

Editor: Flávio Danni Fuchs

## Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes

The advance collaborative group

Comentários: Felipe Homem Valle<sup>1</sup>, Flávio Danni Fuchs<sup>1</sup>

### DESCRIÇÃO DO ESTUDO

A prevalência de *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) está aumentando na população mundial. Em consequência disso, um número maior de indivíduos desenvolverá doenças vasculares, como doença arterial coronariana e doença cerebrovascular. As diretrizes atuais recomendam que o alvo terapêutico de hemoglobina glicosilada seja igual ou inferior a 7% em pacientes com DM2. Atualmente, estudos de grande porte não foram consistentes em esclarecer os benefícios de diferentes estratégias de controle glicêmico, em relação à prevenção de eventos vasculares.

O presente estudo tem por objetivo avaliar a repercussão ao sistema cardiovascular de duas estratégias distintas de controle glicêmico: controle intensivo da glicemia, definido como utilização de gliclazida – hipoglicemiante da classe das sulfoniluréias – e outras drogas, conforme necessidade, com objetivo de atingir nível de hemoglobina glicosilada inferior ou igual a 6,5% *versus* controle-padrão da glicemia, definido como nível-alvo de hemoglobina glicosilada igual ou inferior a 7% (de acordo com diretrizes atuais para manejo do DM2). Foi realizado período de seis semanas de *run-in*, no qual os participantes receberam uma combinação de duas drogas anti-hipertensivas: ramipril e indapamida. Após esse período, 11.140 indivíduos foram alocados aleatoriamente para uma das estratégias de controle glicêmico descritas.

O desfecho primário do estudo foi composto de eventos macrovasculares (morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não-fatal e acidente vascular encefálico não-fatal) e microvasculares (estabelecimento ou piora da nefropatia ou retinopatia). Após período médio de cinco anos de seguimento, os níveis médios de hemoglobina glicosilada diferiram entre os dois grupos: 6,5% e 7,3% nos grupos intensivo e controle, respectivamente. A incidência de eventos vasculares, analisados conjuntamente, foi de 18,1% no grupo intensivo e de 20% no grupo exposto ao controle glicêmico padrão (*hazard ratio*, 0,90; intervalo de confiança de 95%, 0,82-0,98;  $p = 0,01$ ).

Comparativamente ao grupo-controle glicêmico padrão, houve redução significativa da incidência de eventos microvasculares (*hazard ratio*, 0,86; intervalo de confiança de 95%, 0,77-0,97;  $p = 0,01$ ). Não houve diferença significativa na incidência de eventos macrovasculares (*hazard ratio*, 0,94; intervalo de confiança de 95%, 0,84-1,06,  $p = 0,32$ ). Também não houve diferença significativa nas taxas de mortalidade entre os dois grupos: 8,9% para o grupo-controle glicêmico intensivo e 9,6% para o grupo-controle glicêmico padrão (*hazard ratio*, 0,93; intervalo de confiança de 95%, 0,83-1,06,  $p = 0,28$ ). Aparentemente, não houve interações para os resultados do desfecho primário entre as intervenções aos controles pressórico e glicêmico.

### COMENTÁRIO

O estudo ADVANCE é um ensaio clínico randomizado de grande expressão que compara duas estratégias distintas de controle glicêmico em portadores de DM2, na ocorrência de eventos vasculares. Os resultados do estudo demonstraram que houve redução de eventos microvasculares, sobretudo à custa de diminuição das taxas de piora ou instalação de nefropatia. A incidência de eventos macrovasculares foi semelhante entre os dois grupos, igualdade que também ocorreu para as taxas de morbidade e mortalidade por eventos cardiovasculares.

A redução de eventos renais encontrada no estudo ADVANCE contrasta com os resultados do estudo UKPDS<sup>1</sup>, no qual não houve redução nesse desfecho. De forma semelhante ao UKPDS, não demonstrou efeitos preventivos de eventos macrovasculares com sulfoniluréia. A ausência de diferenças de mortalidade entre os grupos contrasta com os recentes resultados do estudo ACCORD<sup>2</sup>, que foi interrompido precocemente, devido à excessiva taxa de mortalidade dos indivíduos submetidos a controle glicêmico intensivo. Explicações aventadas para essa discrepância são efeitos deletérios do controle mais intensivo no ACCORD e o tipo de hipoglicemiante mais freqüentemente empregado, uma glitazona no caso do estudo ACCORD.

1 Unidade de Hipertensão Arterial do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS. Correspondência para: Unidade de Hipertensão Arterial do Serviço de Cardiologia do HC-UFRGS. Rua Ramiro Barcelos, 2.350 – 90035-903 – Porto Alegre, RS. Fone: (51) 2101-8420. E-mail: ffuchs@hcupa.ufrgs.br

## REFERÊNCIAS

1. 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;352:837-53.
2. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.

## LEITURA RECOMENDADA

The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560-72.