



DIABETES MELLITUS TIPO 2: IMPACTO DO CONTROLO INTENSIVO DA GLICEMIA NA NEFROPATIA DIABÉTICA

Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, Krumholz HM, Parikh CR. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012 May 28; 172 (10): 761-9.

Contexto

O controlo intensivo da glicemia em doentes com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) tem sido proposto como uma medida preventiva de doença renal. Apesar de existirem vários estudos a demonstrar a sua influência na prevenção do aparecimento da albuminúria (*surrogate renal end point*), desconhece-se o seu papel protector na elevação da creatinina sérica, progressão para doença renal terminal (DRT) e mortalidade por doença renal (*clinical renal end points*). Ainda assim, mesmo perante a falta de evidência, as *guidelines* NKF KDOQI 2007 (*National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease*) e ADA 2011 (*American Diabetes Association*) continuam a recomendar um controlo apertado da glicemia na prevenção da doença renal e outras complicações microvasculares. De salientar que estas *guidelines* se baseiam em estudos que apenas demonstraram uma melhoria na albuminúria e não em *clinical renal end points*, e além disso revelaram não diminuir a morte por doença cardiovascular, tendo mesmo o estudo ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) verificado um aumento de 22% no risco de morte nos doentes com controlo glicémico intensivo.

Objectivo

Avaliar os benefícios do controlo glicémico intensivo versus convencional relativamente a *renal outcomes* em adultos com DM2.

Métodos

Foram pesquisados artigos nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e Cochrane desde 1 de Janeiro de 1950 a 31 de Dezembro de 2010, conduzidos em humanos com idade igual ou superior a 19 anos, sem restrição de língua, género ou tipo de jornal. A pesquisa visou identificar ensaios clínicos controlados e randomizados que comparassem *surrogate renal end points* (microalbuminúria, macroalbuminúria) com *clinical renal end points* (elevação da creatini-

na sérica, DRT e morte por doença renal) em doentes com DM2 sob controlo intensivo da glicemia comparativamente ao controlo convencional.

Resultados

Foram incluídos sete estudos que envolveram 28 065 adultos monitorizados durante 2 a 11,1 anos. Comparado com o controlo convencional, o controlo intensivo da glicemia reduziu de forma estatisticamente significativa o risco de microalbuminúria (risco relativo [RR] 0,86 [95% IC 0,76-0,96], $p=0,009$) e macroalbuminúria (RR 0,74 [0,65-0,85], $p=0,001$), mas não a elevação da creatinina sérica (RR 1,06 [0,92-1,22], $p=0,44$), DRT (RR 0,69 [0,46-1,05], $p=0,09$) ou morte por doença renal (RR 0,99 [0,55-1,79], $p=0,98$). A análise de regressão revelou que as diferenças observadas na HbA1c entre o controlo convencional e o intensivo estavam associadas a benefícios a nível de *surrogate renal end points*. A incidência cumulativa de elevação da creatinina sérica, DRT e morte por doença renal foi baixa (<4%, <1,5%, <0,5%, respectivamente), comparada com a incidência de microalbuminúria (23%) e macroalbuminúria (5%), em ambos os grupos estudados.

Conclusões

O controlo intensivo da glicemia reduz o risco de microalbuminúria e macroalbuminúria, mas não existe evidência que o mesmo reduza o risco de *clinical renal end points* significativos, durante os anos de *follow-up* dos estudos. Os autores apontam algumas razões para esta falta de evidência: início tardio do controlo intensivo da glicemia, duração insuficiente do tratamento, redução não satisfatória da HbA1c, existência de outros factores de risco para nefropatia como HTA e dislipidemia, presença de outras causas de morte que impeçam a manifestação de *clinical renal end points* em tempo suficiente e poder estatístico inadequado para detectar diferenças significativas. Os autores concluem ainda que não existirá benefício em iniciar tratamento intensivo da glicemia a meio da evolução da doença para prevenção de doença renal.

Comentário

Da análise do artigo depreende-se que o controlo in-

tensivo da glicemia tem como objectivo valores alvo da HbA1c inferiores a 6-7,1% ou glicemia em jejum inferior



a 108 mg/dL.

De acordo com a evidência disponível não parece correcto obter valores de HbA1c o mais baixo possível.¹ As *guidelines* actuais da ADA sugerem que estes devem ser personalizados de acordo com os factores individuais de cada doente, aconselhando valores inferiores a 6,5-8%.² No caso de Portugal, as normas da Direcção-Geral de Saúde vão de encontro a estes números, sendo recomendado um valor inferior a 6,5%, que pode ser adaptado a cada doente.³ Desta forma, poderá constituir fonte de polémica efectuar, nos diabéticos tipo 2, um controlo demasiado apertado da glicemia.

Convém, no entanto, referir que os estudos incluídos na meta-análise apresentavam características diferentes entre si, nomeadamente: o número de participantes (variou de 110 a 11 140); valores alvo de HbA1c (<6 a 7,1%) / glicemia em jejum (<108 mg/dL); terapêutica para atingimento do controlo glicémico (insulina, sulfonilureia, metformina, rosiglitazona); tempos de *follow-up* (entre 2 a 11,1 anos); tempo de evolução da DM2 (6,5 a 12 anos de evolução, exceptuando o estudo UKPDS^{4,5} que incluiu DM2 de novo); existência de outros factores de risco para doença renal (HTA, dislipidemia) e consequente terapêutica (IECA/ARA, estatina). Verifica-se também, pela análise do artigo, que o tempo decorrido desde o diagnóstico da DM2 até ao final de cada estudo variou entre 10 e 17,6 anos, o que poderá não ser tempo suficiente para mostrar o efeito benéfico do controlo da glicose na DRT, que tipicamente se manifesta após 25 anos de duração da DM2.⁶ No entanto, sabe-se que pode existir um atraso no diagnóstico desta doença, que frequentemente é de pelo menos 5 anos⁶, o que em alguns estudos já poderia ser tempo suficiente para mostrar algum benefício clínico do controlo intensivo da glicemia, se é que ele existe.

Nesta sequência, um seguimento mais alargado de uma *cohort* do UKPDS de 3 277 participantes, com um total aproximado de 22 anos de duração e que não foi incluído na meta-análise em questão, mostrou existir benefício da terapia intensiva no desenvolvimento da doença renal, nomeadamente insuficiência renal (especialmente quando o tratamento é iniciado precocemente no decurso da DM2).⁷ De forma semelhante, a ADA 2012 refere que a optimização do controlo glicémico contribui para a redução do risco ou atraso de progressão de nefropatia com um nível de evidência A, apesar de não es-

pecificar que graus de nefropatia são esses (*surrogate vs. clinical renal end points*).² Existe também uma meta-análise de 2011 da Cochrane com 29 986 participantes (que incluiu, para além dos sete artigos avaliados na meta-análise em estudo, 13 outros ensaios clínicos controlados e aleatorizados), com *follow-up* entre 3 e 12,5 anos, que revelou que o maior controlo glicémico melhora as complicações microvasculares. Nesta meta-análise houve redução do risco de progressão da nefropatia no grupo do controlo intensivo comparativamente ao grupo *standard* (RR 0,89, 95% IC 0,83-0,95). No entanto, há que ressaltar que a definição de nefropatia varia entre os estudos, não se encontrando explícito as variáveis estudadas (nefropatia subclínica e/ou clínica).⁸

Finalmente, o artigo em análise vem reforçar a ideia da dificuldade de avaliação das complicações da DM, nomeadamente a nefropatia, sobretudo aquelas com mais impacto clínico, tanto por se desenvolverem ao fim de muitos anos como por serem prevalentes outros factores de risco/co-morbilidades para doença renal. Verifica-se que existem numerosos estudos a demonstrar benefício do tratamento intensivo nas lesões precursoras de doença renal, não se verificando o mesmo para as complicações mais graves. Seriam úteis estudos com maior tempo de *follow-up* e definição clara do tipo de lesão renal (subclínica e/ou clínica) para se avaliar se realmente um controlo intensivo da glicemia atrasa o desenvolvimento de nefropatia clínica.

No entanto, é de ter em consideração que o controlo intensivo da glicemia aumenta o risco relativo de hipoglicemia grave na ordem dos 30%⁹ e gera aumento de custos. Contudo, estes são largamente compensados pela redução do custo das complicações e pelo aumento de tempo sem complicações.¹⁰

Sendo assim, uma intervenção eficaz na DM2 é útil e previne complicações microvasculares, sobretudo se essa intervenção for realizada numa fase precoce da doença. Todavia, seria mais vantajoso avaliar se estas intervenções intensivas conduzem a efeitos maléficos nos doentes, o que não foi ainda bem estudado (excepto pelo estudo ACCORD¹¹ que revelou um aumento de 22% no risco de morte).

Rita Eiriz – USF São João do Porto

Cristina Sousa – USF Renascer

Internas de formação específica de Medicina Geral e Familiar

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Margolis KL, O'Connor PJ. Prioritizing treatments in type 2 diabetes mellitus: Comment on "Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2012 May 28; 172 (10): 770-2.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2012. *Diabetes Care* 2012 Jan; 35 (Suppl 1): S11-S63.
3. Norma da DGS nº 005/2011, de 31/01/2011: "Prevenção e Avaliação da Nefropatia Diabética". Lisboa: DGS; 2011.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998 Sep 12; 352 (9131): 837-53.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998 Sep 12; 352 (9131): 854-65.
6. Nathan DM. Understanding the long-term benefits and dangers of intensive therapy of diabetes: Comment on "Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2012 May 28; 172 (10): 769-70.
7. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 Oct 9; 359 (15): 1577-89.
8. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Jun 15; 86): CD008143.
9. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011 Nov 24; 343: d6898. doi: 10.1136/bmj.d6898.
10. Gray A, Raikou M, McGuire A, Fenn P, Stevens R, Cull C, et al. Cost effectiveness of an intensive blood glucose control policy in patients with type 2 diabetes: economic analysis alongside randomised controlled trial (UKPDS 41). United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 2000 May 20; 320 (7246): 1373-8.
11. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 Jun 12; 358 (24): 2545-59.