

## COMENTÁRIO EDITORIAL

## O diabetes e a morte precoce

*“a imaginação do homem não é nenhuma Carathis, para explorar impunemente todas as suas cavernas. Ai de mim! O repugnante exército de terrores sepulcrais não pode ser considerado totalmente irreal – mas, assim como os demônios ... eles precisam dormir, ou podem nos devorar” Edgar Allan Poe (O enterro prematuro)*

Andrei C Sposito

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) se tornou uma das doenças crônicas mais comuns em todo mundo como resultado de vulnerabilidades gênicas diversas às mudanças no estilo de vida e ao envelhecimento. Segundo estimativas da International Diabetes Federation (IDF), nesses últimos 20 anos, presenciamos uma pequena desaceleração no aumento da prevalência de DM2, à razão de 0,5% ao ano, mas a despeito disso a doença atingiu 7% da população mundial de adultos e é causa em cerca de 10% das mortes (1-8). De fato, o diagnóstico de DM2 está atrelado à antecipação da morte em até duas décadas de acordo com gênero e a prematuridade em que se apresenta (9). Como no conto do Allan Poe, conviver sob a sentença inexorável da morte prematura tem sido um dilema para pacientes, familiares e médicos em todo o mundo. Em adição a isso, morbidades como a amaurose, demência, neuropatias e doença renal crônica fazem desta doença um tema de absoluta urgência e relevância.

A doença cardiovascular (CV) permanece sendo responsável por 80% destas mortes (10); ou ainda mais se considerarmos o aumento da incidência de eventos CV fatais que se inicia 15 anos antes do diagnóstico de DM2 (11). Portanto, duas das principais variáveis desta equação letal estão claramente definidas; *i.e.* surgimento de DM2 e incidência de doenças cardiovasculares. Nesse sentido, numerosos estudos observacionais indicaram potenciais elementos mediadores nesta associação e uma sequência igualmente numerosa de estudos prospectivos aleatorizados foram realizados para identificar freios a elevada mortalidade. Inicialmente, atenuação da mortalidade foi obtida com o controle da pressão arterial (-3.2 mortes por 1.000 pacientes ano por 10 mm Hg)(12) e do LDL colesterol (-2.1 mortes por 1.000 pacientes ano por 39 mg/dL)(13). A intensificação desses controles,

no entanto, não acrescentou em sobrevida deixando um risco residual acentuado nesses pacientes(14,15). De forma semelhante, o controle intensivo da glicemia para valores próximos aos de voluntários saudáveis não atenuou a mortalidade (16) e em um dos estudos até se associou ao aumento de mortalidade (+2.9 mortes por 1.000 pacientes ano)(17).

Esse panorama de incertezas e de mortalidade residual elevada motivaram a busca por novos alvos terapêuticos sistematicamente testados em estudos de segurança cardiovascular. É premissa natural para esses tipos de estudos que os desfechos adversos sejam diretamente relacionáveis aos fármacos testados. Portanto, o controle dos fatores de risco precisa ser equivalente nos braços do estudo. Apesar desta *equipoise*, surpreendentemente, duas classes de hipoglicemiantes demonstraram redução de mortalidade. Inibidores do “sodium-glucose cotransporter-2” (SGLT-2i) (-9 mortes por 1.000 pacientes ano) (18) e agonistas do “Glucagon-like peptide-1” (GLP-1) (-4 mortes por 1.000 pacientes ano) (19). De forma inédita, a possibilidade de prolongar a vida de indivíduos com DM2 em adição ao benefício esperado do controle dos fatores de risco tradicionais foi demonstrada.

Embora os “randomized controlled trials” (RCT) sejam a ferramenta mais acurada para se consolidar uma evidência, como esta acima, sua maior limitação reside na baixa validade externa dos seus achados uma vez que critérios de seleção excluem uma grande proporção dos pacientes diabéticos (20). Como exemplo, os pacientes arrolados nestes estudos com iSGLT2 ou agonistas GLP-1 representam 4,2% (21) e 12,8% (22), respectivamente, da população de DM2. Em outras palavras, o RCT é a melhor ferramenta se testar uma hipótese mas é limitado para identificar quem são os pacientes que se beneficiam desta evidência.

Para investigar o quão generalizável é uma evidência, o uso de estudos observacionais ou “Real World Evidence” (RWE) se tornaram fundamentais. Como não há aleatorização, o pareamento para dezenas de características clínicas tornou-se possível com o uso do “Propensity Score Matching” (PSM) para abrandar a heterogeneidade entre os grupos comparados (23). Apesar do avanço, os diferentes métodos de PSM não são hábeis em prevenir alguns vieses como desproporção entre confundidores não medidos ou desconhecidos entre os grupos (24). Por fim, nestes estudos, o adjudicamento dos desfechos não segue uma abordagem sistemática e está sujeita a diferenças regionais. Assim, desfechos absolutos como mortalidade devem ser preferidos, o número de covariáveis de pareamento deve ser expressivo e os resultados devem ser interpretados como efeitos ajustados em vez de efeitos causais.

Nessa edição, um estudo RWE foi realizado com registros de 235 mil pacientes da Coreia do Sul, Japão,

Cingapura, Israel, Austrália e Canadá e analisado com um PSM bem empregado avaliando o efeito dos iSGLT2 mortalidade total e CV (25). Em consistência com um estudo semelhante incluindo diabéticos dos Estados Unidos, Noruega, Dinamarca, Suécia, Alemanha e Reino Unido, o uso de SGLT2i quando comparado aos demais antidiabéticos foi associado a uma redução de cerca de 50% no risco de morte (26). Chama a atenção em ambos RWEs a magnitude do benefício clínico numa população majoritariamente de prevenção primária, com baixa prevalência de doença macro e microvascular. Em suma, 2 RWEs (25,26) envolvendo 12 países e cerca de 540 mil pacientes com DM2 demonstraram a validade externa de 2 RCTs (18,27), *i.e.* o uso de SGLT2i deve ser sistematicamente considerado como estratégia de prevenção da morte prematura após o diagnóstico de DM2. Num cenário no qual esta possibilidade inexistia, o fim da inexorabilidade já é uma enorme vitória.

## REFERÊNCIAS

1. IDF Diabetes Atlas. 1st ed. ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2000.
2. IDF Diabetes Atlas. 2nd edition ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2003.
3. IDF Diabetes Atlas. 3rd edition ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2006.
4. IDF Diabetes Atlas. 4th edition ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2009.
5. IDF Diabetes Atlas. 5th edition ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2011.
6. IDF Diabetes Atlas. 6th edition ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013.
7. IDF Diabetes Atlas. 7th edition ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015.
8. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;138:271-281.
9. Emerging Risk Factors C, Di Angelantonio E, Kaptoge S et al. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA* 2015;314:52-60.
10. Wright AK, Kontopantelis E, Emsley R et al. Life Expectancy and Cause-Specific Mortality in Type 2 Diabetes: A Population-Based Cohort Study Quantifying Relationships in Ethnic Subgroups. *Diabetes Care* 2017;40:338-345.
11. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willett WC, Manson JE. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1129-34.
12. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603-15.
13. Cholesterol Treatment Trialists C, Kearney PM, Blackwell L et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
14. Brouwer TF, Vehmeijer JT, Kalkman DN et al. Intensive Blood Pressure Lowering in Patients With and Patients Without Type 2 Diabetes: A Pooled Analysis From Two Randomized Trials. *Diabetes Care* 2018;41:1142-1148.
15. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:941-950.
16. Fang HJ, Zhou YH, Tian YJ, Du HY, Sun YX, Zhong LY. Effects of intensive glucose lowering in treatment of type 2 diabetes mellitus on cardiovascular outcomes: A meta-analysis of data from 58,160 patients in 13 randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2016;218:50-58.
17. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study G, Gerstein HC, Miller ME et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
18. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
19. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
20. Kravitz RL, Duan N, Braslow J. Evidence-based medicine, heterogeneity of treatment effects, and the trouble with averages. *Milbank Q* 2004;82:661-87.
21. Wittbrodt ET, Eudicone JM, Bell KF, Enhoffer DM, Latham K, Green JB. Eligibility varies among the 4 sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor cardiovascular outcomes trials: implications for the general type 2 diabetes US population. *Am J Manag Care* 2018;24:S138-S145.
22. Wittbrodt ET, Eudicone JM, Bell KF, Enhoffer DM, Latham K, Green JB. Generalizability of glucagon-like peptide-1 receptor agonist cardiovascular outcome trials enrollment criteria to the US type 2 diabetes population. *Am J Manag Care* 2018;24:S146-S155.
23. Schneeweiss S, Rassen JA, Glynn RJ, Avorn J, Mogun H, Brookhart MA. High-dimensional propensity score adjustment in studies of treatment effects using health care claims data. *Epidemiology* 2009;20:512-22.
24. Wang SV, Jin Y, Fireman B et al. Relative Performance of Propensity Score Matching Strategies for Subgroup Analyses. *Am J Epidemiol* 2018.
25. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S et al. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2628-2639.
26. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation* 2017;136:249-259.
27. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-657.