

Alvos de hemoglobina Glicada para controle glicêmico com terapia farmacológica para adultos não gestantes com diabetes mellitus tipo 2: uma atualização de declaração de orientação do American College of Physicians

*Amir Qaseem, MD, PhD, MHA; Timothy J. Wilt, MD, MPH; Devan Kansagara, MD, MCR; Carrie Horwitch, MD, MPH; Michael J. Barry, MD; Mary Ann Forciea, MD; para o Comitê de Diretrizes Clínicas do American College of Physicians (*)*

Hemoglobin A1c Targets for Glycemic Control With Pharmacologic Therapy for Nonpregnant Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: A Guidance Statement Update From the American College of Physicians

Disponível em:

<http://annals.org/aim/fullarticle/2674121/hemoglobin-1c-targets-glycemic-control-pharmacologic-therapy-nonpregnant-adults-type>

O diabetes mellitus é uma das principais causas de morte nos Estados Unidos e está associado a complicações microvasculares e macrovasculares. Aproximadamente 29,1 milhões de pessoas, ou 9,3% da população dos EUA, têm diabetes tipo 2.

No Brasil, em 2013, estimou-se que existiriam 11.933.580 pessoas, na faixa etária de 20 a 79 anos, com diabetes mellitus.

(<http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/diabetes-tipo-2/001-Diretrizes-SBD-Epidemiologia-pg1.pdf>)

Diretrizes têm historicamente recomendado iniciação ou intensificação da terapia farmacológica para alcançar alvos específicos de hemoglobina glicada, dependendo da população em questão. O alvo ideal permanece incerto.

O objetivo desta declaração de orientação do Colégio Americano de Médicos (ACP) é revisar criticamente as diretrizes disponíveis de várias organizações e as evidências incluídas para auxiliar os médicos na tomada de decisões sobre metas ao usar a terapia farmacológica em adultos com diabetes tipo 2. Dados recentes sugerindo que

novos agentes reduzem a morbidade e a mortalidade cardiovascular em pacientes de alto risco com diabetes tipo 2 provocaram pedidos para uma mudança nos alvos para controle do diabetes. Alguns preveem que as decisões de tratamento acabarão por ser mais baseadas no risco cardiovascular do que na realização de hemoglobinas glicadas (HbG) específicas, metas análogas às recentes mudanças na gestão de lipídios.

Esta declaração enfoca os benefícios e danos de atingir níveis de Hemoglobina Glicada mais baixos em comparação com níveis mais altos. O público-alvo são todos os clínicos, e a população alvo são os adultos, não gestantes, com diabetes tipo 2.

Métodos

O Comitê de Diretrizes Clínicas (CGC) do ACP desenvolve declarações de orientação sobre questões onde várias diretrizes conflitantes estão disponíveis, garantindo o fornecimento aos médicos de uma revisão rigorosa das diretrizes e das evidências analisadas. Em seguida, são adotadas recomendações clínicas caso haja concordância em relação aos benefícios e danos, ou são realizadas adaptações, caso sejam necessárias mudanças, baseadas nos critérios de evidência de benefício.

Fontes de dados e seleção de diretrizes

A partir da National Guideline Clearinghouse e da biblioteca da Guidelines International Network (maio de 2017) foram incluídas diretrizes que foram desenvolvidas por organizações nacionais, foram publicadas em inglês e tiveram como alvo a população correta. Nossa pesquisa resultou na seleção de diretrizes do Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (NICE) e do Instituto de Melhoria de Sistemas Clínicos (ICSI). Com base no conhecimento e experiência dos membros do ACP CGC, também foram selecionadas diretrizes não identificadas no banco de dados inicial da pesquisa, mas comumente utilizadas na prática clínica: a Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos e o Colégio Americano de Endocrinologia (Diretriz AACE / ACE), a diretriz da American Diabetes Association (ADA), a diretriz da Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) e do Departamento de Assuntos de Veteranos e Departamento de Defesa dos EUA (VA / DoD) diretriz.

Avaliação de Qualidade

Seis coautores revisaram e avaliaram independentemente cada diretriz usando o instrumento AGREE II (Avaliação de Diretrizes para Pesquisa e Avaliação II). Este instrumento realiza 23 perguntas nos 6 domínios seguintes: escopo e propósito, envolvimento das partes interessadas, rigor no desenvolvimento, clareza de apresentação, aplicabilidade e independência editorial. Os autores pontuaram cada diretriz de forma independente, e os escores foram comparados.

Resumo das Diretrizes Avaliadas pelo Instrumento AGREE II

Foram revistas e classificadas 6 diretrizes enfocando somente as seções que avaliam a Hb glicada alvo em pacientes com diabetes tipo 2. A diferença fundamental entre as diretrizes de alta e baixa pontuação foi a metodologia. As duas diretrizes com pontuação mais baixa, AACE / ACE e ADA, tiveram as menores pontuações no envolvimento das partes interessadas, aplicabilidade, independência editorial e rigor científico.

Todas as diretrizes revisadas recomendam a individualização dos alvos da Hb Glicada com base nas características do paciente, tais como comorbidades e risco de hipoglicemia. As diretrizes da ADA e da SIGN recomendam uma meta de 7% para a população em geral, enquanto a AACE / ACE recomenda 6,5% (se puder ser alcançado com segurança). A diretriz NICE especifica 6,5% ou 7%, dependendo do regime de tratamento do paciente. Tanto o ICSI quanto o VA / DoD recomendam intervalos de acordo com as características do paciente. A diretriz do ICSI recomenda menos de 7% a menos de 8% com base nos fatores do paciente, enquanto o VA / DoD recomenda os seguintes intervalos de objetivos baseados na expectativa de vida e comorbidades: 6% a 7% para pacientes com expectativa de vida maior que 10 a 15 anos e nenhuma complicação microvascular ou leve; 7% a 8,5% para aqueles com doença microvascular ou macrovascular estabelecida, condições comórbidas ou expectativa de vida de 5 a 10 anos; e 8% a 9% para aqueles com expectativa de vida menor que 5 anos e condições comórbidas significativas. Todas as diretrizes reconhecem que

os alvos da Hb Glicada podem ser maiores em pacientes com comorbidades e expectativa de vida limitada.

Foram analisadas as evidências apresentadas nessas diretrizes, especificamente cinco grandes estudos randomizados de longo prazo com uma estratégia de "tratamento ao alvo" e relatórios correspondentes sobre o acompanhamento prolongado.

Estudos recentes que avaliaram a eficácia e a segurança de vários medicamentos para diabetes mais recentes (inibidores do cotransportador sódico-glicose-2, inibidores da dipeptidil peptidase-4 e agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon) não foram considerados nas seções da diretriz relacionadas ao alvo da HB glicada, porque esses estudos não foram projetados para avaliar estratégias de tratamento para alvo.

Benefícios e danos de alvos mais baixos de Hb Glicada : evidências de estudos clínicos

Cinco ensaios grandes, de longo prazo e randomizados (Alvo HbG de 6,3% a 7,4%) foram comparados com outros com metas menos rígidas (de 7,3% a 8,4%) (idade média da linha de base, 53 a 66 anos).

Foi observado que o principal efeito do controle glicêmico mais intenso foram pequenas reduções absolutas no risco de eventos microvasculares subclínicos, como a retinopatia detectada na triagem oftalmológica ou nefropatia definida pelo desenvolvimento ou progressão da albuminúria. Os estudos não mostraram de forma consistente que o controle glicêmico intenso com HB glicada abaixo de 7% reduziram eventos microvasculares clínicos, como perda ou comprometimento da visão, doença renal terminal ou neuropatia dolorosa, ou eventos macrovasculares e morte.

Um ensaio com metformina em adultos com excesso de peso mostrou uma redução em todas as causas e morte relacionada ao diabetes por pelo menos 10 anos (22).

Em todos os estudos, os pacientes aleatoriamente designados para terapia mais intensiva necessitaram de mais medicações antiglicêmicas em doses mais altas, o que

levou a mais eventos adversos do que nos grupos menos intensivos. Em um estudo, o controle muito intensivo resultou em aumento do risco de morte.

Comentários sobre principais estudos analisados

ACCORD

O estudo ACCORD comparou os efeitos da terapia intensiva (níveis alvo de HbG <6,0%) com os da terapia padrão (níveis alvo de Hb G de 7,0% a 7,9%; níveis alcançados, 6,4% vs. 7,5%). Os participantes tinham uma idade média de 62,2 anos e um nível basal mediano de Hb G de 8,1%. O ensaio foi encerrado precocemente (acompanhamento médio, 3,5 anos) devido ao aumento da mortalidade por todas as causas (razão de risco [RR], 1,22 [IC 95%, 1,01 a 1,46]), morte relacionada ao sistema cardiovascular (HR, 1,35 IC, 1,04 a 1,76]), e eventos hipoglicêmicos necessitando de assistência no grupo designado para a menor HbG. O tratamento intensivo não reduziu o risco de eventos cardiovasculares adversos maiores (HR, 0,90 [IC, 0,78 a 1,04]), acidente vascular cerebral fatal ou não fatal, ou insuficiência cardíaca congestiva fatal ou não fatal. Os participantes que receberam tratamento intensivo tiveram menos infartos do miocárdio não-fatais (HR, 0,76 [IC, 0,62 a 0,92]). A terapia intensiva não reduziu o risco de desfechos microvasculares (incluindo insuficiência renal, duplicação da creatinina sérica, deficiência visual, fotocoagulação da retina e neuropatia), mas levou a pequenas reduções absolutas no início da albuminúria. O acompanhamento adicional através de uma mediana de 5 anos confirmou os achados do relatório original (alcançou os níveis de HbG : grupo intensivo, 7,2%; grupo padrão, 7,6%).

O ensaio foi interrompido precocemente porque o controle glicêmico mais intensivo foi associado a um aumento de 22% na mortalidade por todas as causas, um aumento de 35% na morte relacionada à doença cardiovascular e um aumento de três vezes no risco de hipoglicemia grave. O tratamento mais intensivo também resultou em ganho de peso aumentado de mais de 10 kg (27,8% vs. 14,1%) e aumento da retenção de líquidos.

ADVANCE

O estudo ADVANCE incluiu participantes com idade média de referência de 66 anos, nível basal médio de HbG de 7,5%. O tratamento intensivo (níveis de HbG : meta $\leq 6,5\%$; alcançado, 6,5%) comparado ao tratamento padrão (níveis de HbG alcançados de 7,3%) não reduziu os eventos macrovasculares maiores (HR, 0,94 [IC, 0,84 a 1,06]), mortalidade de todas as causas (HR, 0,93 [IC, 0,83 a 1,06]), ou morte relacionada ao sistema cardiovascular (HR, 0,88 [IC, 0,74-1,04]) em uma média de 5 anos. O tratamento intensivo resultou em redução da incidência de eventos macrovasculares e microvasculares combinados (18,1% vs. 20,0%; HR, 0,90 [IC, 0,82 a 0,98]) e eventos microvasculares (9,4% vs. 10,9%; HR, 0,86 [IC, 0,77 a 0,97]) ao longo de uma mediana de 5 anos. Isto foi principalmente devido a uma pequena redução absoluta na incidência de nefropatia (4,1% vs. 5,2%; HR, 0,79 [IC, 0,66 a 0,93]) principalmente devido ao desenvolvimento de macroalbuminúria. O alvo inferior não afetou a duplicação da creatinina sérica, neuropatia, retinopatia ou deterioração visual. Os efeitos foram consistentes entre os subgrupos, incluindo aqueles com história de doença microvascular ou macrovascular.

Eventos hipoglicêmicos mais graves foram observados com o controle glicêmico intensivo (2,7% vs. 1,5%; HR, 1,86 [IC, 1,42-2,40]). Hipoglicemia menor também ocorreu mais freqüentemente, e a hospitalização foi mais comum (44,9% vs. 42,8%; HR, 1,07 [IC, 1,01 a 1,13]).

UKPDS

Os estudos do UKPDS envolveram dois estudos separados avaliando o controle glicêmico intensivo versus terapia convencional (dieta e tratamentos subsequentes se persistir hiperglicemia acentuada) em adultos (idade média de 54 anos) com diabetes tipo 2 diagnosticada recentemente. Um terço dos participantes tinha retinopatia no início do estudo. O maior estudo UKPDS 33 (n = 3867; idade média inicial de 54 anos) comparou controle glicêmico intensivo (glicemia de jejum alvo < 6 mmol / L [108 mg / dL]; mediana de HbG 7%) utilizando quer as sulfonilureias ou insulina versus controle menos rigoroso (alvo glicemia de jejum melhor possível com dieta; mediana

de HbG de 7,9% com dieta e hipoglicemiantes se os pacientes desenvolvessem hiperglicemia acentuada. Em um acompanhamento mediano de 10 anos, o controle intensivo reduziu qualquer desfecho relacionado ao diabetes em 12% (IC, 1% a 21%) ($P = 0,029$). A diferença absoluta foi de 5,1 eventos por 1000 pacientes-ano. Isto foi em grande parte devido a uma redução no desfecho composto de desfechos microvasculares, que incluiu fotocoagulação retiniana para os achados retinianos assintomáticos detectados na triagem (redução relativa do risco, 25% [IC, 7% a 40%]; $P = 0,0099$). O estudo não encontrou diferenças na morte relacionada ao diabetes (redução relativa, 10% [IC, -11% a 27%]; $P = 0,34$), mortalidade por todas as causas (redução relativa, 6% [IC, -10% a 20 %]; $P = 0,44$), infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou amputação.

O estudo UKPDS 34 avaliou a terapia intensiva com metformina (mediana de HbG de 7,4%) versus terapia convencional (mediana de HbG 8,0%), principalmente em adultos com sobrepeso ($n = 753$). Análises suplementares e secundárias incluíram participantes do UKDPS 33 que subseqüentemente receberam metformina para os níveis de glicemia de jejum que eram persistentemente altos. Em comparação com o grupo de tratamento convencional (recebendo aconselhamento dietético ou terapia farmacológica não intensiva adicional se tivessem hiperglicemia acentuada), os pacientes alocados inicialmente à metformina ($n = 342$) tiveram reduções de risco relativo de 32% (IC, 13% a 47%) ($P = 0,0023$) para qualquer desfecho relacionado ao diabetes, 42% (IC, 9% a 63%) ($P = 0,017$) para morte relacionada ao diabetes e 36% (IC, 9% a 55%) ($P = 0,011$) para mortalidade por todas as causas. Isso equivale a reduções absolutas na mortalidade relacionada a diabetes e todas as causas de aproximadamente 5 e 7 mortes por 1.000 pacientes-ano, respectivamente. Essas reduções foram maiores que as obtidas com terapia intensiva com sulfoniluréias ou insulina. No entanto, a adição precoce de metformina a sulfonilureias resultou num aumento do risco de morte relacionada com diabetes ($P = 0,039$) em comparação com o tratamento continuado com sulfonilureias isoladamente.

No seguimento prolongado (tempo mediano da randomização, 17 anos), 3277 pacientes originalmente inscritos no UKPDS 33 ou 34 que receberam controle glicêmico intensivo com sulfoniluréias ou insulina tiveram uma redução relativa de 9% de

significância estatística limítrofe em qualquer desfecho relacionado ao diabetes (razão de risco, 0,91 [IC, 0,83 a 0,99]; $P = 0,04$) e uma redução absoluta na mortalidade por todas as causas (3,5 mortes por 1000 pacientes-anos; $P = 0,007$). No grupo de terapia intensiva com metformina, as reduções de risco persistiram para qualquer desfecho relacionado ao diabetes (redução de risco, 21%; 8,2 eventos por 1000 pacientes-anos; $P = 0,01$), infarto do miocárdio (redução de risco, 33%; 6,3 eventos por 1000 pacientes-ano; $P = 0,005$), e mortalidade por todas as causas (redução do risco, 27%; 7,2 mortes por 1000 pacientes-ano; $P = 0,002$).

Os eventos hipoglicêmicos foram muito mais comuns nos grupos de tratamento intensivo do que o padrão dos estudos UKPDS (aproximadamente 30% vs. 1% ao ano).

VADT

O VADT comparou pacientes (idade média de 60 anos; nível basal mediano de HbG 9,4%) em um grupo de terapia intensiva (mediana HbG - 6,9%) com aqueles em um grupo de terapia padrão (mediana HbG 8,4 %). O estudo teve como meta uma diferença absoluta entre os grupos no nível de HbG de 1,5 pontos percentuais e não encontrou redução nos eventos cardiovasculares principais, morte ou eventos microvasculares, exceto "qualquer aumento na albuminúria", durante um acompanhamento médio de 5,6 anos. O grupo de alvo mais intenso teve menos eventos cardiovasculares durante um longo período de acompanhamento de cerca de 12 anos (HR, 0,83 [IC, 0,70-0,99]; $P = 0,04$). No entanto, o efeito absoluto foi pequeno (8,6 eventos por 1000 pacientes-ano), e o desfecho incluiu hospitalização por insuficiência cardíaca nova ou agravada e fração de ejeção menor que 40%, assintomática. Os pesquisadores não encontraram redução na mortalidade por todas as causas (HR, 1,05 [IC, 0,89 a 1,25]) ou morte relacionada ao sistema cardiovascular (HR, 0,88 [IC, 0,64 a 1,20]) (17).

Hipoglicemia grave ou não foi mais comum no grupo de terapia intensiva do que no grupo de terapia padrão. Isso incluiu uma taxa 3 vezes maior de episódios com comprometimento da consciência (9 versus 3 episódios por 100 pacientes-

ano). Eventos adversos graves também foram mais comuns no grupo de terapia intensiva (24,1% vs. 17,6%; $P = 0,05$); dispnéia foi a mais comum ($P = 0,006$).

Declarações de Orientação

Baseado nos achados acima descritos foram elaboradas Declarações de Orientação

Declaração de Orientação 1: Os clínicos devem personalizar metas para controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2 com base em uma discussão sobre benefícios e malefícios da farmacoterapia, preferências dos pacientes, saúde geral dos pacientes e expectativa de vida, carga do tratamento e custos dos cuidados.

Todas as diretrizes avaliadas recomendam a personalização dos objetivos da HbG para pacientes individuais. Os benefícios e malefícios do controle glicêmico mais intenso versus menos intenso podem ser finamente balanceados para muitas pessoas e variam de acordo com a duração esperada do tratamento, condições de comorbidade, fatores de risco para hipoglicemia e escolha da medicação. A escolha do alvo glicêmico também depende da consideração de outras variáveis, como risco de hipoglicemia, ganho de peso e outros efeitos adversos relacionados ao medicamento, bem como a idade do paciente, expectativa de vida, outras condições crônicas, deficiências funcionais e cognitivas, queda risco, capacidade de aderir ao tratamento e carga e custo da medicação.

Declaração de Orientação 2: Os médicos devem procurar alcançar um nível de HbG entre 7% e 8% na maioria dos pacientes com diabetes tipo 2.

A maioria das diretrizes se referia a 5 estudos como a justificativa para as metas de HbG de 7% ou 8%. Coletivamente, esses estudos mostraram que tratar alvos de 7% ou menos em comparação com alvos em torno de 8% não reduziu eventos de morte ou macrovasculares em cerca de 5 a 10 anos de tratamento, mas resultou em danos substanciais, incluindo, mas não se limitando a hipoglicemia. A nossa declaração de orientação é adaptada e é mais consistente com a diretriz ICSI, que recomenda um alvo de HbG entre menos de 7% e menos de 8%. A diretriz VA / DoD também especifica faixas e não alvos específicos e as seleciona de acordo com a expectativa de

vida, comorbidades e outros fatores. A inclusão de intervalos para metas recomendadas também permite a variabilidade em medições individuais de HbG.

A diretriz do ICSI destaca que os esforços para alcançar níveis de HbG abaixo de 7% podem aumentar o risco de morte, ganho de peso, hipoglicemia e outros efeitos adversos em muitos pacientes, e nós compartilhamos essas preocupações. Dos 3 ensaios que atingiram um nível de HbG inferior a 7%, nenhum apresentou redução na mortalidade por todas as causas ou por causas cardiovasculares.

As diretrizes que recomendam metas mais baixas (abaixo de 7% ou abaixo de 6,5%) fornecem a justificativa de que o controle glicêmico mais intensivo reduz os eventos microvasculares ao longo de muitos anos de tratamento. É digno de nota, no entanto, que a evidência para redução é inconsistente, e as reduções foram vistas apenas em desfechos microvasculares substitutos, como a progressão da proteinúria ou o recebimento de fotocoagulação retiniana. Os ensaios clínicos não mostraram reduções substanciais nos eventos microvasculares clínicos. Além disso, o estudo ACCORD encontrou um aumento do risco de morte com uma meta de HbG inferior a 6,5%.

A maioria das diretrizes observou que um alvo na extremidade inferior da faixa (7%) aplicava-se melhor aos pacientes com diabetes recém-diagnosticada e àqueles sem complicações substanciais relacionadas ao diabetes. A justificativa para isso é baseada nos resultados do UKPDS. Este estudo demonstrou que o tratamento para um alvo de cerca de 7% com uma sulfonilureia e insulina (se necessário) em adultos com diabetes recém-diagnosticada não reduziu o risco de qualquer desfecho relacionado ao diabetes ou mortalidade por todas as causas após 10 anos, mas foi associado a uma pequena redução absoluta nesses desfechos após 17 anos. Um subestudo (UKPDS 34) também mostrou uma modesta redução nos desfechos relacionados ao diabetes e mortalidade por todas as causas com metformina em adultos com sobrepeso ou obesos.

Todas as medições laboratoriais, incluindo os níveis de HbG, estão associadas à variabilidade. Portanto, um clínico deve considerar a variabilidade dos resultados do teste de HbG ao selecionar metas ou tomar decisões terapêuticas.

Qualquer benefício do controle glicêmico mais intensivo provavelmente requer muito tempo para se manifestar. Assim, alvos mais rigorosos podem ser apropriados para pacientes que têm uma expectativa de vida longa (> 15 anos) e estão interessados em controle glicêmico mais intensivo com terapia farmacológica apesar do risco de danos, incluindo, mas não limitado a hipoglicemia, sobrecarga do paciente e custos.

Embora esta declaração de orientação se concentre no controle glicêmico farmacológico, uma meta de tratamento menor é apropriada se possível com modificações na dieta e no estilo de vida. Os médicos devem aconselhar os pacientes e enfatizar a importância das intervenções no estilo de vida, incluindo exercícios, mudanças na dieta e perda de peso, para alcançar um bom controle glicêmico. A cessação do tabagismo, o controle adequado da pressão arterial e o controle dos lipídios também são indicados em pacientes com diabetes tipo 2 e, para muitos pacientes, podem ter prioridade sobre o controle glicêmico, especialmente para prevenir complicações macrovasculares.

Declaração de orientação 3: Os médicos devem considerar a terapia farmacológica de desintensificação em pacientes com diabetes tipo 2 que atingem níveis de HbA 1c inferiores a 6,5%.

Não há estudos mostram que atingir níveis de HbG abaixo de 6,5% em pacientes diabéticos melhora os desfechos clínicos, e o tratamento farmacológico abaixo dessa meta tem danos substanciais. O estudo ACCORD, que teve como alvo um nível de HbG inferior a 6,5% e alcançou o menor nível dos estudos incluídos (6,4%), foi descontinuado precocemente devido ao aumento da mortalidade geral e cardiovascular e eventos hipoglicêmicos graves. O estudo ADVANCE também não conseguiu encontrar um benefício clínico estatisticamente significativo e teve mais efeitos adversos com uma mediana de HbG de 6,4% do que com 7,0%. Além disso, o tratamento mais intensivo para atingir uma meta mais baixa é mais dispendioso e está associado ao aumento da carga de pacientes. Portanto, se um paciente atingir um nível de HbG menor que 6,5%, o clínico deve desintensificar o tratamento reduzindo a dose, removendo uma medicação se o paciente estiver recebendo mais de 1 ou interrompendo o tratamento farmacológico.

Embora outras drogas tenham sido associadas a efeitos nocivos, o equilíbrio entre os benefícios e danos é incerto com metformina para níveis menores de HbG níveis. A metformina não está associada à hipoglicemia e é geralmente bem tolerada e de baixo custo, mas está associada a outros efeitos adversos conhecidos e resulta no uso de medicação adicional com pouco ou nenhum benefício nos níveis de HbG abaixo de 7%. A diretriz ACP sobre o tratamento farmacológico oral do diabetes fornece informações sobre a metformina e outros medicamentos.

Orientação 4: Os médicos devem tratar pacientes com diabetes tipo 2 para minimizar os sintomas relacionados à hiperglicemia e evitar atingir um nível de HbG muito baixo em pacientes com expectativa de vida menor que 10 anos devido à idade avançada (80 anos ou mais), residência em enfermagem em casa, ou condições crônicas (como demência, câncer, doença renal em estágio terminal ou doença pulmonar obstrutiva crônica grave ou insuficiência cardíaca congestiva), porque os danos superam os benefícios nessa população.

Todas as diretrizes avaliadas sugerem metas mais brandas da HbG para pacientes com múltiplas comorbidades, expectativa de vida limitada, ou aumento do risco de hipoglicemia. Estabelecer alvos rigorosos nessas populações não é uma abordagem ideal, e os médicos devem se concentrar no tratamento para reduzir os sintomas da doença e do tratamento. A declaração de orientação dos países ACP em pessoas com uma esperança de vida inferior a 10 anos baseia-se na pequena morte ou benefício cardiovascular da menor HbG por pelo menos 10 anos, que devem ser equilibradas com os danos do tratamento, incluindo, mas não se limitando a, hipoglicemia e visão do paciente sobre a carga do tratamento. Por exemplo, um estudo de modelagem examinou como a carga do tratamento afeta os benefícios do controle glicêmico intensivo versus moderado em pacientes com diabetes tipo 2. Os autores usaram os benefícios microvasculares mostrados no UKDPS 33, bem como reduções nos eventos de doença cardíaca congênita de estudos observacionais e o acompanhamento de longo prazo do UKPDS, para avaliar os benefícios ao longo da vida dos alvos glicêmicos. Mesmo com estimativas baixas de efeitos adversos relacionados ao tratamento e carga de tratamento percebida pelo paciente, atingir meta HbG mais

intensa com níveis de 7,5% ou abaixo, em vez de 8,5% (especialmente se usar insulina) resultaram em dano líquido na maioria dos pacientes com 55 anos ou mais.