

Pré-diabetes: A Relevância Clínica de um Importante Marcador de Risco

Prediabetes: The Clinical Relevance of an Important Risk Marker

Heloina Lamha Machado Bonfante¹, Marianna Novaes da Costa Avila², Luciana Miranda Marcon³, Carolina Andrade Pedrosa⁴, Helen de Oliveira Gonçalves Prince Soares⁵, Lizia Marina Fonseca Reis⁶, Ulisses Pereira Mendonça⁷, Alexandre dos Reis Barreiros⁸, Mayssa Porto Araújo de Andrade⁹

¹ mestre em endocrinologia - professora de clinica medica e endocrinologia, ² aluna do curso de medicina da Faculdade de ciencias medicas e da Saude - SUPREMA, ³ aluna do curso de medicina da Faculdade de ciencias medicas e da Saude - SUPREMA, ⁴ aluna do curso de medicina da Faculdade de ciencias medicas e da Saude - SUPREMA, ⁵ aluna do curso de medicina da Faculdade de ciencias medicas e da Saude - SUPREMA, ⁶ aluna do curso de medicina da Faculdade de ciencias medicas e da Saude - SUPREMA, ⁷ aluno do curso de medicina da Faculdade de ciencias medicas e da Saude - SUPREMA, ⁸ aluno do curso de medicina da Faculdade de ciencias medicas e da Saude - SUPREMA, ⁹ aluna do curso de medicina da Faculdade de ciencias medicas e da Saude - SUPREMA

Heloina Lamha Machado Bonfante. Avenida Rio Branco, 2001/1604 - Centro. CEP: 36013-020. Juiz de Fora - MG.

RESUMO

O termo pré-diabetes refere-se a indivíduos com glicemia de jejum alterada (GJA) e/ou tolerância a glicose diminuída (TGD) e que possuem risco aumentado para *diabetes mellitus* tipo 2. Embora em ambos os casos exista alto risco de desenvolver diabetes e doença cardiovascular, eles manifestam alterações metabólicas distintas. Grandes estudos prospectivos randomizados com intervenção no estilo de vida e/ou várias formas de tratamento farmacológico demonstraram sucesso nos resultados, prevenindo ou retardando a progressão para o diabetes. Várias opiniões sobre condutas em pré-diabetes permanecem controversas, tais como o papel da farmacoterapia e quando considerar esse tratamento. Modificações do estilo de vida devem ser considerados um método ideal de prevenção devido aos efeitos benéficos sobre o risco cardiovascular assim como benefícios relacionados a perda de peso e melhora na dieta. Entretanto, a aderência a longo prazo de tais intervenções permanece um fator limitante para sua ampla implementação, podendo a terapêutica farmacológica ser uma importante abordagem para prevenir diabetes tipo 2 em indivíduos cujas intervenções no estilo de vida falharam ou não foram suficientemente potentes ou possíveis. Nesta revisão, nós reportamos alguns trabalhos envolvidos na identificação e tratamento do pré-diabetes, interpretando os dados disponíveis que poderão nos auxiliar na condução desses casos.

Palavras-chave: Estado Pré-Diabético; Hiperglicemia; Prevenção de Doenças

ABSTRACT

The term prediabetes refers to subjects with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance who are at increased risk for type 2 *diabetes mellitus*. Although both types of patients are at increased risk for developing type 2 *diabetes mellitus* and cardiovascular disease, they manifest distinct metabolic abnormalities. Large, randomized prospective studies with lifestyle intervention and/or various modes of pharmacotherapy have demonstrated successful delay of diabetes. Several issues in the management of prediabetes remain controversial, such as the role of pharmacotherapy and when to escalate treatment. Lifestyle modification may be considered an ideal method of diabetes prevention because of beneficial effects on the cardiovascular risk profile as well as benefits related to weight loss and an improved diet. However, long-term adherence to such intervention remains potentially a limiting factor to widespread implementation, and pharmacological therapy to prevent type 2 diabetes may be an important therapeutic modality in those patients in whom lifestyle interventions fail, are not sufficiently potent, or are not feasible. In this review, we offer an overview of some of the issues surrounding the identification and treatment of prediabetes, with an interpretation of the available data to help guide management.

Keywords: Prediabetic State; Hyperglycemia; Disease Prevention

INTRODUÇÃO

O pré-diabetes caracteriza-se por alteração da glicemia de jejum e/ou da tolerância à glicose, sendo classificado como uma categoria intermediária entre tolerância normal a glicose e diabetes tipo 2^{1,2}.

Os níveis sanguíneos de glicose são estritamente controlados, sendo considerados normais entre 70 e 99mg/dL, quando o indivíduo se encontra em jejum de oito horas, portanto estabelecendo-se como tolerância a glicose normal quando a glicemia for menor que 100mg/dl em jejum e menor que 140mg/dl se realizada duas horas após sobrecarga oral de 75g de glicose anidra, que é o teste oral de tolerância a glicose (TOTG). No pré-diabetes, define-se como *Glicemia de Jejum Alterada* (GJA) a concentração de glicose no sangue maior ou igual a 100 mg/dL e menor que 126mg/dl no período de jejum e *Tolerância a Glicose Diminuída* (TGD) a glicemia maior ou igual a 140mg/dL e menor que 200mg/dL no TOTG^{1,2}.

Em 15 a 20% de todos os casos de pré-diabetes ocorrem ambas as condições associadas. Conforme dados do International Diabetes Federation (IDF), estima-se que em 2025, cerca de 472 milhões de pessoas terão pré-diabetes e fatores como etnia e idade influenciam no aparecimento da TGD e GJA, conforme sugerido em estudos epidemiológicos, sendo a idade fator decisivo para maior prevalência de TGD. A TGD é também mais freqüente em mulheres enquanto GJA é duas vezes mais comum em homens. Esses indivíduos são considerados de alto risco para desenvolver diabetes tipo 2, sendo que até 70% deles adquirem a doença. Os indivíduos que possuem ambas as condições associadas tem risco 2 vezes maior de desenvolver diabetes tipo 2 do que aqueles portadores de uma condição isolada^{2,3,4}.

Alguns trabalhos evidenciaram que a incidência cumulativa do diabetes em cinco a seis anos foi: 4-5% naqueles indivíduos com glicemia de jejum e TOTG normais; 20-34% naqueles com GJA ou TGD; 38-65% naqueles com associação de GJA e TGD. Por ser de característica lenta e insidiosa, essa progressão vem contribuindo muito para o aumento da prevalência de casos subdiagnosticados de diabetes tipo 2, assim como de suas complicações crônico-degenerativas, principalmente o risco de doença cardiovascular³. Sabe-se que o diabetes tipo 2 possui risco duas a três vezes maior de desenvolver doença cardiovascular quando comparados aos não diabéticos, sendo a doença arterial coronariana a maior causa de morbimortalidade e custos médicos nesta população^{4,5}. Diante desses fatos, não é surpreendente que esforços têm sido realizados para determinar a possibilidade e benefício de várias estratégias para prevenir ou pelo menos retardar o aparecimento do diabetes tipo 2, especialmente levando-se em conta que a alta prevalência de diabetes está diretamente relacionada ao estilo de vida contemporâneo. Alguns estudos randomizados, entretanto, já evidenciaram que a progressão da TGD e GJA para o diabetes tipo 2 e suas complicações pode ser prevenida através de intervenções no estilo de vida ou até farmacológica adicional, quando pertinente. Além dessas observações, os indivíduos com pré-diabetes tem por si só, 50% mais chance de apresentar um desfecho fatal por doença cardiovascular que indivíduos com tolerância normal a glicose^{5,8}. Conforme revelado em alguns estudos, a TGD constitui isoladamente um fator de risco maior que a GJA para doenças cardiovasculares. Existem grandes evidências que correlacionam disglícemia e doença cardiovascular e por isso muito contribuíram para que novas diretrizes no manejo do pré-diabetes fossem recomendadas, admitindo que os estados de pré-diabetes podem ser considerados níveis de risco para tais complicações, devendo ser rastreados mesmo em indivíduos assintomáticos, através do TOTG^{6,7}.

Finalmente, tendo em vista o aumento da prevalência do *diabetes mellitus* previsto para os próximos anos e levando-se em conta que as síndromes coronarianas agudas serão a principal causa de mortalidade nessa população, torna-se cada vez mais necessário nossos esforços na tentativa de modificar o panorama previsto. Este enorme impacto do diabetes na saúde pública e o impressionante progresso recentemente feito no entendimento e tratamento do pré-diabetes nos impulsionou a produzir este estudo de revisão. A atenção ao pré-diabetes é considerada a alternativa mais custo-efetiva para evitar as várias sequelas do diabetes e particularmente a doença cardiovascular que vem com ela. Se não tratados, muitos desses indivíduos desenvolverão diabetes tipo 2 em 10 anos e uma grande proporção deles irão sofrer de doenças micro e/ou macrovasculares. Para isso, faz-se necessário que essa condição seja devidamente reconhecida e valorizada pelos profissionais de saúde, com a finalidade de se obter os benefícios da intervenção precoce e alterar esse cenário perturbador⁸.

ALTERAÇÕES METABÓLICAS NO PRÉ-DIABETES - FISIOPATOLOGIA

Pré-diabetes é um termo fácil de ser compreendido, indicando que a glicose não está sendo devidamente processada no organismo, mas também que diabetes franco ainda não se estabeleceu. Entretanto, as bases fisiopatológicas da GJA e TGD não são as mesmas. Isto porque os determinantes que elevam os níveis de glicemia de jejum são diferentes daqueles que elevam a glicemia 2h no TOTG, ou seja, são condições heterogêneas com relação a mecanismos etiopatogênicos e refletem distúrbios patológicos distintos na homeostase da glicose quando apresentados de forma isolada^{8,9}.

Pré-diabetes está relacionado à obesidade, sedentarismo e à dieta rica em gorduras saturadas e carboidratos com alto índice glicêmico, o que por sua vez desencadeiam o desenvolvimento de resistência insulínica hepática e periférica (nos músculos). Além disso, a falência de células β para compensar essa resistência à insulina é também uma alteração precoce observada nos estados de pré-diabetes^{8,9}.

A resistência a insulina é caracterizada por alterações em diversos pontos da via de sinalização da insulina, com redução na concentração, fosforilação e atividade dos receptores da insulina (tirosinoquinase), da translocação dos transportadores intracelular de glicose (GLUT-4) e também redução da atividade de enzimas intracelulares. Diversos estudos demonstraram que indivíduos com GJA isolada possuem predominantemente resistência a insulina hepática, enquanto aqueles que apresentam TGD isolada mostram resistência a insulina principalmente nos músculos, variando de moderada a severa, com apenas um leve aumento na resistência insulínica hepática^{8,9,10,11,12,13}. O aumento da resistência insulínica nos indivíduos com pre-diabetes é acompanhado por uma diversidade de anormalidades metabólicas tais como obesidade, hipertensão arterial e dislipidemia, todos considerados fatores de risco para doença cardiovascular. Esta constelação clínica é referida como Síndrome Metabólica. Em estudos epidemiológicos, indivíduos com pré-diabetes tem prevalência duas a três vezes maior da Síndrome Metabólica, comparados àqueles com tolerância normal a glicose⁸.

O padrão de secreção pancreática de insulina também difere nos dois grupos. A importância da primeira fase de secreção de insulina é a inibição da produção endógena de glicose hepática no período pós-prandial, contribuindo para a manutenção da glicemia nos primeiros 60 min do TOTG em torno de 150 a 160 mg/dL, enquanto a segunda fase de secreção insulínica é responsável pelo declínio progressivo da glicemia até atingir níveis menores que 140 mg/dL em 120mg/dL. Os pacientes com GJA isolada exibem uma diminuição na primeira fase de secreção de insulina, com aumento da glicemia maior que os indivíduos normais aos 30 e 60 min. Já a resposta tardia após a ingestão de glicose no TOTG é normal quando comparada aos pacientes com TGD isolada, que normalmente apresentam alterações tanto na primeira quanto na fase tardia da secreção. Alterações na segunda fase (ou fase tardia) da secreção associada a resistência insulínica muscular que ocorre na TGD isolada fazem com que o declínio da glicemia não ocorra após 60 min, mantendo-se elevada aos 120 min durante o TOTG^{8,9,10,12,13,15}. Embora os mecanismos de falência das células beta sejam pobremente conhecidos, uma redução progressiva da sensibilidade da célula β à glicose tem sido observado a medida que a glicemia pós prandial aumenta^{8,9}.

As incretinas são hormônios intestinais, representados principalmente pelo GLP-1 (peptídeo 1 tipo glucagon) e GIP (polipeptídeo inibitório gástrico). Estes hormônios normalmente agem sobre as células β potencializando a secreção insulínica estimulada pela glicose, além de promover a regeneração das células β e estimular a redução de apoptose. A diminuição dos níveis desses hormônios ou a resistência a eles, observados tanto em indivíduos diabéticos como naqueles com pré-diabetes, poderiam contribuir para a redução da secreção insulínica no período pós-prandial^{9,13,14}. Esta constatação levou ao desenvolvimento de terapias baseadas em incretinas para diabetes tipo¹⁴.

DIAGNÓSTICO

Como mencionado anteriormente, o diagnóstico de pré-diabetes pode ser feito através da glicemia de jejum ou a partir do TOTG. Este teste é um método laboratorial, cujo fundamento se baseia em avaliar a capacidade pancreática de liberação de insulina mediante sobrecarga de glicose. Para realizar o teste o paciente deverá respeitar um jejum de no mínimo oito horas, quando realizará sua glicemia de jejum e duas horas após ingerir uma solução contendo 75g de glicose anidra. Os critérios diagnósticos adotados pela SBD (Sociedade Brasileira de Diabetes) e pela ADA (American Diabetes Association) são descritos na tabela 1^{1,16,17}.

Tabela 1 - Níveis de glicemia de jejum e 2h após sobrecarga com 75g de glicose.

Condição clínica	Glicemia de jejum	Glicemia 2h após sobrecarga
normal	<100mg/dL	<140mg/dL
TGD	<100mg/dL	140-199mg/dL
GJA	100-125mg/dL	<140mg/dL
TGD + GJA	100-125mg/dL	140-199mg/dL
Diabetes	≥125mg/dL	≥200mg/dL

De acordo com os novos padrões da ADA para a prática clínica em diabetes, muito recentemente publicados¹⁷, o teste de hemoglobina glicada (A1C) está agora indicado como um dos parâmetros para o diagnóstico do diabetes e de pré-diabetes. O diagnóstico de diabetes pode ser feito quando o nível de A1C for superior a 6,5%. Valores entre 5,7% e 6,4% são agora indicativos diagnósticos para pré-diabetes.

A ADA recomenda rastreamento do pré-diabetes em¹⁷:

1) Indivíduos adultos assintomáticos: em qualquer idade, desde que apresentem sobrepeso ou obesidade, além de um ou mais fatores adicionais de risco para o diabetes (tabela 2).

Tabela 2 - Fatores de risco para diabetes tipo 2. Adaptado da ADA.

Idade \geq 45 anos.
Excesso de peso.
História familiar de diabetes.
Sedentarismo.
Etnia (ex.nipo-brasileiros).
Portadores de TGD ou GJA.
História de diabetes gestacional ou macrosomia.
Hipertensão arterial (\geq 140/90 mmHg)
HDL-colesterol \leq 35mg/dL e/ou triglicérides \geq 250mg/dL.
Síndrome dos ovários policísticos.
História de doença vascular.

2) Indivíduos sem fatores de risco: somente após os 45 anos de idade.

3) Mulheres que apresentarem diabetes gestacional: testes de rastreio para diabetes devem ser realizados entre seis a 12 semanas após o parto.

TRATAMENTO

Certamente, o tratamento do pré-diabetes deverá se basear na adoção de medidas realmente efetivas para a prevenção do diabetes tipo 2^{1,7,18}. Sedimentados em grandes estudos clínicos randomizados controlados, as intervenções no estilo de vida e os vários tipos de farmacoterapia parecem essenciais dentro desse contexto, tendo sido demonstrado com sucesso seus reais benefícios em contribuir para o cenário de prevenção do desenvolvimento do *diabetes mellitus*^{18,19}.

O estudo *Diabetes Prevention Program* (DPP) foi realizado para demonstrar se modificações no estilo de vida (MEV) e/ou o uso da metformina estariam associados a prevenção do diabetes. Após seguimento médio de três anos observou-se que a incidência de diabetes foi 58% menor no grupo modificação do estilo de vida e 31% menor no grupo metformina, quando comparados ao placebo e 39% menor no grupo MEV em relação à metformina^{20,21,22}.

O *Finnish DPS* (Finnish Diabetes Prevention Study) foi um outro estudo realizado em cinco centros finlandeses, que após cinco anos de seguimento demonstrou que com a modificação do padrão alimentar e incorporação de no mínimo quatro horas de atividade física por semana, houve uma redução de 58% do risco de diabetes. É interessante observar que nesta mesma população o efeito na redução do risco se manteve após quatro anos do término do estudo, com redução de 35% de novos casos de diabetes tipo 2 nos indivíduos com TGD²³.

O estudo *STOP-NIDDM* (Study TO Prevent Non-Insulin-Dependent *Diabetes Mellitus*) incluiu indivíduos com alto risco de desenvolver diabetes tipo 2 para tratamento com acarbose 300 mg/dia ou placebo. Após seguimento aproximado de três anos, o uso da acarbose relacionou-se a uma redução de 25% do risco relativo para o desenvolvimento do diabetes²⁴.

O estudo de maior seguimento até a presente data foi o *Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study*. Os participantes submetidos a MEV mostraram redução de 43% na incidência de diabetes no período de 20 anos²⁵.

No estudo *DREAM* (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication), rosiglitazona reduziu em 60% a incidência de diabetes e morte em três anos de observação²⁶. O mais recentemente reportado foi o estudo *ACT NOW* (ACTos NOW for the prevention of diabetes) que demonstrou uma remarcada redução de 81% na conversão do pré-diabetes para diabetes tipo 2, num período de dois anos e seis meses, com a pioglitazona comparada com placebo²⁷. Porém, o risco aumentado de ganho de peso, insuficiência cardíaca congestiva e custo associados com o uso das glitazonas devem ser pesados contra seus potenciais benefícios no tratamento do pré-diabetes^{13,19}.

Um recente estudo avaliou a regressão do pré-diabetes para tolerância normal à glicose, utilizando dados do DPP, concluindo que a restauração da secreção de insulina tem papel chave na reversão desse quadro, além das mudanças no estilo de vida²⁸. Tem sido

demonstrado experimentalmente que os análogos do GLP-1 podem estimular a neogênese e proliferação de células produtoras de insulina em animais, daí uma possível indicação no futuro para o tratamento do pré-diabetes^{13,28}.

Os resultados destes estudos são consistentes e encorajadores no sentido de se investir pelo menos em populações de risco mais elevado por meio de programas de estilo de vida saudável, potencialmente capazes de reduzir de modo substancial os riscos de progressão do pré-diabetes ao DM. No entanto, acompanhamento mais prolongado de indivíduos submetidos a estes programas analisando desfechos como doença cardiovascular, e mesmo mortalidade, é necessário para definitivamente comprovar seus benefícios. Da mesma forma, os resultados da avaliação dos períodos de interrupção dos estudos nos ajudarão a determinar se as melhoras observadas ocorriam apenas no período da intervenção²⁹.

Apesar de alguns aspectos na conduta do pré-diabetes permanecerem controversos, tais como o papel da terapia farmacológica e quando introduzir o tratamento, as recomendações pouco diferem na literatura. A ADA recomenda basicamente modificações no estilo de vida através de plano alimentar com o objetivo de perda de cinco a 10% do peso corporal associado a um programa de atividade física de pelo menos 150 minutos/semana de atividade moderada como, por exemplo, caminhar. O uso da metformina, que foi apoiada pela sua segurança relativa e custo-efetividade, estaria recomendada naqueles indivíduos com alto risco de progressão para diabetes, cujas intervenções no estilo de vida falharam ou não foram suficientemente potentes ou possíveis. O acompanhamento deverá ser anual naqueles pacientes submetidos a mudança de estilo de vida e a cada seis meses naqueles em tratamento com metformina^{1,17}.

■ CONSIDERAÇÕES FINAIS

Obviamente existe a necessidade de esclarecer conceitos erroneamente estabelecidos que consideram o pré-diabetes uma condição pouco importante, não se esquecendo que comprovadamente ela está associada com doença coronariana e não é dispendioso diagnosticá-la nem tão pouco tratá-la no intuito de prevenir o diabetes. Parece óbvio que a prevenção do diabetes é uma opção preferível, comparando com a possibilidade de um tratamento complexo por toda a vida, além do aparecimento de complicações crônicas graves e debilitantes, trazidos pelo diabetes estabelecido. Portanto, torna-se criticamente importante a conscientização por parte das autoridades de saúde a respeito do reconhecimento dos estados de pré-diabetes, justificando amplamente a implementação de programas de educação, com estratégias para disseminar o conceito e a importância de seu tratamento. Já com relação a intervenção farmacológica, uma análise cuidadosa parece interessante, principalmente quando se leva em conta que o pré-diabetes, da mesma forma que o diabetes, está sendo considerado epidemia mundial. Portanto, avaliando questões éticas, financeiras e práticas, será que devemos tratar todos os indivíduos considerados pré-diabéticos com terapia farmacológica a longo prazo? De qualquer maneira, sabemos que o reconhecimento dessa condição nos fará, no mínimo, induzir esses pacientes a mudanças no estilo de vida através de dieta saudável e combate ao sedentarismo, pois trazem benefícios que vão além da prevenção do diabetes. Essas intervenções, conforme evidenciado nos estudos citados, ainda são consideradas as medidas de melhor segurança e custo-efetividade para prevenir o diabetes tipo 2. Apesar do conhecimento dessas evidências, o grande obstáculo continua sendo sua aplicação na prática clínica diária. Todos concordamos que torna-se impossível para os profissionais de saúde competir com uma sociedade industrializada e mecanizada, que favorece o sedentarismo e o consumo de alimentos com alto teor calórico e de gorduras saturadas, implicados diretamente no desenvolvimento do diabetes e da doença aterosclerótica. Apesar de todas as dificuldades e limitações, algumas estratégias educativas, sociais, comportamentais e políticas estão sendo adotadas, no sentido de conscientizar a população sobre a importância da prevenção^{28,29}. Afinal, prevenir diabetes é a única alternativa para minimizar essa enorme epidemia atual e futura e suas complicações. Esse é o momento.

■ REFERÊNCIAS

1. American Diabetes Association 2008. Position Statement: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31: 55-60.
2. International Diabetes Federation IGT/IFG Consensus Statement. Report of an Expert Consensus Workshop. *Diabet Med* 2002;19:708-23.
3. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;78:305-312.
4. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2007;30:753-759.

5. 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.
6. Eddy DM, Schlessinger L, Kahn R. Clinical outcomes and cost-effectiveness of strategies for managing people at high risk for diabetes. *Ann Intern Med* 2005;143:251-264.
7. Alberth KGM et al. IDF Consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabet Med*. 2007; 24: 451-63.
8. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Pathophysiology of Prediabetes. *Current Diabetes Reports* 2009; 9:193-199.
9. Faerch K, Borch-Johnsen K, Holst JJ, Vaag A. Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes? *Diabetologia* 2009;52:1714 -1723.
10. Cali AM, Bonadonna RC, Trombetta M, et al.: Metabolic abnormalities underlying the different prediabetic phenotypes in obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1767-1773.
11. Festa A, D'Agostino R Jr, Hanley AJ, et al.: Differences in insulin resistance in nondiabetic subjects with isolated impaired glucose tolerance or isolated impaired fasting glucose. *Diabetes* 2004; 53:1549-1555.
12. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA: Contribution of beta cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 2006; 29:1130-1139.
13. Fonseca RMC, Fonseca LC. Pré-diabetes. *Rev. Bras. Med.* 2008; 65(12):85-93.
14. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:2929-2940.
15. van Haefen TW, Pimenta W, Mitrakou A, et al.: Disturbances in beta-cell function in impaired fasting glycemia. *Diabetes* 2002; 51(Suppl 1):S265-S270.
16. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. Available from: <http://www.nutritotal.com.br/diretrizes/files/166-DiretrizesDiabetes2008.pdf>. Accessed december 15, 2009.
17. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2010. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl 1):S11-S61, 2010.
18. Aroda VR, Ratner R. Approach to the patient with prediabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(9):3259-65.
19. Geloneze B. Pré-diabetes: Tratar ou não tratar? *Magazine Cardiometabolismo* 2007; N1:12-13.
20. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA et al: Diabetes Prevention Program Research Group 2002 Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
21. Herman WH, Hoerger TJ, Brandle M, Hicks K, Sorensen S, Zhang P et al: Diabetes Prevention Program Research Group. The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. *Ann Intern Med* 2005; 142:323-332.
22. Ratner R, Goldberg R, Haffner S, Marcovina S, Orchard T, Fowler S et al: Diabetes Prevention Program Research Group. Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2005; 28:888-894.
23. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K et al: Finnish Diabetes Prevention Study Group. 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.
24. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. STOPNIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-2077.
25. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q et al: 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.
26. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N et al: DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096-1105.
27. DeFronzo RA, Banerji MA, Bray G, Buchanan T, Clement S, Henry R et al: ACTosNOW for the Prevention of Diabetes (ACTNOW) Study. *BMC Endocr Disord*. 2009;9:17.
28. Perreault L, Kahn SE, Christophi CA, Knowler WC, Hamman RF. Regression From Pre-Diabetes to Normal Glucose Regulation in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2009;32(9):1583-1588.