶Nas referências 60, 61, 71, 72 e 73 a GJA corresponde à glicemia entre 95 – 125 mg/dl; na referência 65 a GJA corresponde à glicemia <140 mg/dl; na referência 66 a GJA corresponde à glicemia entre 100 e 139 mg/dl; na referência 67 os critérios de inclusão foram glicemia de jejum <125 mg/dl, glicemia de 2 h entre 140 – 199 mg/dl, HbA1c <6,5% e pelo menos um fator de risco para diabetes; nas referências 69 e 70 a GJA corresponde à glicemia entre 110 e 125 mg/dl

*Extensão do seguimento do *Finnish Diabetes Prevention Study* (FDPS)

**DPP após 10 anos de seguimento

***Ausência de benefício

**Metas:**

↓ Peso ≥5%

150 min/semana exercício

Figura 1. Fluxograma para rastreamento e manejo do Pré-diabetes.

DM2 = diabetes melito tipo 2, TTG = teste oral de tolerância à glicose, GJA = glicemia de jejum alterada, TDG = tolerância diminuída à glicose, MEV = mudança no estilo de vida.

**Glucose Tolerance Status is a Better Predictor of
Diabetes and Cardiovascular Outcomes than Metabolic Syndrome**

Short running title: glucose tolerance and cardiometabolic outcomes

Camila F. Souza, MD^{1,2}

Mérianne Boeira Dalzochio

Francisco J. A. Oliveira, MD¹

Jorge L. Gross, MD, PhD²

Cristiane B. Leitão, MD, PhD²

¹Primary Care Division and ²Endocrine Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Word count: 2.426

Abstract word count: 255

Tables: 2

Figures: 3

Keywords: impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, metabolic syndrome, cardiovascular disease.

Corresponding author: Cristiane B. Leitão, Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos 2350, Prédio 12, 4º andar, 90035-003, Porto Alegre, RS, Brazil. E-mail: crisbleitao@yahoo.com.br. Phone: + 55 51 3359 8127. Fax: + 55 51 3359 8777.

Este artigo será enviado para publicação no periódico *Diabetic Medicine*.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the importance of oral glucose tolerance test (OGTT) in predicting diabetes and cardiovascular disease (CVD) in patients with and without Metabolic Syndrome (MetS) from a population treated in a primary care unit.

RESEARCH DESIGN AND METHODS: A prospective cohort study was conducted with subjects regularly attending the primary care unit of Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Participants underwent a 75 g OGTT. MetS definition was based on the criteria of IDF/AHA/NHLBI-2010.

RESULTS: Participants mean age was 61 ± 12 years (males: 38%; whites: 67%). Of the 148 subjects included, 127 (86%) were followed for 36 ± 14 months, 21 (14%) were lost. Subjects were classified into four groups based on baseline OGTT: 29% normal ($n=43$), 28% impaired fasting glucose (IFG; $n=42$), 26% impaired glucose tolerance (IGT; $n=38$), and 17% diabetes ($n=25$). MetS prevalence was lower in normal group (28%), intermediate in IFG (62%) and IGT (65%) groups, and higher among subjects with diabetes (92%; $P < 0.001$). The incidence of diabetes increased along with the stages of glucose metabolism disturbance (normal: 0%, IFG: 16%, IGT: 28%; $P=0.004$). No patient with normal OGTT developed diabetes, regardless the presence of MetS. Diabetes at baseline was the major determinant of CVD occurrence (normal: 0%, IFG: 4%, IGT: 0%, diabetes: 24%; $P=0.001$). In Cox-regression analysis, only the 2 h OGTT results were associated with diabetes (OR=1.03; 95%CI 1.01–1.06; $P < 0.001$) and CVD development (OR=1.013; 95%CI 1.002–1.025; $P=0.024$).

CONCLUSIONS: In this sample of subjects undergoing diabetes screening, the OGTT predicted diabetes and CVD more effectively than the MetS status.

Introduction

Hyperglycemia is a well-known risk factor for micro- and macrovascular disease¹ and is associated with increased morbidity and mortality.^{2, 3} Alterations on glucose homeostasis have been described preceding diabetes mellitus (DM) diagnosis, and are known as “prediabetes”. Prediabetes comprises two subcategories, impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT), classified based on glucose levels at fasting and after a glucose challenge (oral glucose tolerance test; OGTT).⁴ Both conditions are associated with increased risk for DM.^{5, 6} Prediabetes is a risk factor for cardiovascular events⁷ and, recently, IGT has been associated with microvascular disease, retinopathy and microalbuminuria, conditions traditionally attributed to DM.^{8, 9, 10, 11, 12,13}

Metabolic Syndrome (MetS), a cluster of cardiovascular risk factors characterized by insulin resistance, abdominal obesity, dyslipidemia and hypertension, is associated with coronary heart disease, leading to increased cardiovascular and total mortality.^{14, 15} Patients with type 2 DM have a higher prevalence of MetS (85% vs. 24% in general population)^{16, 17} and the aggregation of MetS components amplifies the risk for micro- and macrovascular complications.¹⁷

Because both prediabetes and MetS are risk factors for DM and cardiovascular disease (CVD), it is likely that the two conditions coexist in the same individuals. However, only a few studies have evaluated this association.^{18, 19} In addition, it is not known if the categorization of the patients based on OGTT results would predict DM and CVD development better than the presence of MetS.

Therefore, the aim of this study was to evaluate the importance of OGTT results in predicting DM and CVD development in patients with and without MetS from a population at risk for type 2 DM treated in a primary care unit.

Research Design and Methods

Patients

A prospective cohort study was performed with 148 patients with abnormal fasting plasma glucose (FPG) values (100 – 125 mg/dl), during a DM screening test. The criteria to participate in the screening was based on American Diabetes Association (ADA) recommendations: age ≥ 45 years old, body mass index (BMI) ≥ 25 kg/m², hypertension, dyslipidemia, polycystic ovarian syndrome, family history of type 2 DM in a 1st degree relative, previous personal history of gestational DM or fetal macrosomia, IFG or IGT in previous testing, and history of cardiovascular disease.²⁰ All subjects underwent an OGTT at baseline with 75 g of glucose; fasting and 2 h plasma glucose levels were measured. Subjects were evaluated in the period between January and December 2005, in the Primary Care Unit Santa Cecília/ Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Patient's charts were reevaluated in January and February 2010 to identify those who progressed to DM and/or developed CVD. The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Baseline assessments

Clinical (age, gender, ethnicity, family history of type 2 DM, history of hypertension and blood pressure levels, smoking and physical activity), anthropometrical (weight, height, and waist circumference), and laboratorial data (screening fasting glucose, OGTT: fasting and 2 h post-challenge glucose levels, creatinine and lipid profile) were recorded from patients charts. The office blood pressure was measured with an aneroid sphygmomanometer with the patient in a sitting position, after a 5-min rest. The waist circumference was measured at the midpoint between the iliac crest and the lower costal edge, and the BMI (weight/height²) was also calculated.²¹ The 10-year cardiovascular risk was estimated by Framingham risk score.²²

Definitions

The glucose status was classified at baseline, and 4 categories were created according to fasting and 2 h OGTT results: normal (FPG <100 mg/dl and 2 h glucose <140 mg/dL), IFG (FPG between 100 and 125 mg/dl, and 2 h glucose <140 mg/dL), IGT (FPG \leq 125 mg/dL and 2 h glucose between 140 and 199 mg/dL) and DM (FPG \geq 126 mg/dL or 2 h glucose \geq 200 mg/dL).²⁰

Definition of MetS was based on the unified criteria of International Diabetes Federation/American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute.²³ Patients with 3 or more of the following factors were considered with MetS: fasting glucose \geq 100 mg/dL (or drug treatment for diabetes), triglycerides levels \geq 150 mg/dL (or drug treatment for elevated triglycerides), HDL cholesterol level <40 mg/dL in men and <50 mg/dL in women (or drug treatment for low HDL), systolic blood pressure (SBP) \geq 130 mmHg and/or diastolic blood pressure (DBP) \geq 85 mmHg (or antihypertensive drug treatment), and waist circumference >94 cm in men and >80 cm in women.

The development of DM was defined as: FPG \geq 126 mg/dL or 2-h plasma glucose \geq 200 mg/dL during an OGTT or a random plasma glucose \geq 200 mg/dL in the presence of classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis.²⁰ In the absence of unequivocal hyperglycemia, criteria 1 and 2 were confirmed by repeat testing. The cardiovascular outcome was considered the combination of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, congestive heart failure, angina with documented myocardial ischemia, and non-traumatic lower limb amputation.

Laboratory methods

Fasting and 2 h glucose levels were measured by hexokinase method. Serum creatinine was measured by Jaffe method, and lipid profile by enzymatic colorimetric method. LDL-

cholesterol was calculated using Friedewald's equation, for samples with triglycerides levels of <400 mg/dL.²⁴

Statistical analysis

Continuous variables are presented as means \pm standard deviation and median (interquartile interval), and categorical as absolute (number) and relative frequency (percentage). Student t test was used to compare continuous variables. Variables with non-normal distribution were log transformed. Chi-square test, with residual analysis, was used to compare categorical variables. One-way analysis of variance (ANOVA) with Tukey's post-hoc test was used for continuous variables. Kaplan-Meier curves (Log-Rank test) were used to assess the risk of development of DM and CVD and Cox's regression analysis was employed to adjust the results to variables related to DM and CVD pathogenesis. A P value <0.05 (two-tailed) was considered significant. This sample had >90% of power to detect differences in risk for DM and was not powered for CVD development.

Results

Baseline characteristics

A total of 148 patients [men: n = 57 (38%); white: n = 99 (67%)] were included. According to OGTT results, 29% (n = 43) of the patients had normal blood sugar, 28% (n = 42) had IFG, 26% (n = 38) had IGT (8 isolated IGT; 30 IGT combined with IFG) and 17% (n = 26) had DM.

Clinical and laboratory characteristics of patients, according to OGTT categories, are presented in Table 1 and 2, respectively. No differences regarding age, gender, ethnicity, family history of type 2 DM, smoking and sedentarism, as well as lipid profile and creatinine levels, were found among groups. Hypertension prevalence was higher in subjects with DM (88.0% vs. 46.5%, P = 0.003), and BMI values were higher in IGT group (31.2 ± 5.7 vs. 25.7 ± 2.5 kg/m², P

= 0.019), in comparison with the normal group. Fasting plasma glucose values increased along with the categories of impaired glucose metabolism (normal: 92 ± 5 ; IFG: 109 ± 6 ; IGT: 108 ± 11 , and DM: 123 ± 15 mg/dl; $P < 0.001$), but this variable could not differentiate the two subcategories of prediabetes.

All groups had comparable and low cardiovascular risk scores [normal: 8 (5 - 15) vs. IFG: 9 (3 - 13) vs. IGT: 6 (2 - 12) vs. DM: 10 (2-15)% /10 years; $P = 0.41$]. In opposition, the prevalence of MetS was lower in the normal glucose group, similar in the two classes of prediabetes, and higher in DM group [normal: $n = 12$ (28%); IFG: $n = 26$ (62%); IGT: $n = 24$ (65%) and DM: $n = 24$ (92%), $P < 0.001$], (Figure 1).

Follow-up results

Patients were followed for an average of 37 ± 14 months, and 21 subjects were lost from follow-up (14%). One-hundred patients without DM and 110 without CVD at baseline completed the study, providing data for DM and CVD incidence, respectively.

No patient with normal OGTT developed DM during the observational period, while 5 (16%) subjects with IFG and 9 (28%) with IGT did (Figure 2A; P log-rank = 0.005; with statistical differences among all groups in the chi-squared residual analysis). As expected, individuals with the MetS had a higher incidence of DM, in comparison with those without (with MetS: 19% vs. without MetS: 8.5%; P log-rank = 0.032). However, the glucose status was a better predictor of DM development (Figure 2B), since no patient with normal OGTT developed DM, regardless the presence of MetS. Interestingly, in patients without MetS, the incidence of DM was comparable in both groups of prediabetes (normal: 0%, IFG: 18% and IGT: 18%; $P = 0.045$), while in those with MetS the incidence was higher in the IGT group (normal: 0%, IFG: 14% and IGT: 33%; $P = 0.018$). In Cox-regression analysis, FPG (OR=1.08; 95% CI 1.02–1.14; $P < 0.01$) and 2 h plasma glucose (OR=1.04; 95% CI 1.02–1.06; $P < 0.01$) were associated with the

development of DM, even after adjustment for age, ethnicity and waist circumference or BMI. When fasting and 2 h plasma glucose were included in the same model simultaneously, only 2 h plasma glucose remained associated with DM development (OR=1.03; 95%CI 1.01–1.06; P <0.01). Similarly when fasting and 2-hour plasma glucose were adjusted for individual MetS components, only the 2 hour value was associated with DM development.

Four percent of the patients (n = 6) developed CVD during the follow up. The incidence of CVD was significantly higher among patients with DM at baseline (normal: 0%, IFG: 4%, IGT: 0% and DM: 24%; P <0.001) (Figure 3A). As for DM incidence, MetS was a predictor of CVD development (with MetS: 9.5% vs. without MetS: 0%; P Log Rank = 0.027), and it seems that this association can be explained by the coexistence of DM at baseline OGTT (Figure 3B). In the multivariate analysis, FPG could not predict CVD, as did the 2 h plasma glucose (OR=1.013; 95%CI 1.002–1.025; P=0.024), after adjustments for age, gender, presence of hypertension, total cholesterol and smoking, or for MetS components.

Discussion

In this sample of subjects from a primary care unit undergoing DM screening, the glucose status categorization based on OGTT results was a better predictor for the development of DM than the presence of MetS. The 2 hour value seemed more important than the fasting one in determining DM incidence, while both variables had similar relevance in predicting CVD.

Both IFG and IGT were risk factors for DM, as it has been reported in previous studies.⁵

⁶ In our cohort, the DM incidence was higher in subjects with IGT in comparison with those with IFG, probably because the majority of subjects belonging to IGT had also IFG, since a screening FPG between 100 and 125 mg/dl was the inclusion criterion of the study. The coexistence of both glucose abnormalities has been formerly described as a stronger risk factor for DM

development than each condition isolated.⁶ Nevertheless, based on our results and others^{25, 26} the post-glucose challenge values seem to be more relevant than the fasting values in predicting DM.

Regarding CVD development, DM was the major risk factor, as it has been already well established.^{27, 28, 29} In our study, participants who developed CVD had both DM and MetS. Liu et al. also found that increased CVD risk in individuals with IFG or diabetes was largely driven by the coexistence of multiple metabolic disorders rather than hyperglycemia per se.³⁰ Nevertheless, Hadaegh et al. described that MetS did not add to DM to predict incident CVD in Iranian population.³¹

Recently, a meta-analysis showed that IFG and IGT are also associated with a mild increment in the risk for CVD.⁷ We could not confirm these findings, since our study was not powered to detect CVD incidence differences. Our results are in accordance with DECODE²⁵ study, in which the 2 h glucose was a better predictor for CVD than fasting glucose.

Our results confirm the higher prevalence of MetS in prediabetes individuals in comparison to those with normal glucose values reported in Japanese and German samples^{18, 19}. However, in both studies prediabetes was considered as a unique group, and this is the first study reporting the MetS prevalence in separate strata of prediabetes (IFG and IGT). On the other hand, the prevalence of MetS in the DM group from the present cohort was high, and similar to previous studies conducted in patients with clinically recognized type 2 DM.¹⁷ This finding was unexpected, since the subjects included in this study had mild and early DM, diagnosed based on OGTT results, and a lower cardiovascular risk profile, in comparison with patients with well-established DM.

The presence of MetS was also associated with DM development, but the glucose status identified individuals at higher risk more efficiently, since no patient, despite the MetS status, developed DM if their OGTT values were normal. These results are in accordance to previous studies who described that diagnosis of the MetS did not confer increased risk for incident

diabetes independent of its individual components.³² Thus, the use of OGTT correctly predicts DM development, and was more efficient than categorization based on MetS presence. Similarly to the results for DM incidence, MetS was a predictor of CVD, though DM diagnosis accounted for almost all the risk observed.

Our results bring up back the discussion about the relevance of the MetS in predicting future cardiovascular events. There is still controversy whether the aggregation of MetS components confers a higher risk for CVD than the simple summation of each risk factor.³³ In the current study, the MetS diagnosis was not better than just one of its components, the glucose tolerance status, in predicting DM and CVD development. Thus, the clinical utility of MetS diagnosis in this scenario can be questioned, and clinical emphasis should be on treating effectively any CVD risk factor that is present.³⁴

The sample size and the low CVD risk profile of the included patients limited the evaluation of factors associated with the incidence of CVD. Moreover, the low number of patients with isolated IGT precludes the comparison of this group with those with isolated IFG.

In conclusion, although the prevalence of MetS increases along with the severity of glucose homeostasis impairment, the OGTT results, with emphasis in the 2 h post-challenge values, are the major determinants of DM and CVD development. Our findings reinforce the importance of the OGTT in stratifying the risk for DM and CVD development, in patients with or without MetS.

Acknowledgments

The Authors are grateful to the health care professionals and patients of the primary care unit Santa Cecília/ HCPA, Porto Alegre, Brazil, for their support in the conduction of this research. This study was partially sponsored by Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE) of Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

References

1. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner R, Holman RR: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-412.
2. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S: The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 122.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233-240.
3. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S: Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2147-2155.
4. Diagnosis and Classification of Diabetes. Position Statement/ American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2010; 29:1; S43-48.
5. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D, Yazdi H, Booker L: Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: A systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2007; 78: 305-312.
6. Vegt F, Dekker JM, Jager A, Hienkens E, Kostense PJ, Stehouwer CDA, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ: Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in dutch population: The HOORN Study. *JAMA* 2001; 285 (16): 2109 – 2113.
7. Ford ES, Zaho G, Li C: Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease. A systematic review of the evidence. *JACC* 2010; 55: 1310-1317.

8. Singleton JR, Smith AG, Russel JW, Feldman EL: Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2003; 52: 2867-2873.
9. Pan XR, Hu YH, Li GW, Liu PA, Bennett PH, Howard BV: Impaired glucose tolerance and its relationship to ECG- indicating coronary heart disease and risk factors among Chinese. Da Qing IGT and diabetes study. *Diabetes Care* 1993; 16: 150-156.
10. Nelson RG, Kunzelman CL, Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH, Knowler WC: Albuminuria in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Pima Indians. *Diabetologia* 1989; 32: 870-886.
11. Metcalf PA, Baker JR, Scragg RKR, Dryson E, Scott AJ, Wild CJ: Microalbuminuria in a middle-aged workforce. Effect of hyperglycemia and ethnicity. *Diabetes Care* 1993; 16: 1485-1493.
12. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. Diabetes Prevention Program Research Group. *Diabetic Medicine* 2007; 24: 137-144.
13. Rosenbaum P, Gimeno SG, Sanudo A, Franco LJ, Ferreira SR. Japanese-Brazilian Diabetes Study Group: independent impact of glycemia and blood pressure in albuminuria on high-risk subjects for metabolic syndrome. *Clin Nephrol* 2004; 61 (6): 369-376.
14. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, Williams GR: Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004; 110: 1245-1250.
15. Ford ES, Giles WH, Dietz WH: Prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-9.

16. Noto D, Barabagallo CM, Cefalu AB, Falletta A, Sapienza M, Cavera, Amato S, Pegano M, Maggiore M, Crroccio A, Notarbartolo A, Averna MR: The metabolic syndrome predicts cardiovascular events in subjects with normal fasting glucose: results of a 15 years follow-up in a Mediterranean population. *Atherosclerosis* 2008; 197: 147-153.
17. Costa LA, Canani LH, Lisboa HR, Tres GS, Gross JL: Aggregation of features of the metabolic syndrome is associated with increased prevalence of chronic complications in type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 2004; 21: 252-255.
18. Kanauchi M, Kawano T, Kanauchi K, Saito Y: New "Pre-diabetes" category and the metabolic syndrome in Japanese. *Hormone and Metabolic Research* 2005; 37: 622-626.
19. Schwarz PEH, Bornstein SR: Pre-diabetes and metabolic syndrome in Germans. *Hormone and Metabolic Research* 2006; 38: 359.
20. Standards of Medical Care in Diabetes - 2010. Position Statement/ American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2010; 33 (S1): S11-61.
21. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA: Diagnosis and treatment of metabolic syndrome. *Circulation* 2005; 112:17: 2735-2752.
22. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB: General cardiovascular risk profile for use in primary care the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117: 743-753.
23. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato JA, Fruchart JC, James WPT, Loria CM, Smith SC: Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World

Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640-1645.

24. Cordova CMM, Achneider CR, Juttel ID, Cordova MM: Avaliação da dosagem direta do colesterol-LDL em amostras de sangue de 10.664 pacientes em comparação com o uso da fórmula de Friedewald. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2004; 83: (6); 476-481.

25. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association criteria- The DECODE study group: *Lancet* 1999; 354: 617-621.

26. Abdul-Ghani MA, Williams K, DeFronzo R, Stern M: Risk of progression to type 2 diabetes based on relationship between postload plasma glucose and fasting plasma glucose. *Diabetes Care* 2006; 29: 1613-1618.

27. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353(25): 2643-2653.

28. Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M: Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent": an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care* 2005; 28 (12): 2901-2907.

29. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Savage PJ: Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA* 2004; 292 (20): 2495-2499.

30. Liu J, Grundy SM, Wang W, Smith SC, Vega GL, Wu Z, Zeng Z, Wang W, Zhao D. Ten- year risk of cardiovascular incidence related do diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome. *Am Heart J* 2007;153: 552-558.

31. Hadaegh F, Fiee GS, Ghasemi A, Sarbakhsh P, Azizi, F. Impact of metabolic syndrome, diabetes and prediabetes on cardiovascular events: Theran lipid and glucose study. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 342-347.

32. Cameron AJ, Magliano DJ, Zimmet PZ, Welborn TA, The metabolic syndrome as a tool for predicting future diabetes: The AusDiab study. *J Intern Medicine* 2008; 264:177-186.

33. Saely CH, Koch L, Schmid F, Marte T, Aczel S, Langer P, Hoefle G, Drexel H: Adult Treatment Panel III 2001 but not International Diabetes Federation 2005 criteria of the metabolic syndrome predict clinical cardiovascular events in subjects who underwent Coronary angiography. *Diabetes Care* 2006; 29: 901-907.

34. Reaven GM: The metabolic syndrome: Is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1237-1247.

Table 1: Clinical characteristics of patients according to oral glucose tolerance test groups

	Normal	IFG[‡]	IGT[‡]	DM[‡]	P
	(n = 43)	(n = 42)	(n = 38)	(n = 25)	
Age (years)	59 ± 12	61 ± 13	61 ± 11	64 ± 11	0.50
Men – n (%)	21 (49)	17 (41)	10 (26)	9 (36)	0.22
White – n (%)	27 (87)	29 (83)	25 (83)	18 (78)	0.64
Smoking - n (%)	10 (28)	6 (16)	2 (7)	3 (13)	0.12
Hypertension - n (%)	20 (47)*	30 (73)	22 (58)	22 (88)*	0.003
Systolic BP[§] (mmHg)	135 ± 23	146 ± 25	137 ± 17	146 ± 19	0.055
Diastolic BP[§] (mmHg)	83 ± 13	87 ± 13	87 ± 10	89 ± 10	0.12
Family History of DM - n (%)	10 (39)	8 (35)	9 (36)	5 (29)	0.91
Sedentary – n (%)	20 (65)	24 (71)	26 (81)	16 (67)	0.48
Cardiovascular Risk Score[†]	8 (5 - 15)	9 (3 - 13)	6 (2 - 12)	10 (2 - 15)	0,41
BMI[†] (kg/m²)	25.7 ± 2.5*	29.6 ± 4.6	31.2 ± 5.7*	29.2 ± 5.1	0.019
Waist Circumference (cm)					
Men	98.1 ± 8.2	103.0 ± 8.2	97.6 ± 7.7	98.3 ± 3.9	0.36
Women	94.4 ± 11.9	96.6 ± 8.6	100.6 ± 9.4	102.0 ± 12.2	0.23

Data expressed in mean \pm standard deviation, number of cases (%) and median (interquartile interval)

[‡]Oral glucose tolerance test groups: IFG = impaired fasting glucose, IGT= impaired glucose tolerance, DM = diabetes mellitus

[§]BP = blood pressure, [†]BMI = body mass index, [‡]Framingham Score: cardiovascular risk in ten years.

*Difference between groups

Table 2. Laboratory characteristics of patients according to oral glucose tolerance test groups

	Normal	IFG[‡]	IGT[‡]	DM[‡]	p
	(n = 43)	(n = 42)	(n = 38)	(n = 25)	
Fasting Plasma Glucose (mg/dL)	92 ± 5*	109 ± 6	108 ± 11	123 ± 15*	0.001
Total Cholesterol (mg/dL)	209 ± 43	218 ± 47	203 ± 33	209 ± 49	0.51
HDL- Cholesterol (mg/dL)	49 ± 11	52 ± 13	47 ± 11	46 ± 10	0.18
Triglycerides (mg/dL)	164 ± 172	151 ± 68	174 ± 99	195 ± 104	0.52
LDL- Cholesterol (mg/dL)	130 ± 35	135 ± 43	123 ± 29	124 ± 44	0.48
Creatinine (mg/dL)	0.96 ± 0.17	0.96 ± 0.24	0.94 ± 0.17	0.96 ± 0.31	0.97

Data expressed in mean ± standard deviation

[‡]Oral glucose tolerance test groups: IFG = impaired fasting glucose, IGT = impaired glucose tolerance, DM = diabetes mellitus

*Difference between groups

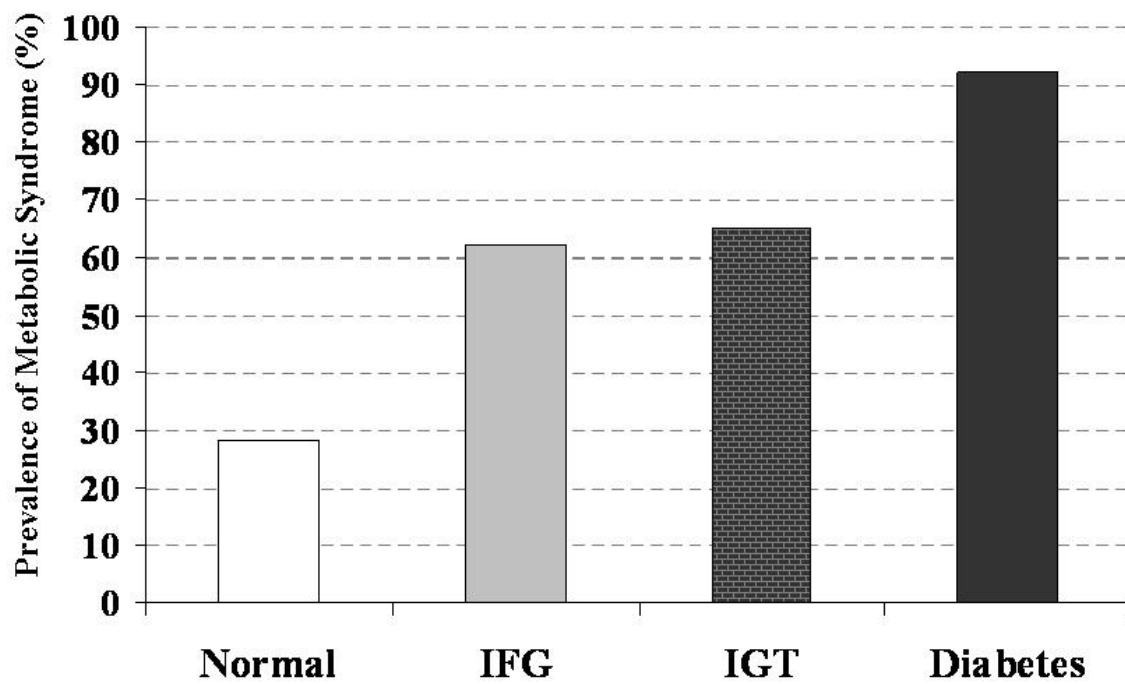
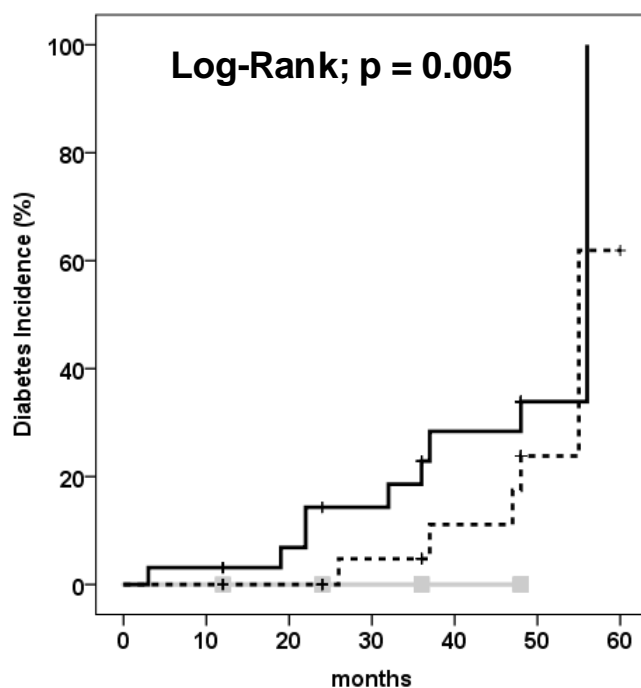


Figure 1: Prevalence of Metabolic Syndrome according to oral glucose tolerance test groups. Normal vs. IFG, IGT and Diabetes: $P < 0.001$; Diabetes vs. IFG and IGT: $P < 0.001$. IFG = impaired fasting glucose, IGT = impaired glucose tolerance, DM = diabetes mellitus

(A)



(B)

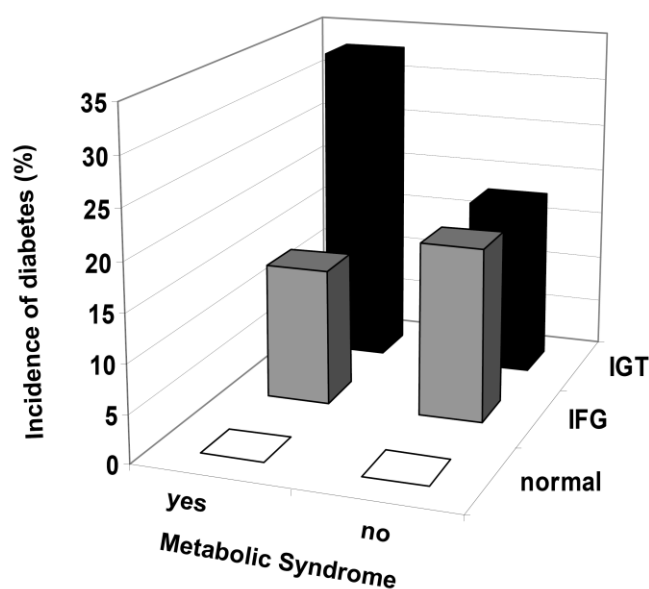
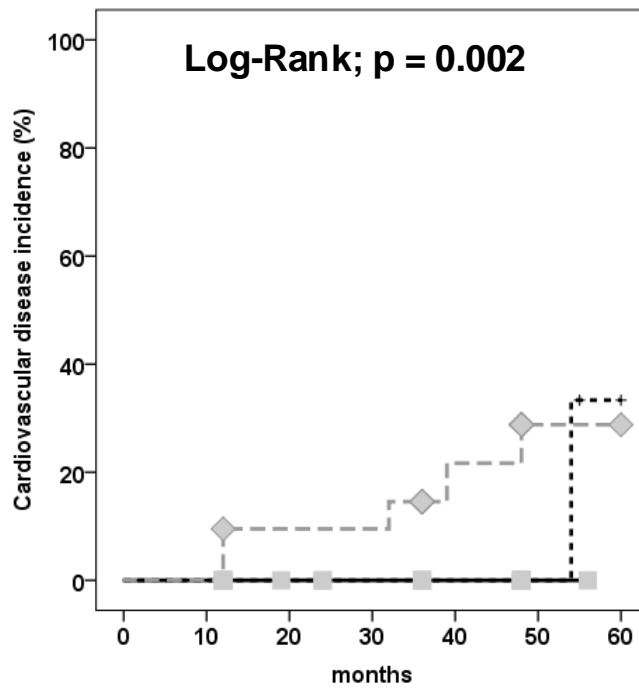


Figure 2. Diabetes incidence according to oral glucose tolerance test groups (normal: solid gray line with squares; IFG: dashed black line; IGT: solid black line); Log-Rank; $P = 0.005$ for normal vs. IFG and IGT (A), and to the combination of Metabolic Syndrome presence and glucose status; Chi-squared; MetS present: $P = 0.018$ for normal and IFG vs. IGT and MetS absent: $P = 0.045$ for normal vs. IFG and IGT (B). IFG = impaired fasting glucose, IGT = impaired glucose tolerance.

(A)



(B)

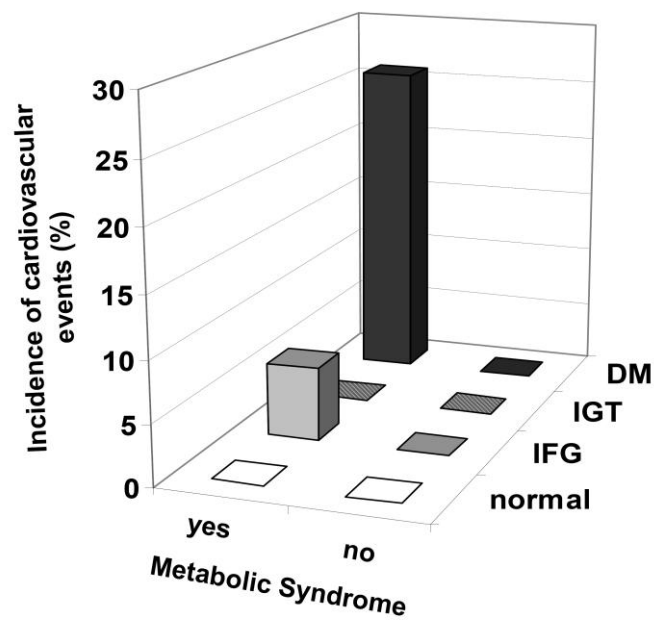


Figure 3. Cardiovascular incidence according to oral glucose tolerance test groups (normal: solid gray line with squares; IFG: dashed black line; IGT: solid black line; DM: dashed gray line with diamonds) Log-Rank; $P = 0.002$ for normal, IFG, IGT vs. DM (A) and to the combination of

Metabolic Syndrome presence and glucose status; Chi-squared; MetS present: $P = 0.022$ for normal and IFG and IGT vs. DM; MetS absent: no patient developed CVD (B).

IFG = impaired fasting glucose, IGT = impaired glucose tolerance, DM = Diabetes Mellitus, CVD = cardiovascular disease.

CIP - Catalogação na Publicação

Furtado de Souza, camila
IMPORTÂNCIA DO PRÉ-DIABETES NA PREDIÇÃO DO RISCO
DE DIABETES MELITO TIPO 2 E DE SUAS COMPLICAÇÕES
CRÔNICAS / camila Furtado de Souza. -- 2011.
70 f.

Orientadora: Cristiane Bauermann Leitão.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia,
Porto Alegre, BR-RS, 2011.

1. diabetes melito tipo 2. 2. pré-diabetes. 3.
prevenção. 4. doença cardiovascular. 5. síndrome
metabólica. I. Bauermann Leitão, Cristiane, orient.
II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).