



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# Pré-Diabetes e o risco de Acidente Vascular Cerebral

**Patrícia Alexandra Teixeira Pinto**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Manuel Carlos Loureiro de Lemos

**Covilhã, Maio de 2013**



# Dedicatória

Aos meus pais, por acreditarem em mim.

Aos meus avós, por tudo o que fizeram por mim.

E ao Emanuel Bastos, pela paciência.

# Agradecimentos

Agradeço ao Prof. Doutor Manuel Lemos pela orientação, pela sua disponibilidade e pela sua ajuda neste projeto.

Agradeço ao Prof. Doutor Miguel Castelo Branco, coordenador do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, pelo seu empenho na nossa formação de qualidade, pelo seu apoio e profissionalismo.

À Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior agradeço a minha formação.

Agradeço a todos os tutores, professores, técnicos, funcionários e colegas que contribuíram para a minha formação e para o meu desenvolvimento tanto técnico e profissional, como também para o meu crescimento pessoal e social.

Agradeço ainda a todos os meus amigos e família que sempre me apoiaram nos melhores e piores momentos deste meu percurso académico.

# Resumo

Introdução: A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença metabólica com múltipla etiologia caracterizada por um estado de hiperglicémia crónica com distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas que resultam em defeitos na secreção de insulina, na sua ação, ou na combinação entre ambos.

Pré-diabetes define-se como uma elevação da glicose plasmática acima do valor normal mas inferior à DM clínica. Assim, pode ser definida como uma alteração da tolerância à glicose (ATG) ou como uma alteração da glicémia em jejum (AGJ).

Devido ao aumento da incidência da hiperglicémia e pré-diabetes e da gravidade dos casos de Acidente Vascular Cerebral (AVC) em doentes diabéticos, esta monografia pretende analisar a relação entre a pré-diabetes e a ocorrência de AVC.

Metodologia: Revisão de literatura científica identificando os estudos epidemiológicos relativos ao tema, artigos de investigação e meta-análises em língua inglesa identificados na PubMed e outras áreas de pesquisa.

Resultados: A maioria dos artigos analisados estabelece uma relação estatisticamente significativa entre pré-diabetes e o risco de AVC ou Doença Cardiovascular (DCV). No entanto, esta relação fica atenuada quando se ajusta para os restantes fatores de risco cardiovasculares e síndrome metabólica.

Discussão/Conclusão: Apesar de várias limitações dos estudos publicados nesta área, os dados disponíveis sugerem que a pré-diabetes pode estar associada a um aumento do risco de AVC. Este aumento do risco pode dever-se a processos de aterosclerose promovidos por estados de hiperglicémia prolongada, e ao facto da hiperglicémia estar muitas vezes associada a outros fatores de risco cardiovasculares que constituem a síndrome metabólica.

## Palavras-chave

Pré-diabetes, hiperglicémia, acidente vascular cerebral (AVC).

# Abstract

Introduction: Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disease with multiple etiologies characterized by a state of chronic hyperglycemia with disturbances in the metabolism of carbohydrates, lipids and proteins that result in defects in insulin secretion, in its action, or a combination of both.

Pre-diabetes is defined as an elevation of plasma glucose higher than normal, but lower than clinical DM. Thus, it can be defined as an impaired glucose tolerance (IGT) or impaired fasting glucose (IFG).

Due to the increased incidence of hyperglycemia and pre-diabetes and the severity of cases of stroke in diabetic patients, this monograph aims to analyse the evidence for a link between cases of pre-diabetes and the occurrence of stroke.

Methodology: Literature review identifying epidemiological studies on the topic, research articles and meta-analyses in the English language identified in PubMed and other sources.

Results: Most of the articles analyzed establish a statistically significant relationship between pre-diabetes and risk of stroke or cardiovascular disease. However, this relationship is attenuated when the studies are adjusted for other cardiovascular risk factors and metabolic syndrome.

Discussion/Conclusion: Although there are several limitations in published studies in this field, the data suggests that pre-diabetes may be associated with a higher risk of stroke. This increased risk may be due to atherosclerosis processes promoted by prolonged hyperglycemia, and to the fact that hyperglycemia is often associated with other cardiovascular risk factors that constitute the metabolic syndrome.

## Keywords

Pre-diabetes, hyperglycemia, stroke.

# Índice

DEDICATÓRIA .....	III
AGRADECIMENTOS .....	IV
RESUMO .....	V
ABSTRACT .....	VI
ÍNDICE .....	VII
LISTA DE FIGURAS .....	VIII
LISTA DE TABELAS .....	IX
LISTA DE ACRÓNIMOS .....	X
1 - INTRODUÇÃO .....	1
2 - MATERIAIS E MÉTODOS .....	6
3 - RESULTADOS .....	7
4 - DISCUSSÃO .....	22
5 - CONCLUSÃO .....	29
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	31
ANEXO .....	35

# Lista de Figuras

<b>Figura 1</b> - Análise estatística de AGJ 100 - 125 mg/dL e o risco de AVC. ....	13
<b>Figura 2</b> - Análise estatística de AGJ 110 - 125 mg/dL e o risco de AVC .....	13
<b>Figura 3</b> - Análise estatística de ATG ou associação entre ATG e AGJ e o risco de AVC.....	14
<b>Figura 4</b> - Prevalência de Síndrome Metabólica em diferentes categorias de Pré-Diabetes numa População Europeia. ....	23

# Lista de Tabelas

<b>Tabela 1</b> - Critérios usados para a classificação dos níveis glicêmicos de acordo com a OMS e a ADA, segundo as recomendações de 2013 .....	2
<b>Tabela 2</b> - Fatores de risco modificáveis para o AVC .....	4
<b>Tabela 3</b> - Características dos estudos incluídos na meta-análise de Lee <i>et al</i> .....	15
<b>Tabela 4</b> - Análise de subgrupos da meta-análise de Lee <i>et al</i> .....	18

## Lista de Acrónimos

AAS	Ácido acetilsalicílico
ADA	American Diabetes Association
AGJ	Alteração glicémia em jejum
AIT	Acidente Isquémico Transitório
ATG	Alteração Tolerância à Glicose
AVC	Acidente Vascular Cerebral
C2	Acetilcarnitina
CV	Cardiovascular
DAC	Doença Arterial Coronária
DCV	Doenças cardiovasculares
DECODE	Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DREAM	Diabetes Reduction Assessment With Ramipril and Rosiglitazone Medication
DVP	Doença Vascular Periférica
ECG	Electrocardiograma
EM	Enfarte do miocárdio
EUA	Estados Unidos América
FA	Fibrilhação auricular
GPJ	Glicémia Plasmática em Jejum
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HTA	Hipertensão Arterial
IC	Intervalo de Confiança
IECA	Inibidores da Enzima conversora da angiotensina
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LPC	Lisofosfatidilcolina
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCS	Prega Cutânea Subescapular
PCT	Prega Cutânea Tricipital
PTGO	Valor de glicémia plasmática após 2 horas de Prova de Tolerância à Glicose Oral
RR	Risco Relativo
TA	Tensão Arterial
TAD	Tensão Arterial Diastólica
TAM	Tensão Arterial Média
TAS	Tensão Arterial Sistólica

# 1 - Introdução

A Diabetes Mellitus (DM) é a epidemia do século XXI. Como tal, muitos estudos têm sido feitos de modo a diminuir a sua incidência, a sua prevalência, mortalidade e morbilidade. As ações ao nível da saúde pública relativamente à DM incidem principalmente na sua prevenção e na prevenção dos estados de hiperglicémia e pré-diabetes. [1]

A Diabetes Mellitus é uma doença metabólica com múltipla etiologia caracterizada por um estado de hiperglicémia crónica com distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas que resultam em defeitos na secreção de insulina, na sua ação, ou na combinação entre ambos. [2] Existem vários tipos de DM; entre eles o tipo 1 e o tipo 2. A DM tipo 1 deve-se a uma ausência praticamente total de produção de insulina pelo pâncreas endógeno em consequência de uma reação autoimune que promove a destruição das células  $\beta$  pancreáticas; este tipo de DM habitualmente ocorre em pessoas jovens. A DM tipo 2 caracteriza-se pelos níveis aumentados de glicémia que resultam de uma combinação entre uma predisposição genética, dieta pouco saudável, sedentarismo e aumento de peso com distribuição central que culmina com o aumento da sua resistência ao nível dos tecidos e com a diminuição progressiva da secreção de insulina. Este tipo de DM corresponde a 90% do número total de diabéticos e geralmente desenvolve-se depois da meia-idade, com prevalência semelhante em ambos os sexos. [2, 3]

Analiticamente, DM define-se por Glicémia Plasmática em Jejum (GPJ) superior ou igual a 126 mg/dL ou 2h após uma PTGO com um valor de glicémia superior ou igual a 200 mg/dL segundo os critérios da OMS e da ADA. [2, 4] Um valor de glicémia casual superior ou igual a 200 mg/dL também estabelece o diagnóstico de DM, se for acompanhada de sintomas clássicos de hiperglicémia. [4] Sem a presença de hiperglicémia inequívoca, para se definir o diagnóstico de DM tem de se confirmar o resultado alterado com a realização de uma nova medição da glicémia, preferivelmente num dia diferente. Estes critérios de diagnóstico mantêm-se nas recomendações clinico-práticas editadas em Janeiro do corrente ano pela ADA. [1]

Em janeiro de 2011, a OMS recomendou que a HbA1c poderia ser utilizada como uma alternativa às medições de glicémia atuais para o diagnóstico de DM entre adultos não grávidos. Assim valores de HbA1c superiores ou iguais a 6,5% seriam indicadores de DM; porém um valor normal de HbA1c não pode ser usado para excluir DM. [1, 2, 4, 5] (Tabela 1)

A pré-diabetes é uma situação clínica cujo conceito é relativamente atual e bastante discutido entre as entidades de saúde, compreendendo uma percentagem significativa da população. [6] Em Portugal, segundo o Relatório anual do Observatório Nacional da Diabetes

de 2012, a pré-diabetes atinge 26,5% da população portuguesa com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos; sendo que 10,0% apresentavam alteração da glicémia em jejum (AGJ), 13,8% apresentavam uma alteração de tolerância à glicose (ATG), e 2,6% apresentavam uma combinação de AGJ e ATG. [7] Pré-diabetes define-se como uma elevação da glicose plasmática acima do valor normal mas inferior ao DM clínico. [8, 9] Assim, pode ser definida como uma alteração da tolerância à glicose (ATG), alteração de glicémia em jejum (AGJ) ou ambos. [1,3,4, 6, 8, 9, 10]

Em 1997 a American Diabetes Association (ADA) definiu AGJ como uma concentração plasmática de glicose de 110 a 125 mg/dL. [3, 4, 6, 9] Porém, em 2003 a ADA atualizou o valor de AGJ para uma concentração plasmática de glicose de 100 a 125 mg/dL, que se mantém atualmente nas normas de 2013. [1, 6] A ADA define tolerância à glicose diminuída (ATG) como um valor de glicose plasmática, duas horas depois de ser realizada a prova de tolerância à glicose oral, entre 140 e 199 mg/dL. [1, 3, 4, 6, 9,] Atualmente, a ADA também usa o valor de HbA1c entre 5,7% e 6,4% para definir pré-diabetes. [1, 4, 8, 9,] (Tabela 1)

A Organização Mundial de Saúde (OMS) desde 1980 que renega o conceito de pré-diabetes para não causar alarmismos desnecessários na população, preferindo usar, desde 2008, o termo de “hiperglicémia intermédia” para denominar as situações de ATG e AGJ. [8]

Segundo Wang-Satter e seus colaboradores [10], existem também três bio-marcadores específicos de pré-diabetes, nomeadamente a glicina, lisofosfatidilcolina (LPC) (18:2) e acetilcarnitina (C2), que podem ajudar no futuro a diagnosticar esta situação clínica na população. [10]

**Tabela 1** - Critérios usados para a classificação dos níveis glicémicos de acordo com a OMS e a ADA, segundo as recomendações de 2013 (os valores expressos são relativos ao valor de glicose plasmática venosa) [1]

<i>Categoria Glicometabólica</i>	<i>Fonte</i>	<i>Critério de Classificação (mg/dL)</i>
<i>Regulação normal da glicose</i>	OMS	GPJ < 110 + 2h após PTGO < 140
	ADA (2013)	GPJ < 100 2h após PTGO < 140
AGJ	OMS	GPJ ≥ 110 e < 126 + 2h PTGO < 140
	ADA (2013)	GPJ ≥ 100 e ≤ 125

ATG	OMS	GPJ < 126 + 2 h PTGO ≥ 140 e < 200
	ADA (2013)	GPJ < 126 + 2 h PTGO ≥ 140 e < 200
IGH ( <i>Impaired glucose homeostasis</i> )	OMS	AGJ ou ATG
DM ( <i>Diabetes Mellitus</i> )*	OMS	GPJ ≥ 126 ou 2h PTGO ≥ 200 ou HbA1c ≥ 6,5% ou Glicémia ao acaso > 200 + sintomas
	ADA (2013)	GPJ ≥ 126 ou 2h PTGO ≥ 200 ou HbA1c ≥ 6,5% ou Glicémia ao acaso > 200 + sintomas
<p>*Para diagnóstico de DM é necessário dois valores de glicémia alterados, não consecutivos, preferencialmente em dois dias diferentes; ou um valor inequívoco de glicémia alterado mais sinais e sintomas característicos associados. 2h PTGO: Glicose 2 horas após prova de tolerância à glicose oral; ADA: American Diabetes Association; AGJ: Alteração glicémia em jejum; ATG: alteração tolerância à glicose; GPJ: Glicémia plasmática em jejum; HbA1c: Hemoglobina Glicada; OMS: Organização Mundial de Saúde.</p>		

Acidente Vascular Cerebral (AVC) define-se como um início súbito de um déficit neurológico, que persiste pelo menos uma hora, atribuível a uma causa vascular focal. Existem essencialmente dois tipos de AVC: o isquêmico que corresponde a cerca de 85% do total dos casos, e o hemorrágico que é responsável pelos restantes 15% dos casos. [11, 12]

O AVC é a segunda causa de incapacidade nos países desenvolvidos e é a segunda causa de morte em todo o mundo. Em 2005, 16 milhões de pessoas sofreram o seu primeiro AVC e 5,7 milhões de pessoas faleceram devido aos seus efeitos. [3]

O risco relativo de AVC está aumentado em pessoas diabéticas, pelo fator de 2,5 a 4,1 para os homens e 3,6 a 5,8 para as mulheres. Mesmo após a correção de outros fatores de risco para o AVC, o risco continua a ser 2 vezes superior nas pessoas que padecem de DM. [2, 13] Assumindo uma prevalência mundial de DM de 10%, 12% do risco da ocorrência de AVC pode-se atribuir à DM (significando que um em cada oito ou nove casos de AVC se deve à DM). [3] Porém, a relação entre a hiperglicémia *per se*, ou pré-diabetes, e o Acidente Vascular Cerebral ainda não se encontra bem estabelecida. [2]

Sendo uma doença com alto nível de morbidade e mortalidade, muitos foram os estudos realizados para esclarecer os fatores de risco de AVC. Dentro destes fatores de risco encontram-se os não modificáveis e os modificáveis. Nos fatores de risco não modificáveis encontramos a idade, na qual quanto maior for a idade de um indivíduo, maior o risco de

AVC; o sexo masculino, sendo esta diferença só verificada até aos 75 anos; relativamente à etnia, os Afroamericanos e os de ascendência hispânica/latina possuem um risco mais elevado de AVC, por razões que ainda são desconhecidas. São vários fatores de risco modificáveis que se encontram bem documentados na evidência, nomeadamente a hipertensão arterial (HTA); as doenças cardíacas, particularmente a fibrilação auricular; a DM; os hábitos tabágicos; a dislipidémia e a estenose carotídea assintomática; cujos valores de risco relativo para AVC e sua prevalência se encontram mencionados na Tabela 2. [14] Existem ainda outros fatores de risco potencialmente modificáveis para o AVC que incluem a obesidade, nível de atividade física, consumos etílicos elevados, abuso de drogas, hipercoagulabilidade, resistência à insulina, estados inflamatórios, terapia de reposição hormonal e uso de contraceptivos orais. [13, 14, 15]

Muitos destes fatores de risco cardiovasculares estão associados a complicações vasculares da DM. As complicações vasculares dos estados de hiperglicémia prolongada, que caracterizam a DM, dividem-se em compromissos microvasculares e macrovasculares. Os compromissos microvasculares da DM são a retinopatia, a neuropatia periférica e a nefropatia diabética; que se desenvolvem mais frequentemente em pacientes com DM1 antes da meia-idade, enquanto nos indivíduos com DM2 este tipo de complicações surge relacionada com os valores elevados de hiperglicémia. Os compromissos macrovasculares do DM baseiam-se principalmente em processos de aterosclerose, que se desenvolvem mais tardiamente na vida dos indivíduos com DM1, enquanto nos indivíduos com DM2, esta complicação pode ocorrer ainda em estados pré-diabéticos. [3, 16, 17]

**Tabela 2** - Fatores de risco modificáveis para o AVC. [14]

Fator de Risco	Risco Relativo	Prevalência (%)
Hipertensão	1,0 - 4,0	20 - 60
Doença Cardíaca	2,0 - 4,0	10 - 20
Fibrilação auricular	2,6 - 4,0	0,5 - 8,8
Diabetes Mellitus	1,8 - 6,0	20
Hábitos Tabágicos	1,8	25
Dislipidémia	1,8 - 2,5	25 - 40
Estenose carotídea assintomática	2,0	2 - 8

São estes compromissos macrovasculares que irão influenciar a ocorrência de acidentes vasculares cerebrais. [3, 17] Os processos de aterosclerose são um dos fatores de risco determinantes do AVC. A DM causa estes processos ateroscleróticos tanto no coração como nos grandes vasos, principalmente nos que são responsáveis pela irrigação cerebral; estando estes processos ateroscleróticos associados com diferentes subtipos de AVC isquémicos, incluindo os lacunares, os oclusivos dos grandes vasos e os tromboembólicos. [3, 13] Estudos realizados em autópsias demonstram que a aterosclerose intracraniana é frequente em casos

de AVC fatais e que a DM está significativamente associada à presença de placas e estenoses ao nível das artérias cerebrais. Estas placas de aterosclerose, nos doentes diabéticos, têm um componente inflamatório mais evidente comparativamente aos indivíduos não diabéticos. [13]

A fibrilação auricular é uma das grandes responsáveis pela libertação de trombos e pelos fenómenos tromboembólicos que resultam em AVC, estando esta aumentada em cerca de 40% nas pessoas com DM. [3, 13] Outro fator também importante para os fenómenos tromboembólicos é a HTA, encontrando-se esta presente em muitos doentes diabéticos, o que aumenta o risco de AVC nesta população; tanto individualmente como de modo sinérgico. [13, 14]

Muitos destes fatores de risco estão também presentes, embora em menor grau, nos doentes pré-diabéticos, o que poderá influenciar o risco de AVC nestes doentes.

O objetivo desta monografia foi determinar se existe uma relação direta entre os estados glicémicos pré-diabéticos e a ocorrência de acidentes vasculares cerebrais; para que, se tal relação existir, se poder intervir mais precocemente, evitando a sua ocorrência, recorrência, mortalidade e morbilidade.

## 2 - Materiais e Métodos

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica através do motor de busca da PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) visando como termos de pesquisa “prediabetes”, “hyperglycaemia”, “dysglycemia” e “stroke”. As publicações foram selecionadas de acordo com a relevância do seu conteúdo. Foi feita restrição de idioma para a língua inglesa. Não houve restrição de datas das publicações, tendo sido dada porém, preferência aos artigos mais recentes.

A pesquisa foi completada por consulta de documentos de entidades científicas, como por exemplo da ADA (<http://www.diabetes.org/>), da National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<http://www.nice.org.uk/>) e da OMS (<http://www.who.int/en/>); assim como, por consulta de livros da área abrangida por esta tese.

### 3 - Resultados

No decurso da pesquisa bibliográfica, um grande número de artigos foram consultados; porém poucos eram os que relacionavam diretamente pré-diabetes e a ocorrência de um acidente vascular cerebral.

Para efeitos de apresentação de resultados nesta monografia serão analisados 15 artigos originais [18-32], e 4 artigos de meta-análise/revisão [6, 17, 33, 34].

No artigo de Doi et al [18], os autores analisaram a relação entre o estado de tolerância à glicose e o desenvolvimento do AVC e doença coronária numa população japonesa (estudo de Hisayama). Neste estudo entraram 2421 japoneses com idades compreendidas entre 40 e 79 anos que foram submetidos à prova de tolerância à glicose oral, sendo seguidos durante 14 anos. Nesse estudo verificou-se que os valores de GPJ e valores de glicémia 2h após PTGO, TAS e TAD, e presença de DM, HTA, hábitos tabágicos, consumo etílico e prática de exercício eram mais frequentes em homens; enquanto as mulheres tinham concentrações mais elevadas de colesterol total e HDL. Após análise estatística, concluíram que a incidência de AVC e doença coronária não variava com os valores de GPJ <100 mg/dL e com os valores de AGJ entre 100 e 110 mg/dL, em ambos os sexos. No entanto, em mulheres o risco relativo de AVC isquémico era significativamente maior com valores de AGJ entre 100 e 110 mg/dL, comparativamente a valores de GPJ <100 mg/dL; porém esta associação foi atenuada quando ajustada para outros fatores de risco cardiovasculares. Por outro lado, valores de GPJ  $\geq$  126 mg/dL aumentavam significativamente o risco de AVC em ambos os sexos (RR: 2,15; IC 95% de 1,07 a 4,31; P= 0,03 em homens; RR: 2,10; IC entre 1,02 a 4,35; P= 0,045 em mulheres). Neste estudo, verificaram que valores de ATG pré-diabéticos não aumentavam o risco de AVC isquémico e DCV. A DM, porém, foi considerada um fator de risco significativo para AVC isquémico em ambos os sexos, mantendo-se esta relação robusta após ajuste para outros fatores de risco CV que possam agir como elementos de viés (RR: 2,54; IC de 1,40 a 4,63; P=0,002 em homens; RR: 2,02; IC de 1,07 a 3,81; P=0,03 em mulheres). [18]

No estudo de Hyvärinen et al [19] foram analisados 18 360 indivíduos com idades entre 25 e 90 anos; com tempo de seguimento que variavam entre 4,9 a 36,8 anos. Foram verificados 998 (5,4%) AVC, sendo que 757 (4,1%) eram isquémicos, 196 (1,1%) eram hemorrágicos e 45 (0,2%) eram de etiologia indefinida. Identificaram-se 1254 diabéticos, dos quais 368 (29%) apresentavam valores alterados de GPJ, 536 (43%) apresentavam apenas alteração do valor de glicémia 2 horas após PTGO e 350 (28%) inseriam-se em ambos os critérios para a DM. Hyvärinen et al verificaram um risco aumentado de AVC isquémico e AVC geral para valores alterados de glicémia em jejum (RR:1,12; IC 1,02 a 1,22) e ATG (RR:1,14; IC 1,05 a 1,24); no entanto, este aumento do risco não se verificou para o AVC hemorrágico. [19]

Iso et al [20] conduziram um estudo com tempo de seguimento de 17 anos, que incorporou 10 582 japoneses (4287 homens e 6295 mulheres) com idades compreendidas entre 40 e os 69 anos que habitavam 5 comunidades no Japão. Todos estes indivíduos não possuíam história de AVC ou DCV no momento do estudo. Passados 178 828 pessoas-ano de seguimento, foram documentados 400 AVC isquémicos não embólicos (219 em homens, 181 em mulheres), 144 AVC hemorrágicos intra-parenquimatosos (69 em homens e 75 em mulheres), 89 AVC hemorrágicos subaracnoideus (30 em homens e 59 em mulheres), 39 AVC embólicos (20 em homens e 19 em mulheres), e 36 de etiologia desconhecida (17 em homens e 19 em mulheres). O risco de AVC não embólico foi cerca de duas vezes superior em pacientes diabéticos do que em pacientes com níveis de glicémia normais. O RR ajustado à idade, comunidade, estado hipertensivo, IMC, PCS, PCT e outros fatores de risco cardiovasculares foi: 1,8 (IC 95% entre 1,0 a 3,2) para homens; e de 2,2 (IC 95% entre 1,2 a 4,0) para mulheres. A associação entre AVC isquémico não embólico e níveis de glicémia alterados foi particularmente forte quando se tratava de indivíduos com HTA e valores de PCS aumentados (RR: 1,9; IC 1,0 a 3,7 para pré-diabetes e RR: 4,9; IC 2,5 a 9,5 para diabetes). [20]

Janszky et al [21] analisaram o estado glicometabólico após um EAM. Este estudo incorporou 1167 indivíduos com idades entre os 45 e os 70 anos com um primeiro episódio de EAM não fatal; estes indivíduos foram seguidos e examinados durante 8 anos para mortalidade e morbidade cardiovascular. Verificaram-se 219 óbitos, 121 dos quais de etiologia cardíaca. Após ajustamento do estudo para potenciais confundidores, Janszky et al verificaram um RR de 1,36 para mortalidade em pacientes com AGJ (IC 95% 0,93 a 1,99; P=0,11); de 2,27 para pacientes com DM recentemente diagnosticado (IC 95% 1,26 a 4,09; P=0,006); de 2,15 para pacientes com DM já conhecida (IC 95% 1,43 a 3,21; P<0,001). [21]

Kaarisalo et al [22] estudaram 1032 pessoas não institucionalizadas com 70 anos (47,9% homens) e o tempo de seguimento foi de 12 anos (média de 9,6 ± 3,3 anos). Cento e sessenta e três pacientes (15,8%) tinham DM enquanto 127 (12,3%) tinham ATG. Durante os 12 anos de tempo de seguimento, o AVC isquémico ocorreu em 119 (11,5%) pacientes; a maioria destes pacientes eram diabéticos, eram hipertensos, tinham história de EAM, angina de peito ou insuficiência cardíaca. No entanto, não se verificou uma relação significativa entre os valores de ATG e a ocorrência de AVC. [22]

Kanaya et al [23] investigaram o efeito de AGJ nos prognósticos das doenças cardiovasculares em mulheres pós-menopausa com doença arterial coronária. Neste estudo foram incluídas 2763 mulheres pós-menopausa com um tempo de seguimento de 6,8 anos. No início do estudo, 734 mulheres (27%) tinham DM, 218 (8%) tinham AGJ entre 110 e 125 mg/dL, 480 mulheres (17%) tinham AGJ entre 100 e 109 mg/dL, e 1331 (48%) possuíam valores de glicémia em jejum < 100 mg/dL. Durante o tempo de seguimento, 583 mulheres tiveram um evento CV, 329 tiveram um AVC ou AIT, e 348 foram hospitalizadas por Insuficiência Cardíaca. As mulheres diabéticas apresentaram um risco de aproximadamente 75% de ocorrência de DCV,

comparativamente às mulheres com glicemia normal. As 218 mulheres com AGJ de 110-125 mg/dL tinham um RR para DCV de 1,37 (95% IC:1,08 a 1,74). As 698 mulheres com AGJ de 100-125 mg/dL não tinham um risco aumentado para a ocorrência de DCV (RR: 1,09; 95% IC: 0,90 a 1,34). As mulheres que possuíam valores de AGJ entre 100 e 109 mg/dL não apresentavam um risco aumentado para DCV (RR: 0,90; 95% IC: 0,73 a 1,12). [23]

No artigo de Kokubo et al [24], que relaciona os valores de tensão arterial e anormalias glicêmicas, na incidência de doenças cardiovasculares em japoneses, foram estudados 5321 japoneses com idades compreendidas entre 30 e 79 anos. O tempo de seguimento deste estudo foi de 11,7 anos (62036 pessoa-ano). Durante este tempo, foram documentados 364 eventos CV (198 AVC e 166 doenças coronárias). O risco relativo para DCV foi de 1,25 (95% IC: 1,00 a 1,58); para doença coronária o RR foi de 1,46 (95% IC: 1,04 a 2,04), e o RR para o AVC foi de 1,11 (95% IC: 0,81 a 1,52); tendo em conta os valores de AGJ. Quando se fez este estudo para pessoas com DM o risco relativo para DCV foi 2,13 (95% IC: 1,50 a 3,03), para doença coronária foi 2,28 (95% IC: 1,34 a 3,88) e para AVC o RR foi 2,08 (95% IC: 1,29 a 3,35). Assim, verificou-se um risco aumentado para DCV e AVC em pessoas com AGJ. [24]

No estudo realizado por Lenzen et al, [25] estudaram-se 4961 pacientes, dos quais 285 foram perdidos durante o seguimento, tendo ficado, então, 4676 indivíduos. Nestes pacientes foram avaliados os níveis de glicemia através de PTGO e/ou AGJ; e foram seguidos durante cerca de 374 dias (variando entre 366 a 397 dias). Em 947 indivíduos foram detetados níveis glicêmicos normais; 1116 apresentavam ATG ou AGJ; e 1877 tinham DM, sendo que 1425 já possuíam um diagnóstico prévio, enquanto 452 foram diagnosticados pela primeira vez durante o estudo. Cerca de 736 pacientes não puderam ser classificados quanto ao estado glicémico pois não lhes foi realizada PTGO ou medição da glicemia em jejum. Após análise estatística, verificou-se que os indivíduos com DM prévio tinham um RR para aumento da mortalidade em 1 ano de 2,4 (95% IC:1,5 a 3,8) e, aqueles que foram diagnosticados durante o estudo com DM tinham um RR de 2,0 (95% IC: 1,1 a 3,6). Os valores de AGJ ou ATG, no entanto, não se mostraram preditivos de um aumento da mortalidade em 1 ano, com RR: 1,1 (95% IC: 0,6 a 1,9). [25]

Liu et al [26] estudaram 30 378 indivíduos que foram seguidos durante 10 anos para avaliar a ocorrência de doença coronária ou AVC. Os riscos relativos foram calculados tendo em conta a presença ou ausência de síndrome metabólica, AGJ e DM. De entre os estudados, 18,2% foram diagnosticados com síndrome metabólica, 21,1% tinham AGJ e, 6,8% tinham DM. A prevalência de síndrome metabólica nos indivíduos que tinham AGJ era de 44,1%; e naqueles que tinham DM era de 18,3%. Após terem ajustado o estudo para outros fatores de risco não metabólicos, o risco relativo para a ocorrência de DCV (AGJ: RR:1,29 com 95% IC: 1,10 a 1,51; DM: RR: 1,66 com 95% IC: 1,33 a 2,09), doença coronária (AGJ: RR:1,42 com 95% IC: 1,06 a 1,89; DM: RR: 1,81 com 95% IC: 1,20 a 2,71) e AVC isquémico (AGJ: RR:1,39 com 95% IC: 1,12 a 1,73; DM: RR: 2,06 com 95% IC: 1,54 a 2,76) em indivíduos com síndrome metabólica era significativamente superior em relação àqueles com níveis de glicemia normais. Os indivíduos

com síndrome metabólica possuíam também, um risco superior de terem AVC, tanto isquêmico como hemorrágico, mesmo com níveis glicêmicos normais. [26]

Oizumi et al [27] estudaram uma população de 2938 indivíduos, dos quais 288 faleceram e 44 mudaram-se durante o tempo de seguimento. Para definirem os valores de ATG usaram o critério de 1998 da OMS (ATG 140-200 mg/dL), sendo que assim, 2189 pacientes tinham valores glicêmicos normais, 320 tinham ATG e 286 tinham DM. Durante os 147 meses de tempo de seguimento, 158 (5,4%) participantes; 94 com glicemia normal, 35 com ATG e 29 com DM; tiveram um AVC. Quer a ATG quer a DM aumentaram significativamente o risco de AVC; sendo que o RR foi de: 1,87 (95% IC: 1,73 a 2,03) para os indivíduos com ATG e; o RR para os doentes diabéticos foi de 3,57 (95% IC: 3,21 a 3,98). Após ajustamento para outros fatores de risco cardiovasculares, a ATG continuou a proporcionar um aumento do risco para o AVC (RR: 1,51; 95% IC: 1,02 a 2,24; P=0.039). Neste estudo, a AGJ não mostrou um aumento do risco relativo para o AVC (RR:1,11; 95% IC: 0,61 a 2,02). [27]

Sung et al [28] estudaram um total de 652 901 homens coreanos com idades compreendidas entre os 30 e os 64 anos que foram seguidos desde 1992 até 2001. Durante o tempo de seguimento médio de 8,8 anos, houve 10 954 episódios de AVC (5357 AVC isquêmicos, 3090 hemorrágicos e 2507 de outra etiologia) e 3766 EAM. O valor de GPJ era de 91 mg/dL e 4,3% dos participantes tinham valores de hiperglicémia compatíveis com o diagnóstico de DM (GPJ  $\geq$ 126 mg/dL) e 12,9% tinham valores compatíveis com AGJ (100-125 mg/dL). Na análise ajustada para a idade, os autores verificaram uma relação linear entre os valores de GPJ e a ocorrência de EAM e AVC; no entanto, ajustando para outros fatores de risco cardiovasculares, esta relação entre os valores de GPJ e AVC isquêmico ficaram marcadamente atenuados, sendo só estatisticamente significativos para valores de GPJ  $\geq$  100 mg/dL (RR: 1,15; 95% IC 1,05 a 1,27). [28]

No estudo realizado por Tanne et al [29] foram estudados 13 999 indivíduos com história de doença coronária. Durante 6 a 8 anos de seguimento, os autores identificaram 1037 casos de AVC isquêmico, sendo que 576 casos foram verificados a nível hospitalar como sendo AVC isquêmicos ou AIT. Neste estudo, os níveis de glicémia em jejum estavam diretamente associados com o aumento da idade, género masculino, IMC, HTA, colesterol total e triglicéridos, e inversamente relacionados com os níveis de HDL. O RR para a ocorrência de doença cerebrovascular isquémica, após ajustamento para potenciais confundidores, foi de 1,47 (95% IC: 1,07 a 2,02) para glicémia em jejum < 80 mg/dL; de 1,22 (95% IC: 0,98 a 1,52) para glicémia em jejum entre 80 e 89 mg/dL; de RR: 1,27 (95% IC: 1,02 a 1,60) para glicémia em jejum entre 100 e 109 mg/dL; de 1,60 (95% IC: 1,26 a 2,03) para glicémia em jejum entre 110 a 125 mg/dL; RR: 1,82 (95% IC: 1,33 a 2,49) para glicémia em jejum entre 126 a 140 mg/dL; e, de 2,82 (95% IC: 2,32 a 3,43) para glicémia em jejum > 140 mg/dL. Assim este estudo sugere que quer a hiperglicémia, quer a hipoglicémia aumenta o risco de AVC isquêmico e AIT. [29]

Vermeer et al [30] estudaram a relação entre ATG e o aumento do risco de AVC em pacientes com AIT ou AVC isquémicos *minor*. No total, os autores analisaram 3127 pacientes com um tempo de seguimento de 2,6 anos. Os níveis de glicémia em jejum variaram entre 47 a 452 mg/dL; havendo 165 indivíduos (5%) com ATG e 284 (9%) com DM. Os pacientes com ATG eram consideravelmente mais velhos (idade média: 67,8 anos) que aqueles com glicémia normal (idade média: 65,6 anos). No entanto, aqueles com baixos valores de glicémia plasmática (<83 mg/dL) eram significativamente mais jovens (idade média: 63,7 anos), mais frequentemente homens (31% mulheres) e a maioria não sofria de HTA. Durante o tempo de seguimento, 272 pacientes (9%) tiveram um AVC e 200 (6%) sofreram um EAM ou morte de origem cardíaca. Dos doentes com ATG, 19 (12%) tiveram um AVC; enquanto 50 (18%) sofreram um AVC no grupo dos diabéticos. O risco relativo de AVC praticamente duplicou em doentes com ATG comparativamente àqueles com valores de glicémia normal (RR: 1,8; 95% IC: 1,1 a 3,0); este risco de AVC em doentes com DM (glicémia  $\geq$  200 mg/dL) quase que triplicou tendo um RR: 2,8 (95% IC: 1,9 a 4,1). Nos doentes com valores de glicémia mais baixos (glicémia <83 mg/dL) verificaram um risco aumentado de AVC em cerca de 50%, com RR: 1,5 (95% IC:1,0 a 2,2) comparativamente aos que possuíam valores de glicémia normais. [30]

Yeboah et al [31], analisaram 6753 indivíduos com idades compreendidas entre os 45 e os 84 anos (idade média 62,2 anos), 52,9% eram mulheres, 38,4% caucasianos, 11,8% chineses, 27,8% afroamericanos e 22% eram de origem latina; durante 7,5 anos de seguimento. De todos os participantes incluídos nesta análise 840 (12,7%) tinham DM tipo 2 e 940 (13,8%) tinham AGJ e os restantes 4973 tinham valores de glicémia normais. Durante o tempo de seguimento, existiram 418 eventos cardiovasculares. A DM tipo 2 foi associada a um risco aumentado da incidência de DCV com um RR: 2,83 (95% IC: 2,25 a 3,56;  $P < 0,0001$ ); mas quando a análise estatística foi ajustada para outros fatores de risco cardiovasculares, o RR passou a ser de 1,87 (95% IC:1,47 a 2,37;  $P < 0,0001$ ). A AGJ foi associada ao aumento da incidência de DM tipo 2 com um RR ajustado de 10,5 (95% IC: 8,4 a 13,1;  $P < 0,001$ ). Por seu lado a AGJ também aumentou o RR de DCV (RR:1,64; 95% IC:1,26 a 2,14;  $P < 0,001$ ); mas após ajustamento para os outros fatores de risco cardiovasculares, esse risco não foi estatisticamente significativo (RR:1,16; 95% IC:0,88 a 1,52;  $P = 0,3$ ). Assim, os valores de AGJ não aumentam o risco relativo de DCV, se não estiverem associados a outros fatores de risco cardiovasculares. [31]

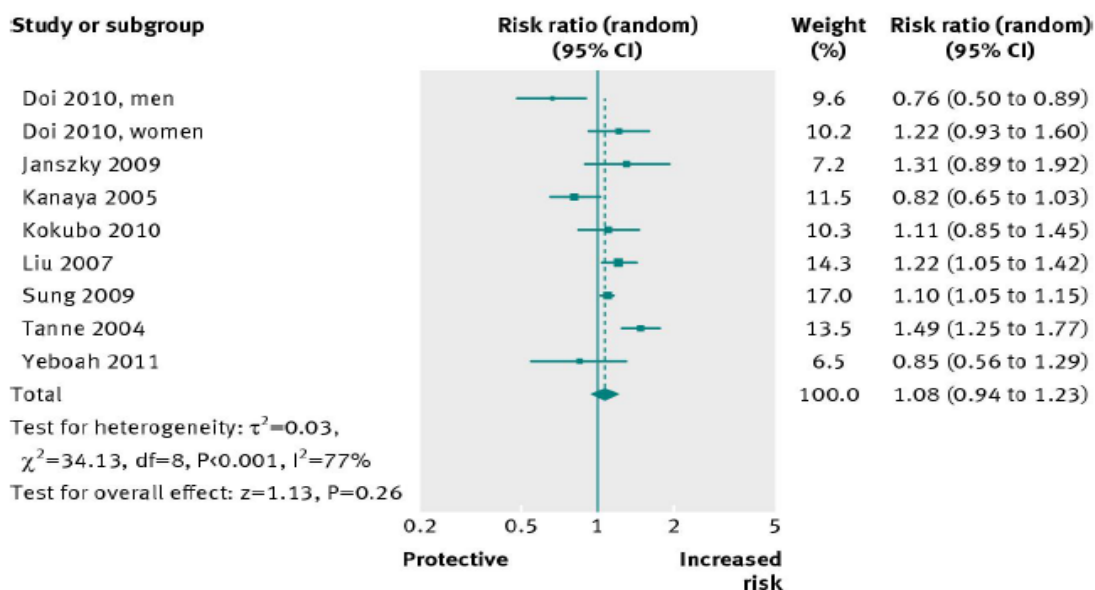
No estudo de Zhang et al [32] foram incluídos 4549 participantes com idades entre os 45 e os 74 anos; destes participantes 42 tinham história de AVC. Desde 1989 a 2004, 306 (6,8%) dos 4507 participantes que não tinham antecedentes de AVC, sofreram o seu primeiro AVC com idade média de 66,5 anos; esta incidência aumentava com a idade, HTA, triglicéridos, HbA1c, níveis de insulina, ATG e diminuía com os níveis aumentados de HDL. Quando a HbA1c era inserida no modelo estatístico em detrimento da AGJ, cada aumento percentual da HbA1c aumentava o risco de AVC em 1,15 vezes. Cerca de 86% dos AVC foram não hemorrágicos. A mortalidade a 30 dias para aqueles que apresentavam um primeiro AVC foi de 18%, enquanto a mortalidade a 1 ano foi de 32%; sem diferenças entre géneros. [32]

Numa meta-análise realizada por Lee *et al*; [6] foram identificados inicialmente por pesquisa bibliográfica 62 artigos completos para análise, excluíram posteriormente 29 estudos por não terem uma estimativa multivariada ajustada relativa ao AVC, excluíram também 7 estudos por apresentarem apenas desfechos fatais, dois estudos por o tempo de seguimento ser inferior a um ano, excluíram ainda oito estudos por não definirem corretamente as categorias de base AGJ e ATG, e, por fim, excluíram um estudo que era retrospectivo em vez de prospectivo.

Assim, Lee M *et al* analisaram 15 estudos prospectivos [18-32] que incluíam um total de 760 925 participantes. Todos os estudos excluíram indivíduos que possuíssem um valor de glicemia em jejum igual ou superior a 126 mg/dL, com exceção de um estudo em que era o valor de glicemia ao acaso (não em jejum) que era avaliado. Neste estudo em questão, a ATG foi definida como glucose plasmática venosa, não em jejum, de 140 - 199 mg/dL, e uma glicemia não em jejum <140 mg/dL era usada como referência. Por consequência, alguns indivíduos com AGJ de 126 mg/dL ou mais poderão ter sido incluídos no grupo de ATG ou no grupo de controle. No entanto, de entre os 15 estudos analisados, sete mediam apenas a glicemia em jejum como valor de referência; assim, alguns participantes com uma glicemia pontual de 200 mg/dL ou mais, ou seja, com diagnóstico clínico de DM, poderão ter sido incluídos neste estudo.

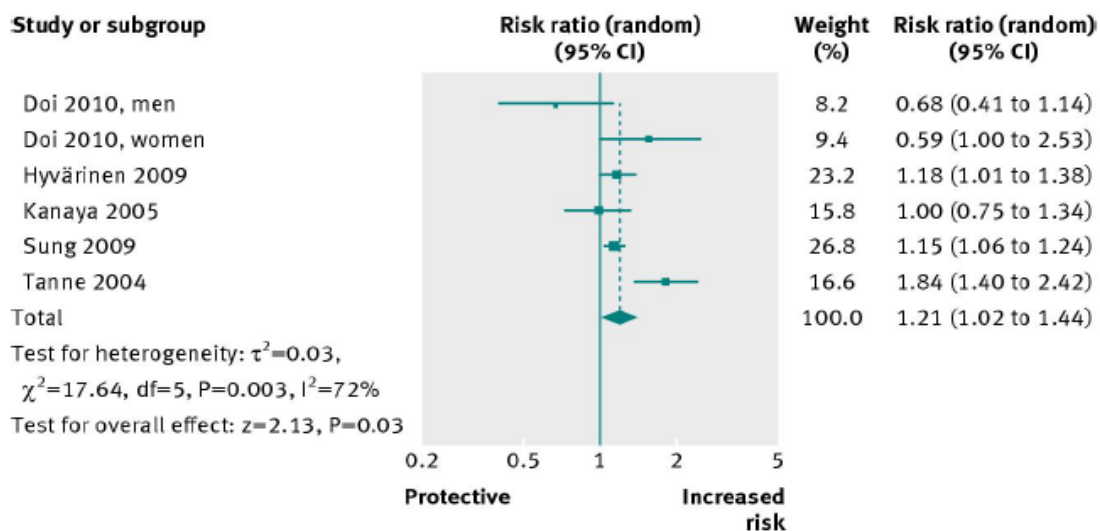
Dentro destes 15 estudos investigados, nove destes derivavam da população em geral, um era composto por população envelhecida, quatro compunham-se de uma população com história de doença coronária, e, um era formado por uma população com antecedentes de AVC ou AIT. Dez destes estudos reportaram qualquer tipo acidente vascular cerebral como desfecho, quatro referiram AVC isquêmico com desfecho e, um considerou AVC isquêmico e AVC hemorrágico separadamente como desfecho. Os tamanhos das amostras populacionais variaram de 1032 a 652 901 indivíduos; e os tempos de seguimento do estudo estenderam-se desde um ano a 17 anos. Relativamente ao género, um estudo apenas incorporou mulheres, outro, agregou apenas homens, e, os restantes 13 incorporaram indivíduos de ambos os sexos. As características dos estudos incluídos nesta meta-análise encontram-se na tabela 3.

Em oito dos estudos analisados [18, 21, 23, 24, 26, 28, 29, 31], possuindo informação sobre glicemia em jejum de 100 - 125 mg/dL, a análise estatística não mostrou um aumento significativo do risco de AVC após este ter sido ajustado para os outros fatores cardiovasculares (risco relativo 1,08, 95% de intervalo de confiança 0,94 ate 1,23; P=0,26). Foi encontrada evidência de heterogeneidade em todos os estudos (P para heterogeneidade <0,0001) mas não se verificou evidência de assimetria nos estudos. (Figura 1)



**Figura 1** - Análise estatística de AGJ 100 - 125 mg/dL e o risco de AVC. [6] Reproduzido com permissão (Anexo)

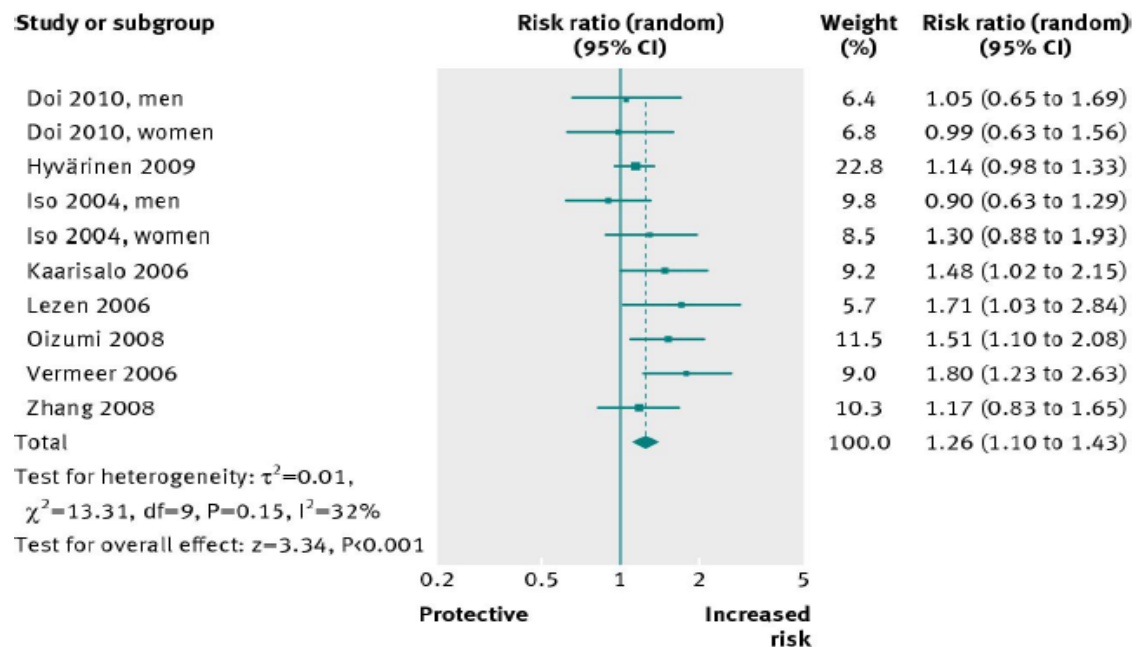
Em cinco estudos [18, 19, 23, 28, 29], com informação sobre glicemia em jejum de 110 - 125 mg/dL, a análise estatística demonstrou um aumento do risco para AVC depois de ajustado para os outros fatores cardiovasculares (RR 1,21; 1,02 até 1,44;  $P=0,03$ ). Apesar de ter sido encontrada heterogeneidade em todos os estudos ( $P$  para heterogeneidade 0,003) não foi encontrada verdadeira assimetria entre estes. (Figura 2)



**Figura 2** - Análise estatística de AGJ 110 - 125 mg/dL e o risco de AVC. [6] Reproduzido com permissão (Anexo)

Oito estudos [18, 19, 20, 22, 25, 27, 30, 32] apresentavam informação sobre ATG ou uma combinação entre AGJ e ATG. A análise estatística demonstrou para estes estudos que se

verificava um risco aumentado para a ocorrência de AVC após terem sido ajustados para os outros fatores de risco cardiovasculares (RR 1,26; 1,10 até 1,43; P <0,001). Não foi encontrada verdadeira heterogeneidade (P=0,15) nos estudos nem verdadeira assimetria entre eles. (Figura 3)



**Figura 3** - Análise estatística de ATG ou associação entre ATG e AGJ e o risco de AVC. [6] Reproduzido com permissão (Anexo)

Na análise de sensibilidade, depois de excluído o estudo que poderia ter incluído indivíduos com glicemia em jejum de 126 mg/dL ou maior, verificou-se uma pequena, mas significativa, influência do valor de ATG ou da combinação entre ATG e AGJ na futura ocorrência de AVC (RR 1,20; 1,07 até 1,35; P= 0,002). No entanto, quando se excluía os estudos que poderão ter incluído indivíduos com glicemia, não em jejum, superior ou igual a 200 mg/dL; nem uma glicemia em jejum de 100 - 125 mg/dL nem de 110 - 125 mg/dL foram estatisticamente significativas no aumento do risco de AVC futuro (RR 0,91; 0,50 a 1,63; e RR 1,11; 0,77 a 1,61; respetivamente).

A tabela 4 apresenta a análise de subgrupos. Existe heterogeneidade entre as médias das idades dos participantes (<65 anos por oposição a  $\geq 65$  anos) e o grau de ajuste dos confundidores também foi tido em conta. Em quatro dos estudos com adequado ajustamento dos confundidores, a ATG basal ou a combinação entre ATG e AGJ foi associada com uma tendência para o aumento do futuro risco de AVC (RR 1,11; 0,99 a 1,25; P=0,08). Foram também aprofundados três estudos que disponibilizavam informação sobre os participantes com glicemia em jejum de 100 a 109 mg/dL e não foi encontrada nenhuma relação entre este valor e o futuro risco de acidente vascular cerebral (RR 0,94; 0,73 a 1,20; P=0,61).

**Tabela 3** - Características dos estudos incluídos na meta-análise de Lee *et al.* [6] Traduzido com permissão. (Anexo)

Estudo e ano de publicação	País	Características da população	Tamanho das amostras (% mulheres)	Idade média (anos)	Anos de seguimento (a)	Prevalência de pré-diabetes	Limiar de pré-diabetes, categoria e definição	Desfecho estipulado durante o seguimento	Variáveis ajustadas	Ajustamentos dos confundidores
Doi 2010 [18]	Japão	Geral, excluída história de DCV (excluídos todos os diabéticos)	2421 (57%)	58	14 (100%)	Informação não disponível	Informação não disponível	AVC Isquémico	Idade, sexo, TAS, anormalidades no ECG, IMC, colesterol total e HDL, hábitos tabágicos e alcoólicos, atividade física regular.	Adequados
Hyyrinen 2009 [19]	Finlândia Suécia	Geral, (excluídos todos os diabéticos)	18 360 (54%)	55	12,9 (não referenciado)	22%	AGJ 110 ATG	Todos os tipos de AVC	Idade, sexo, centro, TAM, IMC, colesterol total e hábitos tabágicos.	Adequado
Issa 2004 [20]	Japão	Geral, excluída história de DCV (excluídos todos os diabéticos)	10 582 (59%)	53	17 (não referenciado)	7%	AGJ 110 ATG	AVC Isquémico	Idade, sexo, comunidade, Estado de hipertensão, IMC, PCT, PCS, HDL e colesterol total, Hábitos tabágicos e alcoólicos e menopausa (sexo feminino)	Adequado
Janszky 2009 [21]	Suécia	DAC (pode incluir glicémia $\geq 200$ mg/dL)	1167 (30%)	59	8 (não referenciado)	22%	AGJ 100	Todos os tipos de AVC	Idade, sexo, obesidade, HTA, atividade física, colesterol total, triglicérides, Razão Apo A:ApoB, enfarte com onda Q e nível educativo.	Adequado
Kaarialo 2006 [22]	Finlândia	Septuagenários (excluídos todos os diabéticos)	1032 (52%)	70	9,6 (não referenciado)	12%	ATG	AVC Isquémico	Sexo, AVC ou AIT anterior, FA, história de EM, insuficiência cardíaca, HTA mal controlada (TAS $\geq 160$ mmHg ou TAD $\geq 95$ mmHg), fumador ativo, uso de AAS, sem demência.	Não adequado

Estudo e ano de publicação	País	Características da população	Tamanho das amostras (% mulheres)	Idade média (anos)	Anos de seguimento (a)	Prevalência de pré-diabetes	Limiar de pré-diabetes, categoria e definição	Desfecho estipulado durante o seguimento	Variáveis ajustadas	Ajustamento dos confundidores
Kanava 2005 [23]	EUA	Mulheres pós menopausa com DAC (pode incluir glicémia $\geq$ 200 mg/dL)	2763 (100%)	67	6,8 (93,7%)	25%	AGJ 100	Todos os tipos de AVC AIT	Idade, hábitos tabágicos atuais, atividade física, hábitos alcoólicos semanais, IMC, estado de saúde geral, uso de Estatinas, diuréticos, IECAS e hormonas de substituição, atribuição de covariáveis temporais dependentes, raça ou etnia, educação, ACTP anterior, CABG anterior e sinais de insuficiência cardíaca.	Adequado
Kokubo 2010 [24]	Japão	Geral, excluída história de DCV (poderá incluir glicémias $\geq$ 200 mg/dL)	5321 (53%)	55	11,7 (100%)	28%	AGJ 100	Todos os tipos de AVC	Idade, sexo, IMC, HTA, distipidémia, hábitos tabágicos e alcoólicos.	Não adequado
Lezen 2006 [25]	Europa	DAC (excluído todos os diabéticos)	4676 (70%)	65	1 (não referenciado)	24%	AGJ 110 ATG	Todos os tipos de AVC	Idade, sexo, história e EM, insuficiência cardíaca, Doença vascular periférica (DVP), distipidémia, diagnóstico de admissão e tratamento com fármacos anti trombóticos, anti lipídicos e B Bloqueantes	Não adequado
Liu 2007 [26]	China	Geral, excluída história de DCV (poderá incluir glicémia $\geq$ 200 mg/dL)	30 378 (47%)	47	10 (94%)	21%	AGJ 100	AVC isquémico e AVC hemorrágico analisados separadamente	Idade, sexo, hábitos tabágicos, história familiar de DCV, e colesterol total elevado.	Não adequado

Estudo e ano de publicação	País	Características da população	Tamanho das amostras (% mulheres)	Idade média (anos)	Anos de seguimento (a)	Prevalência de pré-diabetes	Limiar de pré-diabetes, categoria e definição	Desfecho estipulado durante o seguimento	Variáveis ajustadas	Ajustamentos confundi- dos
Oizumi 2008 [27]	Japão	Geral, excluída história de AVC	2938 (56%)	57	9,7 (não referenciado)	15%	ATG	Todos os tipos de AVC.	Idade, sexo e HTA	Não adequado
Sung 2009 [28]	Coreia	Geral, homens (pode incluir glicémia $\geq$ 200 mg/dL)	652 901 (0%)	43	8,8 (não referenciado)	13%	AGJ 100 AGJ 110	Todos os tipos de AVC	Idade, peso, hábitos tabágicos e alcoólicos, atividade física regular, nível de salário mensal, área de residência, TA, colesterol total e IMC	Adequado
Tanne 2004 [29]	Israel	DAC (pode incluir glicémia $\geq$ 200 mg/dL)	13 999 (34%)	60	7 (não referenciado)	30%	AGJ 100 AGJ 110	AVC Isquêmico e AIT	Idade, sexo, IMC, HTA, triglicéridos, % HDL, e uso de antiagregantes plaquetários e anti hipertensores	Adequado
Vermeer 2006 [30]	Holanda	AIT ou AVC minor (pode incluir glicémia $\geq$ 200 mg/dL)	3127 (35%)	65	2,6 (não referenciado)	5%	ATG	Todos os tipos de AVC	Idade, sexo, hábitos tabágicos, HTA e história de AVC minor	Não adequado
Yeboah 2011 [31]	EUA	Geral, excluída história de DCV (pode incluir glicémia $\geq$ 200 mg/dL)	6753 (47%)	62	7,5 (não referenciado)	14%	AGJ 100	Todos os tipos de AVC	Idade, sexo, raça/etnia, TAS, IMC, hábitos tabágicos, colesterol total, HDL, triglicéridos, uso de fármacos anti hipertensores e estatinas	Adequado
Zhang 2008 [32]	EUA	Índios americanos, excluídos os com história de AVC (excluídos todos os diabéticos)	4507 (56%)	60	13,4 (99,8%)	Não refere nciado	AGJ 110 ATG	Todos os tipos de AVC	Idade, sexo, TAS, TAB, IMC, circunferência da cintura, LDL, HDL, triglicéridos, atividade física, hábitos tabágicos e alcoólicos, micro albuminúria e macro albuminúria	Adequado

(a) Anos de seguimento de todos os participantes que não desistiram do estudo, incluindo aqueles que faleceram durante o tempo de seguimento estipulado (% dos que concluíram o tempo de seguimento do estudo/ faleceram)

AAS:Ácido acetilsalicílico; ACTP:Angiografia coronária transluminal percutânea; AGJ:Alteração glicémica em jejum; AIT:Acidente Isquêmico Transitório; ATG:Alteração Tolerância à Glicose; AVC:Acidente Vascular Cerebral; CABG: revascularização miocárdio; DAC:Doença Arterial Coronária; DCV:Doenças cardiovasculares; ECG:Electrocardiograma; EM:Enfarte do miocárdio; FA: Fibrilhação auricular; HDL:Lipoproteínas de Alta Densidade; HTA:Hipertensão Arterial; IECA:Inibidores da Enzima conversora da angiotensina; IMC:Índice de Massa Corporal; LDL:Lipoproteínas de baixa densidade; PCS:Prega Cutânea Subescapular; PCT:Prega Cutânea Tricipital; TAD:Tensão Arterial Diastólica; TAM:Tensão Arterial Média; TAS:Tensão Arterial Sistólica.

**Tabela 4** - Análise de subgrupos da meta-análise de Lee *et al.* [6] Traduzido com permissão (Anexo)

Subgrupos	Glicemia em jejum 100-125 mg/dL			Glicemia em jejum 110 - 125 mg/dL			ATG ou associação entre ATG / AGJ		
	Nº	RR (95% IC)	Valor P	Nº	RR (95% IC)	Valor P	Nº	RR (95% IC)	Valor P
População			0,63			0,59			0,01
Sem hx de DCV	5	1,05 (0,91 a 1,21)		3	1,15 (0,99 a 1,33)		6	1,18 (1,06 a 1,31)	
Com Hx de DCV	3	1,17 (0,77 a 1,76)		2	1,36 (0,75 a 2,47)		2	1,77 (1,30 a 2,40)	
Etnia			0,92			0,60			0,98
Asiáticos	4	1,07 (0,93 a 1,24)		2	1,08 (0,77 a 1,52)		4	1,24 (0,99 a 1,55)	
Não asiáticos	4	1,09 (0,77 a 1,55)		3	1,21 (0,94 a 1,55)		4	1,23 (1,06 a 1,44)	
Sexo			0,21			0,44			0,09
Masculino	3	0,91 (0,67 a 1,24)		1	0,94 (0,57 a 1,55)		2	0,95 (0,72 a 1,27)	
Feminino	3	1,09 (0,79 a 1,49)		1	1,22 (0,78 a 1,90)		2	1,16 (0,86 a 1,56)	
Ambos	4	1,25 (1,04 a 1,51)		2	1,45 (0,94 a 2,24)		6	1,37 (1,16 a 1,62)	
Idade média à entrada			0,02			-----			0,007
< 65 anos	7	1,12 (0,98 a 1,28)		5	1,21 (1,02 a 1,44)		5	1,15 (1,03 a 1,29)	
≥ 65 anos	1	0,82 (0,65 a 1,03)		0	-----		3	1,65 (1,30 a 2,08)	
Possibilidade de entrarem no estudo doentes com DM			0,47			0,58			0,05
Não participaram	1	0,91 (0,50 a 1,63)		2	1,11 (0,77 a 1,61)		7	1,20 (1,07 a 1,35)	
Poderão ter participado	7	1,13 (0,99 a 1,29)		3	1,27 (0,95 a 1,72)		1	1,80 (1,23 a 2,63)	
Ajustado para confundidores			0,25			-----			0,001
Adequado	6	1,04 (0,87 a 1,25)		5	1,21 (1,02 a 1,44)		4	1,11 (0,99 a 1,25)	
Inadequado	2	1,19 (1,05 a 1,36)		0	-----		4	1,60 (1,32 a 1,93)	

AGJ: Alteração da glicemia em jejum; ATG: Alteração da tolerância à glicose; DCV: Doenças cardiovasculares; DM: Diabetes Mellitus; Nº: Número de estudos; RR: Risco Relativo.

Ford et al [33] realizaram uma meta-análise relacionando os valores de AGJ (100/110 a 125 mg/dL) e ATG com o risco futuro de DCV. Foram analisados 18 estudos, nos quais participaram 175 152 indivíduos, que incorporavam AGJ (110 a 125 mg/dL). O estudo realizado pela DECODE [35], baseou-se em dados de 10 grupos Europeus; por sua vez, o estudo realizado pela DECODA [36] incluiu cinco populações asiáticas. Dezasseis das publicações investigadas incluíram membros de ambos os gêneros, enquanto duas delas incluíram apenas homens. Catorze publicações foram originárias da Austrália, Europa e dos EUA; e em quatro incluíram-se participantes asiáticos. O risco relativo de ocorrência de DCV variou entre 0,65 a 2,50; o RR estimado foi de 1,20 para um intervalo de confiança de 95% (1,12 a 1,28). Quando foram utilizados os dados de 2003 da DECODE em detrimento dos dados de 2001, também da DECODE, verificou-se um RR estimado de 1,19 (95% de IC: 1,12 a 1,27). [33]

Ford et al constatou que em oito estudos analisados com valores de AGJ (100-125 mg/dL), que incluíam 52 994 participantes, sendo compostos por indivíduos de ambos os sexos, três deles foram originários da Ásia, três dos EUA e dois de origem Europeia. Os RR variaram de 0,87 a 1,40; enquanto o RR médio estipulado foi de 1,18 (95% IC: 1,09 a 1,28). Todos estes estudos encontravam-se ajustados em relação à idade, hábitos tabágicos, TA e perfil lipídico. [33]

Oito outros estudos incidiram num valor de ATG sendo compostos por 53 512 participantes de ambos os sexos, dos quais três com origem na Ásia, dois na Europa, dois nos EUA e um na Austrália. Nestes, os RR calculados variaram entre 0,83 e 1,34, com um RR médio de 1,20 (95% de IC: 1,07 a 1,34). [33]

Por seu lado, cinco dos estudos associaram os valores de AGJ e ATG; e eram compostos por 29 893 participantes de ambos os sexos; com tempos de seguimento compreendidos entre os 5 e os 21,5 anos. Em duas destas publicações participaram indivíduos asiáticos ou de ascendência asiática, dois estudos foram conduzidos na Europa e um nos EUA. Neste grupo o valor de RR médio foi de 1,10 (95% de CI: 0,99 a 1,23). [33]

Cinco publicações com valores de AGJ de 110 mg/dL e três publicações com informação sobre AGJ de 100 fizeram a análise estatística com separação entre os gêneros feminino e masculino; porém não se encontraram divergências a nível estatístico que distinguissem ambos os sexos na ocorrência de uma futura DCV. [8, 33]

Estes valores sugerem que existe uma predisposição para a ocorrência de AVC, embora pequena, para valores de glicémia ao nível pré-diabético. O problema ao nível deste estudo é que não se consegue distinguir os níveis alterados de glicémia dos indivíduos investigados dos outros fatores de risco cardiovasculares, pois só oito dos dezoito artigos analisados tinham as variáveis ajustadas para a idade, hábitos tabágicos, TA e perfil lipídico. [8, 33]

Numa revisão realizada por Unwin N *et al* [17], foram apresentados como resultados de análises realizadas pela DECODE [37] uma relação quer entre os valores de glicémia em jejum e os valores de 2h PTGO com a mortalidade por DCV, sendo os valores de glicémia 2h pós-PTGO mais preditivos que os da glicémia em jejum. A análise incorporava 13 estudos prospetivos Europeus nos quais obtiveram um RR para todo o tipo de mortalidade (ajustada apenas para idade, sexo e centro de estudo), comparativamente ao grupo de controlo (Glicémia em jejum e 2h PTGO dentro dos valores normais), de 1,20 (95% de IC: 1,04 a 1,38) para AGJ e RR de 1,50 (95% IC: 1,33 a 1,69) para ATG. Uma associação significativa para AGJ só foi encontrada em indivíduos com valores normais 2h pós-PTGO; demonstrando isto que, os valores de AGJ eram dependentes dos valores de glicémia 2h PTGO, enquanto, os valores de glicémia 2h pós-PTGO não dependiam diretamente dos valores de AGJ. [17]

Uma análise mais detalhada, realizada também pela DECODE, na qual foi avaliada a associação entre os valores de glicémia e AVC, DCV e taxa total de mortalidade geral mas que já se encontrava ajustada para outros fatores de risco cardiovascular (IMC, TAS, colesterol total e hábitos tabágicos) revelou uma relação mais atenuada entre os valores de glicémia e o risco de DCV. [17, 38] Relativamente aos valores de AGJ, verificou-se que, para a mortalidade por DCV o RR era de 1,09 (95% de IC: 0,90 a 1,30); enquanto para todo o tipo de mortalidade o RR era de 1,11 (95% de IC: 1,00 a 1,23). Porém para os valores de ATG esta relação não se mostrou tão atenuada, apresentando valores de RR para mortes por DCV de 1,34 (95% de IC: 1,14 a 1,57). Porém, esta relação estatisticamente significativa só se verificou para valores de AGJ superiores a 126 mg/dL; ou seja, já nos valores considerados para a DM estabelecida; não encontrando portanto, ligação para níveis pré-diabéticos. [17]

Por fim; no artigo trabalhado por Coutinho M, *et al*. [34]; foram analisados, após exclusão de alguns por não se enquadrarem com o desenho do estudo, 20 estudos que englobavam 95 783 indivíduos a estudo e, 1 193 231 pessoas-ano de seguimento. Apenas quatro estudos apresentavam dados sobre a incidência de eventos cardiovasculares enquanto 19 estudos expunham dados sobre a mortalidade CV; foram assim, verificados 3707 eventos CV enquanto houve 3074 mortes de causa CV. O tempo de seguimento médio neste estudo foi de 12,4 anos (variando entre 4 a 19 anos), e 18 dos estudos envolviam apenas homens de meia-idade. Dos estudos incorporados neste trabalho de Coutinho *et al*, seis reportavam valores de AGJ, sete apresentavam valores de glicémia 2h pós-PTGO, cinco baseavam-se em valores de glicémia 1 hora após teste de carga, e quatro estudos expunham valores casuais de glicémia.

Para a sua análise estatística, Coutinho *et al* usou o modelo exponencial, porque se enquadrava melhor com os dados recolhidos. Usando este modelo estatístico, nove dos estudos mostravam um forte relacionamento entre os quartis de glicose e o risco de eventos cardiovasculares ( $P \leq 0,01$ ). Sendo a glicémia em jejum de referência 75 mg/dL; uma AGJ de 110mg/dL foi associada com um RR para eventos CV de 1,33 (95% de IC: 1,06 a 1,67); enquanto um valor de ATG de 140 mg/dL foi associado a um RR de 1,58 (95% de IC: 1,19 a

2,10). Para prevenir que pessoas com valores glicêmicos de nível diabético fossem incluídas nas estatísticas, foram removidos os dados dos indivíduos com valores acima do limiar diabético, mas mantidos os que se encontravam abaixo deste limiar. Assim, apenas foram tidas em conta os valores de AGJ entre 110 a 140 mg/dL e ATG entre 140 a 200 mg/dL. Após avaliação com o mesmo modelo estatístico, verificou-se que existia uma tendência sugestiva entre AGJ e eventos cardiovasculares ( $P=0,056$ ); e, uma relação significativa entre ATG e os mesmos eventos cardiovasculares ( $P=0,00064$ ); [34] aprovando assim a relação entre níveis glicêmicos pré-diabéticos e a ocorrência de eventos cardiovasculares, nos quais se inclui o AVC.

## 4 - Discussão

No decorrer desta monografia e da análise integrada de todos os artigos e estudos envolvidos, verifiquei que os dados sugerem uma associação entre níveis de glicemia pré-diabéticos e o risco de acidente vascular cerebral. Esta associação varia mediante os critérios utilizados, sendo a combinação entre valores alterados de AGJ e ATG estatisticamente mais relevante comparativamente aos valores de AGJ isolados. O ajustamento e exclusão dos outros fatores de risco cardiovasculares, como a dislipidemia, a obesidade, HTA e estados pró-inflamatórios e pró-trombóticos, também são um dos motivos de variabilidade dos resultados, sendo essa uma das principais limitações de todos os estudos e artigos analisados. [6, 8, 17, 33, 21, 27, 28, 31]

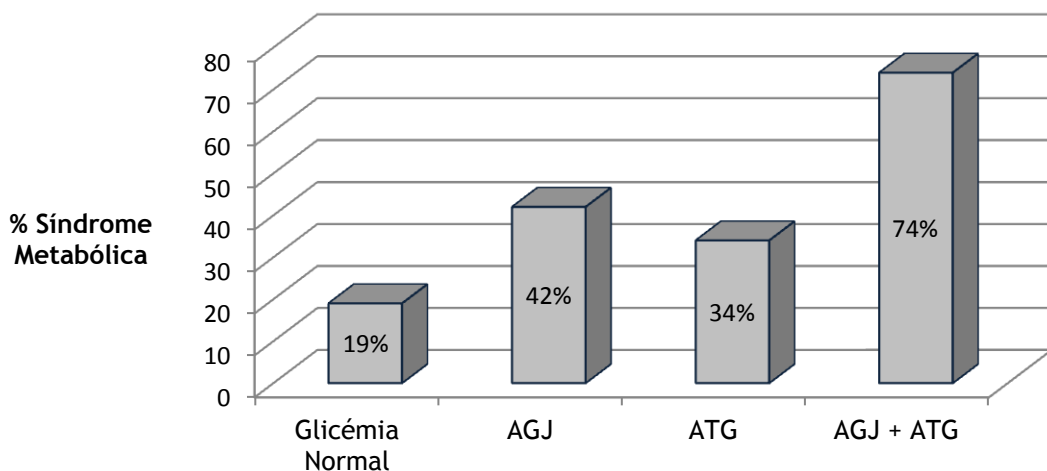
Para fazer uma avaliação dos resultados obtidos, primariamente irei efetuar-la por artigo e posteriormente de forma integrada. Na meta-análise “Effect of pre-diabetes on future risk of stroke: meta-analyse” de Lee *et al* [6], que analisa 15 estudos originais [18-32], podemos verificar que pessoas com pré-diabetes, definida como AGJ entre 110 a 125 mg/dL ou ATG, têm um risco moderadamente aumentado de sofrerem um AVC. Porém com as atuais definições de pré-diabetes da ADA, com AGJ de 100 - 125 mg/dL, não se verifica um aumento do risco de AVC comparativamente às anteriores. Após terem sido excluídos estudos que poderiam incluir pacientes com DM, apenas a ATG e a associação entre ATG e AGJ mostraram ter um aumento significativo no risco de AVC; isto reforça a noção de que uma glicemia 2h pós-PTGO é um preditor mais fortemente relacionado com a ocorrência de complicações macrovasculares do que a glicemia em jejum. Outro dado que se consegue inferir é que o risco de acidente vascular cerebral aparenta aumentar progressivamente com a resistência à insulina, desde a AGJ até à ATG e DM; o que nos leva a acreditar que a hiperglicemia poderá ser um fator de risco contínuo para a ocorrência de AVC. Assim sendo, está comprovado na evidência [6] que os pré-diabéticos podem ser tão insulinoresistentes como os diabéticos; tendo esta insulinoresistência um papel importante na aterogênese e na inflamação que poderão aumentar o risco macrovascular. Outro fator que irá influenciar os processos de aterosclerose é a dislipidemia, com aumento dos níveis de LDL e triglicéridos e diminuição do HDL, característicos dos doentes pré-diabéticos. [3, 6, 13, 16, 17] Quando se ajustam os resultados para possíveis fatores confundidores, a relação que se estabelece entre pré-diabetes e AVC fica mais atenuada comparativamente àqueles em que estes possíveis confundidores não são tidos em consideração.

Relativamente ao artigo do Journal of the American College of Cardiology intitulado: “Pre-diabetes, Metabolic Syndrome and Cardiovascular risk” por Grundy [8] os resultados apresentados são iguais aos que se apresentam na revisão de Ford et al denominada “Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence”; [33] por este mesmo motivo, serão aqui discutidos apenas os resultados desta segunda revisão.

Ford et al verificou que o RR de doença cardiovascular associado a ATG variava entre 0,97 e 1,30; enquanto o RR associado a AGJ varia entre 1,12 e 1,37; ademais o risco associado a AGJ 110 é maior do que o associado a AGJ 100. Com os dados avaliados nesta revisão, não é possível demarcar a presença de uma distinção entre sexos e o risco entre pré-diabetes e DCV. Alguns dos artigos investigados por Ford et al sugerem que a ATG aumenta o risco de doença macrovascular por aterosclerose em cerca de 2 vezes [33], o que não prova que seja a pré-diabetes que provoque diretamente o processo aterosclerótico e a inflamação vascular. [8]

Grundy [8] refere ainda que no estudo levado a cabo pela DREAM (Diabetes Reduction Assessment With Ramipril and Rosiglitazone Medication) em pacientes pré-diabéticos, no qual a rosiglitazona foi testada para averiguar a progressão para DM, verificou-se que apesar de este fármaco diminuir a progressão para DM, este não teve influência diretamente na incidência de eventos cardiovasculares. No entanto, a rosiglitazona reduziu modestamente a progressão da espessura da camada média da íntima da carótida; este resultado não pode ser ignorado, ele sugere que a diminuição da glicémia em pacientes com pré-diabetes poderá retardar os processos de aterosclerose. [8] Coloca-se então uma importante questão: será que níveis de glicémia no intervalo pré-diabético deverão ser tratados farmacologicamente? Este é um assunto controverso que ainda necessita de mais estudos prospetivos que revelem os benefícios e inconvenientes desta intervenção a este nível.

Ainda neste artigo é investigada a prevalência de síndrome metabólica nas diferentes categorias que caracterizam pré-diabetes na população europeia (Figura 4). Esta associação demonstra-se bastante marcada e podendo interferir na incidência de casos de AVC e doenças cardiovasculares; sendo portanto, um fator de desajuste a ter em conta na interpretação destes estudos. [8]



**Figura 4** – Prevalência de Síndrome Metabólica em diferentes categorias de Pré-Diabetes numa População Europeia. [8] AGJ: alteração glicémia em jejum; ATG: alteração tolerância à glicose. Traduzido com permissão (Anexo)

No artigo realizado por Unwin N *et al* [17] os dados do estudo DECODE suportam que análises não ajustadas de 2h PTGO e ATG se relacionam mais fortemente com a mortalidade por DCV e mortalidade geral, do que os valores de glicemia em jejum (AGJ). [17, 38] Além desta conclusão, o estudo ainda antevê que a relação entre os valores de 2h PTGO e a DCV é parcialmente independente dos outros fatores de risco cardiovasculares, como por exemplo: IMC, colesterol total, PAS e hábitos tabágicos); porém esta independência só se verifica quando os valores de glicemia em jejum são superiores a 126 mg/dL. As conclusões a que se chegaram aplicam-se a populações Europeias, tendo sido estas as estudadas no âmbito da investigação; podendo portanto, esta relação entre o risco cardiovascular e a glicemia, variar nas outras populações e etnias não abrangidas por este estudo, devendo ser estas alvo de futuro estudo nesta área. Assim sendo, apesar de não se conseguir isolar completamente os valores alterados de glicemia dos outros fatores de risco cardiovascular, a hiperglicemia por si só é um marcador de morte prematura. [17]

Avaliando o artigo trabalhado por Coutinho M, *et al* [34] observa-se que existe uma interligação gradativa entre a AGJ e a ATG e a ocorrência de eventos cardiovasculares durante os 12 anos de seguimento do estudo. Verificou-se também que os estudos que analisavam valores de AGJ tinham menos variabilidade, sendo portanto os seus resultados mais precisos a estimar a relação entre a hiperglicemia e a ocorrência de DVC. No entanto, nos estudos que avaliavam a combinação de ATG e 2h PTGO os resultados obtidos também foram robustos a estimar o risco entre a hiperglicemia pré-diabética e a ocorrência de eventos CV. Neste artigo, vários fatores suportam a hipótese que um nível elevado de glicose abaixo do limiar diabético está associado a um risco elevado de incidência de DCV. Primeiramente, os níveis de glicemia utilizados para definir DM foram escolhidos para identificar pessoas em risco de doença microvascular, ou seja, doenças oculares e renais, não tendo sido estudados para o risco cardiovascular, não se sabendo então qual a influência que um valor de glicemia abaixo do limiar diabético pode ter no risco CV. Esta premissa também se considera verdadeira para os valores de ATG. Em segundo lugar, estudos longitudinais em doentes com diagnóstico de diabetes estabelecido demonstram que o risco de doença cardiovascular e de morte aumenta com o incremento dos níveis de glicemia. Em terceiro lugar, recentes publicações que incluem dados de quatro dos estudos incluídos nesta revisão, também mostram uma relação progressiva entre os níveis de glicemia abaixo do limiar diabético e a ocorrência de eventos cardiovasculares. Por fim, em quarto, estudos epidemiológicos que incluem tanto pacientes diabéticos como pacientes não diabéticos também sugerem que existe uma relação progressiva entre os níveis de glicose e a prevalência de doenças cardiovasculares. [34]

Várias possibilidades podem explicar a relação existente entre os níveis de glicose e consequentes eventos cardiovasculares. Em primeiro lugar, a glicose por si só pode relacionar-se com a aterosclerose através de uma série de mecanismos como: o aumento do stress oxidativo, da glicosilação não enzimática do LDL, aumento de outras lipoproteínas e

fatores de coagulação, como a fibrina e a anti trombina III; e glicosilação antecipada de produtos finais nas paredes e matriz dos vasos. Em segundo lugar, níveis minimamente elevados de glicémia basais são possíveis marcadores para o subsequente desenvolvimento de níveis mais elevados de glicémia, tolerância à glicose alterada (ATG) ou diabetes, podendo ser estas condições que mais tardiamente vão estar ligadas à ocorrência de eventos cardiovasculares e, não inteiramente os valores de glicémia alterados. Em terceiro lugar, a elevação da glicémia pode ser confundida com outros fatores de risco cardiovasculares, que podem (com ou sem níveis alterados de glicémia) estar relacionados com aterosclerose. Os candidatos que se propõem são a hiperinsulinémia, hipertrigliceridemia, valores de HDL baixos, obesidade visceral e hipertensão arterial (HTA). Todos estes fatores se preveem estar aumentados em pacientes com hiperglicemia, comparativamente a pacientes com valores de glicémia dentro do limiar normal. Aliás, o agrupamento de fatores de risco como a hiperglicemia, a ATG, a HTA, a hipertrigliceridemia, a obesidade visceral, a hiperinsulinémia e a resistência à insulina; em pacientes com doença cardiovascular é bem conhecida e já foi denominada como síndrome de resistência à insulina ou síndrome metabólico; sendo este um dos principais fatores limitativos na avaliação dos resultados e conclusões dos artigos estudados. Por fim; em quarto lugar, tanto a hiperglicemia como a doença cardiovascular podem ter fatores predisponentes comuns. Candidatos possíveis para estes fatores predisponentes inferem-se os fatores genéticos, a deficiência nutricional em tenra idade, peso baixo ao nascimento e outros fatores ambientais que ainda não se encontram totalmente identificados. [34]

Avaliando e integrando todos os resultados dos estudos analisados no decorrer desta monografia, os dados parecem mostrar uma relação entre os níveis de glicémia e a ocorrência de AVC. Em todos os artigos estudados esse relacionamento é estabelecido com maior ou menor intensidade; no entanto, pode-se sempre afirmar que a hiperglicemia é um fator de risco para a ocorrência de eventos cardiovasculares.

Confirmando este facto, em outros artigos, não diretamente relacionados com o tema, nos quais me cruzei durante a preparação para esta monografia; estabelece-se a relação entre a hiperglicémia no momento do AVC agudo e o prognóstico destes doentes. [3, 15, 39, 40, 41] Transversalmente a estes artigos, verifica-se uma relação diretamente proporcional entre os níveis elevados de glicémia e o pior prognóstico na mortalidade e morbidade dos doentes vítimas de AVC. Dados apontam que cerca de 30 a 40% dos indivíduos com AVC agudo, apresentam valores de hiperglicémia, sendo que muitos deles não possuem diagnóstico conhecido de diabetes mellitus (33%) [3, 39, 40]. Esta hiperglicémia pode-se justificar como sendo uma elevação da glicémia por stress ou sendo um caso de pré-diabetes ou DM não diagnosticado. A hiperglicémia, nestes casos, piora o prognóstico do AVC pois diminui a recuperação da área de penumbra aquando a ocorrência de um AVC agudo, atrasando os processos de restabelecimento da circulação; levando a uma exacerbação da lesão cerebral com aumento da lise das células neuronais, principalmente se a obstrução se der nos vasos de

maior calibre, como é o exemplo da artéria cerebral média. [3, 39, 40, 41] A abordagem que estes autores propõem é tratar inteligentemente a hiperglicémia no ictus do AVC com esquemas de insulina, de modo a diminuir os seus níveis sem levar a situações de hipoglicémia, que pode ser igualmente grave numa situação de acidente vascular cerebral agudo. [3, 15, 39, 40, 41] No decorrer destes estudos, verificou-se que os níveis elevados de glicémia agravam o prognóstico dos doentes com AVC agudo, mesmo aqueles abaixo do limiar diabético; ou seja, os indivíduos com valores de hiperglicémia situados no intervalo pré-diabético, também se relacionam com aumento da mortalidade e morbidade por AVC; o que vem apoiar, de certa forma, os dados apresentados nesta monografia. Se a hiperglicémia é um fator de mau prognóstico durante um AVC, porque diminui a capacidade de revascularização quando se trata de um AVC isquémico, ela marcadamente interfere nos processos de aterosclerose; o que pode ajudar a provar que, estados permanentes de hiperglicémia, mesmo se estes se situarem no âmbito pré-diabético, podem alterar os processos normais de circulação, promovendo ou facilitando os processos de aterosclerose, libertação de trombos e obstrução dos vasos. Os aspetos fisiopatológicos destes processos, necessitam de ser alvo de maior investigação e de estudos clínicos controlados.

Apesar do cuidado considerado no desenho dos estudos utilizados e na escolha da bibliografia a utilizar, muitas foram as limitações encontradas durante a análise dos artigos relevantes para a realização desta monografia. Para sistematizar estas mesmas limitações, vou analisá-las individualmente por artigo e posteriormente relacioná-las num panorama geral.

Relativamente à meta-análise conduzida por Lee *et al*, [6] verifica-se como limitações o facto de se observar uma elevada heterogeneidade entre os vários estudos, que se mantém mesmo após a análise de subgrupos o que pode indicar que outros fatores, que não a pré-diabetes, podem justificar os resultados obtidos; outra limitação que se destaca nesta meta-análise é o facto de não se saber se a ocorrência de AVC se dá antes ou depois da progressão para DM, não se podendo assim afirmar que o AVC ocorreu devido à existência de pré-diabetes em detrimento da DM; uma limitação importante desta análise é que 85% da população dos 15 estudos analisados se inclui apenas numa dessas investigações (o estudo de Sung [28] que incorporava apenas homens coreanos) por fim, mas não menos importante, durante a realização desta meta-análise poderão ter sido incluídos indivíduos com diagnóstico de DM, pois algumas planificações dos estudos envolvidos apenas triavam os seus objetos de estudo pelo nível de AGJ e de ATG sem ter em conta o diagnóstico prévio de DM. Porém continua a verificar-se um aumento do risco de AVC em pessoas com ATG ou com uma associação entre ATG e AGJ, quando estas pessoas portadoras de DM eram excluídas da análise estatística. [6]

Por sua vez, na revisão de Ford *et al* [33] apresentam-se como limitações deste estudo, primariamente o facto de esta revisão avaliar a incidência de doença cardiovascular e não AVC, que é o caso específico desta monografia; no entanto como o acidente vascular cerebral é um exemplo de doença cardiovascular; este estudo foi incluído nos resultados desta

monografia. Em segundo lugar, este estudo em questão incluiu artigos que só relacionavam os valores de ATG e o risco de DCV, analisando valores de 2h PTGO  $\geq 140$  e  $< 200$  mg/dL; porém, estes estudos também poderiam incluir pacientes com DM pois não tinha em referência os valores de AGJ. O risco deste grupo de participantes desenvolver DCV era possivelmente superior do que em participantes com AGJ  $< 126$  mg/dL. [33] Em terceiro lugar, aponta-se como limitação o facto de a maioria dos estudos prospetivos analisados empregarem apenas uma determinação de glicémia no início do estudo, o que coloca uma questão pertinente sobre se o risco de doença cardiovascular se restringe a pessoas com pré-diabetes que evoluem para DM; ou se, por sua vez, o risco também se encontra aumentado em pessoas portadoras de pré-diabetes que não desenvolvem DM durante o estudo. Outra limitação importante que se encontra na avaliação desta revisão é o facto de as atuais recomendações para o rastreio de pré-diabetes serem inconsistentes. A U.S. Preventive Services Task Force não suporta o rastreio da pré-diabetes, enquanto a ADA apoia o rastreio entre pessoas com risco elevado, tendo por base a idade e IMC. [33] Devido ao rastreio da pré-diabetes ser um assunto polémico ainda no seio científico, coloca-se a questão de no futuro, quando forem estabelecidos valores para este mesmo rastreio, se ele deve ser realizado em toda a população em risco de DCV ou só nos que se encontrem em maior risco de desenvolver DM. Por esta mesma razão, uma análise de custo-benefício terá de ser primariamente realizada para se verificar a viabilidade deste rastreio. Por último, neste artigo ainda se coloca como limitação o grau de ajustamento das variáveis estudadas e de potenciais confundidores. Como nos estudos já mencionados em cima, o grau de ajustamento para potenciais confundidores era limitado em muitos dos estudos analisados, principalmente naqueles em que se providenciava risco relativo para componentes presentes na síndrome metabólico. Os outros fatores de risco cardiovasculares também foram difíceis de isolar da hiperglicémia, e confundidores como o nível de atividade física, raramente foram incorporados na análise estatística. Assim, pode acontecer que seja verdade que, o risco relativo para eventos cardiovasculares atribuível à pré-diabetes, seja inferior do que os estimados nesta revisão. [33]

Na análise do artigo realizado por Unwin N *et al* [17] denota-se como limitações o facto de este estudo não isolar a hiperglicémia dos outros fatores de risco cardiovasculares. Outra limitação que eles encontraram no decorrer do seu estudo foi que devido ao critério de glicémia utilizado, apenas encontraram uma relação estatisticamente significativa quando o valor de AGJ era igual ou superior a 126 mg/dL, portanto, já em valores diagnósticos de diabetes. Neste artigo, também se avalia a ocorrência de eventos cardiovasculares e não exclusivamente AVC. [17]

Analisando o artigo de Coutinho M, *et al* [34] pode-se encontrar como limitações o número baixo de mulheres que são representadas neste estudo, o que limita a generalização dos resultados obtidos para membros de ambos os sexos. No entanto, nos estudos onde se incluíam representantes do sexo feminino, os resultados eram consistentes com a avaliação

como um todo. Outra limitação que se encontra é o uso de métodos bioquímicos diferentes para a medição da glicémia nos diferentes estudos analisados. Esta variabilidade pode criar uma tendência para subestimar a relação entre os níveis de glicémia e a ocorrência de eventos cardiovasculares. Uma limitação importante relatada neste estudo relaciona-se com o facto dos dados individuais dos pacientes oriundos dos seus estudos originais, não terem sido utilizados para a análise estatística desta revisão. Assim sendo, a relação entre a glicémia e os eventos CV não se encontram ajustados a outros fatores de risco cardiovasculares, como a idade, peso, TA, dislipidémia, hábitos tabágicos e hiperinsulinémia; similarmente como acontece com outros estudos analisados. No entanto, também este estudo apenas avaliava a ocorrência de eventos cardiovasculares e não particularmente de AVC.

Avaliando transversalmente todos os estudos incorporados nesta monografia, as limitações que se encontram são semelhantes em todos os artigos analisados. A variabilidade na classificação dos níveis de glicémia; o facto de muitos dos estudos se basearem apenas numa medição glicémica, o não ajustamento para os outros fatores de risco cardiovasculares, sendo a síndrome metabólica uma evidência comum em doentes pré-diabéticos; a pouca variabilidade entre sexos que se encontra nos estudos; o facto de muitos deles incorporarem pessoas possivelmente diabéticas; além de que a grande maioria dos artigos relacionava os níveis de glicémia com a ocorrência de eventos cardiovasculares, e não com a ocorrência de AVC, como era do âmbito desta monografia; são limitações comuns que não foram superadas durante a sua análise estatística. No entanto, estas limitações não são suficientes para fazerem variar estatisticamente os resultados obtidos; quanto muito, a relação pré-diabetes e AVC fica subvalorizada enquanto não se conseguirem eliminar os confundidores existentes.

Apesar de a correlação entre pré-diabetes e acidente vascular cerebral ainda não estar firmemente estabelecida, este assunto levanta questões pertinentes no âmbito da prática clínica. Deverá ser realizado rastreio para a pré-diabetes? Deverão ser aplicadas medidas para fomentar os estilos de vida saudáveis e diminuir a incidência de pré-diabetes? Deverá intervir-se farmacologicamente para diminuir o risco de DCV e AVC? Vários estudos apoiam a realização de rastreios em toda a população para a pré-diabetes, outros apenas para a população em risco de desenvolver DM e doenças cardiovasculares, e entidades como a OMS rejeitam este tipo de rastreio de modo a não criar alarmismos desnecessários dentro das populações. No entanto, enquanto não se conhecer o verdadeiro impacto da pré-diabetes não se poderão traçar medidas preventivas, de hábitos saudáveis e/ou farmacológicos, para combater esta nova epidemia mundial.

## 5 - Conclusão

A pré-diabetes já é considerada por muitas entidades a epidemia do século XXI. O elevado número de pré-diabéticos e de pré-diabéticos associados a síndrome metabólica, leva à necessidade de delinear estratégias para rastreios e tratamento, de modo a diminuirmos a sua incidência e possível morbidade e mortalidade.

As conclusões a que chego no decorrer desta monografia são transversais a todos os artigos estudados. A pré-diabetes, definida como ATG ou como combinação entre AGJ e ATG, está associada a um risco aumentado, embora ténue, de ocorrência futura de AVC ou doença cardiovascular. Apesar de o aumento do risco não ser de grande magnitude, o facto de a pré-diabetes afetar um elevado número de indivíduos, isto pode se traduzir num número elevado de pessoas que irão sofrer acidentes vasculares cerebrais ou outro tipo de doenças CV, devendo portanto ser alvo de atenção clínica.

De qualquer modo, os estados de hiperglicémia aumentam a predisposição para os processos de aterosclerose e patologia macrovascular, sendo um fator de risco para a incidência de DCV e para o aumento da mortalidade e morbidade. Além de que os estados de hiperglicémia no momento do ictus do AVC diminuem a recuperação da zona de penumbra e portanto, aumentam a morbidade comparativamente àqueles com valores de glicémia normais.

Uma das implicações dos resultados obtidos é dar o conhecimento às populações que casos de pré-diabetes podem influenciar o risco de AVC e DCV. Também é importante alertar para o facto de pessoas com pré-diabetes terem normalmente associados outros fatores de risco cardiovasculares; bem como, muitos são os casos em que a pré-diabetes se inclui em indivíduos com síndrome metabólica. Assim, nos pacientes que forem diagnosticados com pré-diabetes, deverá ser realizado um rastreio para os outros fatores de risco cardiovasculares; de tal modo a que se possa intervir atempadamente na prevenção de morbidade e mortalidade resultante destes. Como a grande maioria dos pré-diabéticos são obesos ou sofrem de excesso de peso, deverão ser promovidas campanhas para o emagrecimento e manutenção de hábitos saudáveis no seio destas populações.

Um sector importante no qual deve investidos futuros estudos é a definição inequívoca de pré-diabetes, e o seu consenso a nível da comunidade científica. Neste sentido o uso de HbA1c, que segundo os critérios da ADA tem valores compreendidos entre 5,7 a 6,4%, pode vir a ser uma mais-valia tanto para rastreio, como para a realização de futuros estudos prospetivos de modo a nos fornecer mais informação relativamente à associação pré-diabetes e AVC. Além de que a utilização dos novos biomarcadores de pré-diabetes; glicina, LPC e acetilcarnitina; poderão ajudar na prevenção e tratamento deste novo flagelo que afeta grandemente os países desenvolvidos.

Para finalizar, mais estudos randomizados, englobando grandes populações que apresentem variação na idade, etnia e gênero, devem ser realizados para avaliar o efeito da hiperglicemia na ocorrência de AVC em pessoas com pré-diabetes, alterações na tolerância à glicose e glicemia em jejum. Só assim se domará o conhecimento sobre o verdadeiro impacto da pré-diabetes na vida dos indivíduos e se poderá intervir de forma pró-ativa, organizada e equitativa, na melhoria da qualidade de vida e da saúde das populações.

# Referências Bibliográficas

- 1- American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendation 2013. Diabetes Care; Vol.36; Supplement 1, 2013.
- 2- Rydén L, Standl E, Bartnik M, Berghe G, Betteridge J, Boer M, Cosentino F, Jönsson B, Laakso M, Malmberg K, Priori S, Östergren J, Toumilehto J, Thrainsdottir I. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J. 2007; 28(1): 88-136.
- 3- Luitse MJ, Biessels GJ, Rutten GE, Kappelle LJ. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. Lancet Neurol 2012; 11(3): 261-71.
- 4- Mechanick J, Marchetti AE, Apovian C, Benchimol A, Bisschop PH, Bolio-Galvis A, Hegazi R, Jenkins D, Mendoza E, Sanz M, Sheu W, Tatti P, Tsang M, Hamdy O. Diabetes-specific nutrition algorithm: a transcultural program to optimize diabetes and prediabetes care. Curr Diab Rep 2012; 12(2):180-94.
- 5- National Institute for Health and Care Excellence. Preventing type 2 diabetes: risk identification and interventions for individuals at high risk. NICE public health guidance 38; guidance.nice.org.uk/ph38. 2012.
- 6- Lee M, Saver J, Hong K, Song S, Chang K, Ovbiagele, B. Effect of pre-diabetes on future risk of stroke: meta-analysis.. BMJ 2012; 344:e3564.
- 7- Correia L, Boavida J, Fragoso de Almeida J, Cardoso S, Dores J, Duarte J, Duarte R, Ferreira H, Guerra F, Medina J, Nunes J, Pereira M, Raposo J. Diabetes: factos e números 2012. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. Portugal. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. 2013.
- 8- Grundy SM. Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol; 2012; 59(7):635-43.
- 9- National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes: preventing pre-diabetes among adults in high-risk groups. NICE public health draft guidance. 2011.
- 10- Wang-Sattler R, Yu Z, Herder C, Messias A, Floegel A, He Y, Heim K, Campillos M, Holzapfel C, Thorand B, Grallert H, Xu T, Bader E, Huth C, Mittelstrass K, et al. Novel biomarkers for pre-diabetes identified by metabolomics. Mol Syst Biol; 2012; 8:615.

- 11- Smith WS, English JD, Johnston SC. Cerebrovascular Diseases. In: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser Sl, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's principals of internal medicine. 18th ed. Philadelphia: McGraw- Hill. 2012. Pg:3270-71.
- 12- Caplan LR. Stroke classification: a personal view. *Stroke* 2011; 42(1Suppl):S3-6.
- 13- Sander D, Kearney MT. Reducing the risk of stroke in type 2 diabetes: pathophysiological and therapeutic perspectives. *J Neurol*. 2009; 256(19):1603-19.
- 14- Sacco, R. Reducing the risk of stroke in diabetes: what have we learned that is new?. *Diabetes Obes Metab*; 2002; 4 Suppl.1; S27-34.
- 15- Pendlebury ST, Rothwell PM. Stroke: management and prevention. *Medicine* 2004; 32:10.
- 16- Longmore M, Wilkinson I, Davinson E, Foulkes A, Mati A. *Oxford Handbook of Clinical Medicine*. Oxford, 8th ed; pg 198-205.
- 17- Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med*. 2002; 19(9):708-23.
- 18- Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Yonemoto K, Iwase M, Iida M, Kiyohara Y. Impact of glucose tolerance status on development of ischemic stroke and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke*. 2010; 41(2):203-9.
- 19- Hyvärinen M, Toumilehto J, Mähönen M, Stehouwer CD, Pyörälä K, Zethelius B, Qiao Q, DECODE Study Group. Hyperglycemia and incidence of ischemic and hemorrhagic stroke-comparison between fasting and 2-hour glucose criteria. *Stroke* 2009; 40(5):1633-7.
- 20- Isso H, Imano H, Kitamura A, Sato S, Naito Y, Tanigawa T, Ohira T, Yamagishi K, Iida M, Shimamoto T. Type 2 diabetes and risk of non-embolic ischaemic stroke in Japanese men and women. *Diabetologia*. 2004; 47(12):2137-44.
- 21- Janszky I, Hallqvist J, Ljung R, Ahlbom A, Hammar N. Prognostic role of the glucometabolic status assessed in a metabolically stable phase after a first acute myocardial infarction: the SHEEP study. *J Intern Med*. 2009; 265(4):465-75.
- 22- Kaarisalo MM, RiihÄ I, Arve S, Lehtonen A. Impaired glucose tolerance as a risk factor for stroke in a cohort of non-institutionalised people aged 70 years. *Age Ageing*. 2006; 35(6):592-6.

- 23- Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Bittner V, Couley JA, Hulley S, Barrett-Connor E. Impaired fasting glucose and cardiovascular outcomes in postmenopausal women with coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 2005; 142(10):813-20.
- 24- Kokubo Y, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Miyamoto Y, Furukawa Y, Kamide K, Kawanishi K, Okayama A, Yoshimasa Y. The combined impact of blood pressure category and glucose abnormality on the incidence of cardiovascular disease in a Japanese urban cohort: the Suita Study. *Hypertens Res.* 2010; 33(12):1238-43.
- 25- Lenzen M, Ryden L, Ohrvik J, Bartnik M, Malmberg K, Scholte Op Reimer W, Simoons ML, Euro Heart Survey Investigators. 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. *Eur Heart J.* 2006; 27(24):2969-74.
- 26- Liu J, Grundy SM, Wang W, Smith SC Jr, Veja GL, Wu Z, Zeng Z, Wang W, Zhao D. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome. *Am Heart J.* 2007; 153(4):552-8.
- 27- Oizumi T, Daimon M, Jimbu Y, Wada K, Kameda W, Susa S, Yamaguchi H, Ohnuma H, Tominaga M, Kato T. Impaired glucose tolerance is a risk factor for stroke in a Japanese sample - the Funagata study. *Metabolism.* 2008; 57(3):333-8.
- 28- Sung J, Song YM, Ebrahim S, Lawlor DA. Fasting blood glucose and the risk of stroke and myocardial infarction. *Circulation.* 2009; 119(6):812-9.
- 29- Tanne D, Koren-Morag N, Goldbourt U. Fasting plasma glucose and risk of incident ischemic stroke or transient ischemic attacks: a prospective cohort study. *Stroke.* 2004; 35(10):2351-5.
- 30- Vermeer SE, Sandee W, Algra A, Koudstaal PJ, Kappelle LJ, Dippel DW, Dutch TIA Trial Study Group. Impaired glucose tolerance increases stroke risk in nondiabetic patients with transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *Stroke.* 2006; 37(6):1413-7.
- 31- Yeboah J, Bertoni AG, Herrington DM, Post WS, Burke GL. Impaired fasting glucose and the risk of incident diabetes Mellitus and cardiovascular events in an adult population: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58(2):140-6.
- 32- Zhang Y, Galloway JM, Welty TK, Wiebers DO, Whisnant JP, Devereux RB, Kizer JR, Howard BV, Cowan LD, Yeh J, Howard WJ, Wang W, Best L, Lee ET. Incidence and risk

- factors for stroke in American Indians: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2008; 118(15):1577-84.
- 33- Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(13):1310-7.
- 34- 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 95783 individuals followed for 12,4 years. *Diabetes Care*. 1999; 22(2):233-40.
- 35- DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med*. 2001; 161(3):397-405.
- 36- Nakagami T, DECODA Study Group. Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. *Diabetologia*. 2004; 47(3):385-94.
- 37- DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe*. *Lancet*. 1999; 354(9179):617-21.
- 38- Konogaki K. Dysglycemia and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(12):1121.
- 39- Balasanthiran A, Zalin B, Baker EH, Shotliff K. Hyperglycaemia in the acute care setting. *Clin Med*. 2012; 12(3):272-5.
- 40- Nardi K, Milia P, Eusebi P, Paciaroni M, Caso V, Agnelli G. Predictive value of admission blood glucose level on short-term mortality in acute cerebral ischemia. *J Diabetes Complications*. 2012; 26(2):70-6.
- 41- Helgason CM. Blood glucose and stroke. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2012; 14(3):284-7.

# ANEXO

**BMJ PUBLISHING GROUP LTD. LICENSE  
TERMS AND CONDITIONS**

Apr 23, 2013

---

This is a License Agreement between Patricia Pinto ("You") and BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Publishing Group Ltd.") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by BMJ Publishing Group Ltd., and the payment terms and conditions.

**All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.**

License Number	3134971169829
License date	Apr 23, 2013
Licensed content publisher	BMJ Publishing Group Ltd.
Licensed content publication	British Medical Journal
Licensed content title	Effect of pre-diabetes on future risk of stroke: meta-analysis
Licensed content author	Meng Lee, Jeffrey L Saver, Keun-Sik Hong, Sarah Song, Kuo-Hsuan Chang, Bruce Ovbiagele
Licensed content date	Jun 7, 2012
Volume number	344
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	Individual
Format	Print
Portion	Figure/table/extract
Number of figure/table/extracts	5
Will you be translating?	Yes
Number of languages	1
Languages	Portuguese
Circulation/distribution	10
Title of your thesis / dissertation	Pre-diabetes and risk of stroke
Expected completion date	May 2013
Estimated size(pages)	30
BMJ VAT number	674738491
Billing Type	Invoice
Billing address	Rua de Damão nº297 tras Matosinhos, São Mamede Infesta 4465-119 Portugal
Permissions Cost	0.00 EUR
VAT (0.0%)	0.00 EUR

**ELSEVIER LICENSE  
TERMS AND CONDITIONS**

Apr 23, 2013

---

This is a License Agreement between Patricia Pinto ("You") and Elsevier ("Elsevier") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by Elsevier, and the payment terms and conditions.

**All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.**

Supplier	Elsevier Limited The Boulevard, Langford Lane Kidlington, Oxford, OX5 1GB, UK
Registered Company Number	1982084
Customer name	Patricia Pinto
Customer address	Rua de Damão nº297 tras Matosinhos, São Mamede Infesta 4465-119
License number	3134990455763
License date	Apr 23, 2013
Licensed content publisher	Elsevier
Licensed content publication	Journal of the American College of Cardiology
Licensed content title	Pre-Diabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk
Licensed content author	Scott M. Grundy
Licensed content date	14 February 2012
Licensed content volume number	59
Licensed content issue number	7
Number of pages	9
Start Page	635
End Page	643
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Intended publisher of new work	other
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	print
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	Yes
Number of languages	1
Languages	Portuguese
Order reference number	
Title of your thesis/dissertation	Pre-diabetes and risk of stroke
Expected completion date	May 2013
Estimated size (number of pages)	30
Elsevier VAT number	GB 494 6272 12
Permissions price	0.00 USD
VAT/Local Sales Tax	0.0 USD / 0.0 GBP
Total	0.00 USD