

Tratamento da Diabetes Mellitus Tipo 2 e Prevenção Cardiovascular em Indivíduos com Pé Diabético

Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Prevention in Individuals with Diabetic Foot

L. Ferreira, R. Carvalho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal.

Resumo

A Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2) está associada a um processo de aterosclerose difusa que condiciona o desenvolvimento de doença cardiovascular prematura. A doença cardiovascular é a principal causa de morbilidade e mortalidade em indivíduos com diabetes, pelo que, atualmente, a redução do risco cardiovascular é uma prioridade no tratamento da DM2. Para além do comprovado benefício cardiovascular do controlo da pressão arterial, da terapêutica com estatinas e da antiagregação plaquetar na prevenção secundária, na última década, a segurança e o potencial benefício cardiovascular da terapêutica farmacológica antidiabética foram foco de grande investigação. Recentemente, foi documentado benefício cardiovascular associado à terapêutica com agonistas do recetor do GLP1 e inibidores da SGLT2, o que motivou a *American Diabetes Association* a alterar em 2018 o algoritmo terapêutico da DM2 e a favorecer a prescrição de fármacos antidiabéticos com comprovado benefício cardiovascular em indivíduos com doença aterosclerótica comprovada.

O pé diabético é uma das complicações mais graves associadas à DM, estimando-se que atinja entre 15 a 25% dos indivíduos com diabetes no decurso da doença. Estes doentes apresentam um risco cardiovascular muito elevado, decorrente da idade avançada, da longa duração da diabetes, de múltiplas comorbilidades, da elevada prevalência de fatores de risco cardiovascular e de complicações macrovasculares estabelecidas. No doente com pé diabético que apresente arteriopatia periférica, antecedentes de doença coronária ou de doença cerebrovascular, a instituição de uma terapêutica antidiabética com comprovado benefício cardiovascular, de uma estatina, de antiagregação plaquetar e a otimização do controlo da pressão arterial são estratégias prioritárias, que poderão reduzir a elevada mortalidade descrita neste grupo de doentes.

Palavras-chave: diabetes *mellitus* tipo 2, prevenção cardiovascular, pé diabético, agonistas dos recetores do GLP1, inibidores da GLT2

Abstract

Atherosclerotic cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes (T2DM). Reducing cardiovascular risk is currently a priority in the treatment of T2DM. The cardiovascular benefit of blood pressure control, statin and antiplatelet therapy in secondary prevention is well established. Recently, cardiovascular benefit with glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1 RAs) and sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors has been documented in multiple cardiovascular outcome trials (CVOT). These results prompted the American Diabetes Association to update the therapeutic algorithm for adults with T2DM and CVD, suggesting, after lifestyle management and metformin, the prescription of antidiabetic drugs with proven cardiovascular benefit.

Diabetic foot is one of the most serious and disabling complications of DM, with a lifetime development as high as 25%. Cardiovascular risk in patients with diabetic foot ulcers is extremely high, result of a long duration of diabetes, multiple comorbidities, and a high prevalence of cardiovascular risk factors and established vascular complications. In patients with diabetic foot, priority should be given to strategies for reducing cardiovascular risk, namely blood pressure control, prescription of an antiplatelet agent, a statin and anti-diabetic drugs with proven cardiovascular benefit.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, cardiovascular prevention, diabetic foot, GLP1 agonists, SGLT-2 inhibitors

CORRESPONDÊNCIA

Lia Ferreira
Serviço de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo,
Centro Hospitalar do Porto
Largo Prof. Abel Salazar
4099-001 Porto, Portugal
Tel: +351 222077520 / Fax: +351 222 086429
Email: liaferreira00@gmail.com

> INTRODUÇÃO

A Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2) apresenta uma elevada e crescente prevalência a nível mundial, constituindo um dos maiores problemas de saúde pública. A manter-se este crescimento, estima-se que em 2040 a diabetes atingirá uma em cada 10 pessoas ⁽¹⁾. De acordo com da-

dos do Observatório Nacional da Diabetes, a prevalência estimada da Diabetes na população portuguesa com idades compreendidas entre os 20 e 79 anos em 2015 era de 13,3%, o que significa que mais de 1 milhão de portugueses vive com Diabetes ⁽²⁾.

A Diabetes promove o desenvolvimento de aterosclerose difusa, que condiciona o desenvolvimento prematuro de doença coronária, cerebrovascular e arterial periférica. A par da elevada morbidade decorrente das complicações crónicas, está bem documentado o aumento da mortalidade nesta população, maioritariamente por eventos cardiovasculares ⁽³⁾.

Com frequência, o indivíduo com DM2 apresenta uma constelação de fatores de risco cardiovascular associados, nomeadamente hipertensão arterial, dislipidemia e excesso ponderal/obesidade, que contribuem de modo sinérgico para o aumento do risco cardiovascular. Estratégias de prevenção secundária com controlo da pressão arterial, uso de fármacos hipolipemiantes e antiagregação plaquetar comprovaram eficácia na redução de eventos e mortalidade cardiovascular ⁽⁴⁻⁶⁾. Com base neste conhecimento, é hoje em dia, preconizada uma estratégia multifatorial e individualizada no tratamento da DM2 ⁽⁷⁾.

> TRATAMENTO DA DIABETES E SEGURANÇA CARDIOVASCULAR

Nos últimos anos, a segurança cardiovascular da terapêutica para a DM2 tem sido o principal foco de investigação na área da diabetes. No "United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)", o controlo glicémico intensivo demonstrou ser eficaz na redução das complicações microvasculares, contudo, os ensaios clínicos não demonstraram o mesmo benefício na redução das complicações macrovasculares ⁽⁸⁻¹⁰⁾. A publicação dos resultados do estudo "Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes" (ACCORD) que descreveu um aumento na mortalidade no grupo de doentes sob tratamento glicémico intensivo e de uma meta-análise que em 2007, sugeriu o aumento do enfarte agudo do miocárdio e possível aumento da mortalidade cardiovascular em doentes medicados com rosiglitazona, motivou a "Food and Drug Administration" (FDA) e a Agência Europeia do Medicamento (EMA) a implementarem novas regulamentações para a introdução de novos fármacos antidiabéticos no mercado. Desde então, é exigido comprovar a segurança cardiovascular do fármaco, através de ensaios clínicos independentes com avaliação de *outcomes* cardiovasculares (CVOTs) ⁽¹¹⁻¹³⁾.

Recentemente, duas novas classes farmacológicas para

o tratamento da DM2 foram desenvolvidas e disponibilizadas para comercialização: os agonistas do recetor do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) desde 2005 e os inibidores dos cotransportadores de sódio-glicose tipo 2 (i-SGLT2) desde 2012. Neste contexto, foram iniciados vários ensaios clínicos independentes com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança cardiovascular destas classes farmacológicas. Foram já publicados resultados de quatro ensaios clínicos com agonistas do recetor dos GLP-1, o "Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome" (ELIXA), o "Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes" (LEADER), o "Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes" (SUSTAIN-6) e o "Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes" (ESXCEL), e de dois ensaios com i-SGLT2, o "Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes" (EMPA-REG OUTCOME) e o "Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes" (CANVAS), encontrando-se em curso ensaios com vários outros fármacos destas classes terapêuticas.

Agonistas do Recetor do GLP1

O GLP1 é uma hormona secretada pelas células L enteroendócrinas predominantes no intestino distal, e que potencia a secreção pancreática de insulina de modo dependente de glicose através da ligação a recetores específicos (GLP1-R) presentes nos ilhéus pancreáticos (principalmente células β , mas também α e δ), fígado, pulmão, coração, trato gastrointestinal e sistema nervoso ^(14,15). O GLP1 e o polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) constituem hormonas incretínicas responsáveis por aproximadamente 50-70% da secreção de insulina respondida à ingestão de glicose oral ⁽¹⁶⁾. Contudo, os seus efeitos são muito mais abrangentes, o GLP1 inibe a secreção de glucagon nas células α , atrasa o esvaziamento gástrico, atua como um neurotransmissor a nível do sistema nervoso central e periférico, o que permite modular a sensação de saciedade e de apetite, e ainda apresenta efeitos benéficos a nível cardiovascular, que serão discutidos em pormenor.

O tratamento com agonistas do recetor do GLP1 está associado a perda ponderal, que varia entre 0,4 e 5,1 Kg nos diferentes ensaios clínicos. Os dados clínicos sugerem que a perda ponderal é variável entre indivíduos e entre fármacos utilizados, sendo que até 30% dos doentes não apresentam qualquer variação ponderal com o tratamento ^(17,18). A associação entre o tratamento com agonistas do recetor do GLP1 e a redução significativa

na pressão arterial é evidente em todos os ensaios clínicos, com reduções médias que variam entre -1 e -5 mmHg. Embora os mecanismos subjacentes ainda não estejam totalmente esclarecidos, a redução da pressão arterial parece ser dependente da perda ponderal e da ativação do GLP1-R a nível das artérias e sistema renal, com melhoria a função endotelial e inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona e consequente vasodilatação e natriurese⁽¹⁹⁾. Também na dislipidemia parece evidente o benefício do tratamento com agonistas do recetor do GLP1. Uma meta-análise dos ensaios clínicos LEAD demonstrou que o tratamento com liraglutido associou-se a uma redução de -7,73 mg/dL no colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C) e de -5,03 mg/dL no colesterol total⁽²⁰⁾. Klonoff e colab. descreveram reduções de -6% no LDL-C, -5% no colesterol total e de -12 % nos triglicéridos com a administração bidiária de exenatido⁽²¹⁾.

Foram publicados resultados de quatro CVOTs realizados com agonistas do recetor do GLP1: ELIXA (com o lixisenatido), LEADER (com o liraglutido), SUSTAIN-6 (com o semaglutido) e EXSCEL (com o exenatido). Todos os estudos referidos foram realizados em populações com elevado risco cardiovascular (entre 70 a 100% dos doentes encontravam-se em prevenção secundária) e demonstraram não inferioridade em relação ao tratamento padrão no *endpoint* primário, a ocorrência de um compósito de 3 pontos MACE – morte por causa cardiovascular, acidente vascular cerebral (AVC) não fatal ou enfarte agudo do miocárdio (EAM) não fatal⁽²²⁾.

No estudo ELIXA, o lixisenatido não demonstrou superioridade em relação ao tratamento padrão na redução dos eventos cardiovasculares (HR 1,02; IC 95%: 0,89–1,17; p = 0,81)⁽²³⁾.

No estudo LEADER, o liraglutido demonstrou superioridade em relação ao tratamento padrão, com uma redução de 13% no risco de ocorrência de eventos cardiovasculares, o compósito de 3 pontos MACE ocorreu em 13,0% vs. 14,9% dos doentes sob liraglutido e tratamento padrão, respetivamente (HR 0,87; IC 95%: 0,78–0,97; p = 0,01). Adicionalmente, verificou-se uma redução de 22% na mortalidade cardiovascular (4,7% vs. 6,0%; HR 0,78; IC 95%: 0,66–0,93; p = 0,007) e de 15% na mortalidade por qualquer causa (8,2 % vs. 9,6%; HR 0,85; IC 95%: 0,74–0,97; p = 0,002) no grupo de doentes tratados com liraglutido comparativamente ao grupo com tratamento padrão. Não se encontraram diferenças no número de internamentos por insuficiência cardíaca (IC), porém a incidência de complicações microvasculares (nefropatia e retinopatia) foi significativamente inferior no grupo tratado com liraglutido (HR 0,84; IC: 95%: 0,73– 0,97; p = 0,02)^(24,25).

No estudo SUSTAIN-6, também o semaglutido demonstrou uma redução de 26% no compósito de 3 pontos MACE (6,6% vs. 8,9%; HR 0,74; IC 95%: 0,58–0,95; p = 0,02), sem diferenças nos internamentos por IC. Em relação a complicações microvasculares, foi documentado uma redução na incidência/agravamento de nefropatia (HR 0,64; IC 95%: 0,46–0,88; p = 0,005), contudo observou-se uma maior incidência de agravamento da retinopatia (HR 1,76; IC 95%: 1,11–2,78; p = 0,02)⁽²⁶⁾.

No estudo EXSCEL, o CVOT com maior número de doentes realizado com agonistas do recetor do GLP1, a incidência do compósito de 3 pontos MACE foi inferior entre doentes tratados com exenatido comparativamente ao grupo com tratamento padrão (11,4% vs. 12,2%), contudo esta diferença não apresentou significância estatística (HR 0,91; IC 95%: 0,83–1,00; p = 0,06)⁽²⁷⁾.

Não obstante as diferenças encontradas nestes CVOTs realizados com agonistas do GLP1, quer a nível do desenho e duração dos estudos, quer nas características das populações estudadas, é evidente a segurança cardiovascular desta classe farmacológica quando utilizada em doentes com elevado risco cardiovascular, assim como a superioridade no benefício cardiovascular com o liraglutido. Em todos estes ensaios foi confirmada a eficácia no controlo glicémico, com redução da HbA1c, a redução de peso e da pressão arterial. O liraglutido demonstrou adicionalmente capacidade nefroprotetora. Os efeitos adversos mais frequentemente observados com esta classe são os gastrointestinais. O potencial agravamento da retinopatia documentado com o semaglutido parece estar associado à acentuada melhoria do controlo glicémico observada na fase inicial do tratamento⁽²⁸⁾. Não se observaram diferenças nas taxas de amputação em doentes tratados com agonistas dos recetores do GLP1 comparativamente ao tratamento padrão⁽²²⁾.

Inibidores do SGLT2

Entre os cotransportadores sódio-glicose transmembranares os SGLT2 e SGLT1 são os mais estudados. Os SGLT2 são quase exclusivamente expressos a nível dos segmentos proximais do túbulo contornado proximal, enquanto os SGLT1 estão maioritariamente presentes na membrana luminal intestinal e na porção tubular renal mais distal. Em condições fisiológicas, são diariamente filtrados pelo rim 180 g de glicose. Os SGLT2 são responsáveis pela reabsorção de aproximadamente 90% da glicose filtrada pelo rim⁽²⁹⁾. Na DM, a hiperglicemia sustentada leva ao aumento da expressão e atividade renal dos SGLT2, o que conduz a uma redução na excreção

renal de glicose e ao agravamento do controlo glicémico⁽³⁰⁾. Este mecanismo explica o importante papel do rim na fisiologia da hiperglicemia na diabetes e motivou o desenvolvimento de fármacos dirigidos à inibição do co-transporte renal de sódio/glicose, como modo de promover a excreção urinária de glicose⁽³¹⁾. Em indivíduos com diabetes, os i-SGLT2 promovem a excreção urinária do excesso de glicose através de um mecanismo independente de insulina, resultando no aumento da excreção urinária de glicose para aproximadamente 60 a 80 gr/dia, associada a uma melhoria modesta no controlo glicémico (reduções na HbA1c entre 0,5 – 1,0%) e a uma perda calórica que varia entre as 240 - 320 kcal/dia^(32,33). À semelhança dos agonistas do recetor do GLP1, os i-SGLT2 estão também associados a uma perda ponderal significativa (média de -1,8 Kg) e à redução sustentada da pressão arterial sistólica e diastólica (redução média de -2,46 mmHg e -1,46 mmHg, respetivamente)⁽³³⁾. A redução da pressão arterial observada com esta classe farmacológica parece ter uma base fisiopatológica multifatorial, em parte justificada pelo seu efeito natriurético qua atua em sinergia com a redução da atividade do sistema nervoso simpático, supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona, redução do stresse oxidativo e melhoria da disfunção endotelial verificadas com estes fármacos^(34,35). Na Europa e Estados Unidos estão atualmente aprovados três fármacos da classe: dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina e a ertugliflozina (ainda não comercializada em Portugal). A ipragliflozina, luseogliflozina e tofogliflozina são comercializados no Japão. Estão publicados resultados de dois CVOTs realizados com i-SGLT2, o EMPA-REG OUTCOME (com a empagliflozina) e o CANVAS (com a canagliflozina), estando prevista para o último semestre de 2018 a publicação dos resultados do estudo DECLARE (com a dapagliflozina). O EMPA-REG OUTCOME foi o primeiro CVOT publicado desta classe e demonstrou uma redução de 14% na ocorrência de eventos cardiovasculares. O compósito de 3 pontos MACE ocorreu em 10,5% dos doentes medicados com empagliflozina em comparação com 12,1% no grupo com tratamento padrão (HR 0,86; IC 95%: 0,74-0,99; p = 0,04), resultado maioritariamente motivado pela redução de 38% na mortalidade cardiovascular (3,7% vs. 5,9%; HR 0,62; IC 95%: 0,49-0,77; p < 0,001). Adicionalmente, verificou-se uma redução de 32% na mortalidade por qualquer causa (5,7% vs. 8,3%; HR 0,68; IC 95%: 0,57-0,77; p < 0,0001), de 35% nas hospitalizações por IC (2,7% vs. 4,1%; HR: 0,65; IC 95%: 0,50-0,85, p = 0,002) e uma redução de 39% na incidência ou progressão da nefropatia diabética (12,7% vs. 18,8%; HR 0,61; IC 95%: 0,53-0,70, p < 0,001)^(36,37). Em doentes medica-

dos com empagliflozina foi documentado um aumento da incidência de infeções genitais (6,4% vs. 1,8%; p < 0,001), mas sem aumento de outros efeitos adversos⁽³⁷⁾. Nos ensaios realizados com a canagliflozina, o CANVAS e o CANVAS renal *endpoint* (CANVAS-R), recentemente divulgados, a canagliflozina esteve associada a uma redução de 14% no compósito de 3 pontos MACE (HR 0,86; IC 95%: 0,75-0,97; p = 0,02) e na progressão da nefropatia (HR 0,73; IC 95%: 0,67-0,79) no entanto não se verificou diferença com significado estatístico na mortalidade cardiovascular ou por qualquer causa⁽³⁸⁾. A par do aumento na incidência de infeções urinárias (semelhante ao observado com a empagliflozina), a canagliflozina associou-se ao aumento do risco de amputação (HR: 1,97; IC 95%: 1,41-2,75), maioritariamente amputação *minor* (dos dedos do pé ou transmetatársicas)⁽³⁸⁾. Os motivos para o aumento no risco de amputação descrito com a canagliflozina não estão ainda totalmente esclarecidos e na literatura dados de outras séries são discordantes⁽³⁹⁾. Fandini e colab. reportaram um maior risco de amputação com a canagliflozina, relativamente à empagliflozina e à dapagliflozina⁽⁴⁰⁾. Por outro lado, em 2017, um estudo retrospectivo de vida real não encontrou aumento no risco de amputações em doentes medicados com canagliflozina comparativamente a outros i-SGLT2 e anti-hipertensores. Serão necessários outros estudos no futuro para esclarecer a associação da canagliflozina com aumento do risco de amputação.

> RECOMENDAÇÕES ATUAIS PARA O TRATAMENTO DA DM2 COM FOCO NA REDUÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR

Terapêutica Antidiabética

As recomendações da "American Diabetes Association" (ADA) para o tratamento da DM2 e adotadas pela Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD) defendem a individualização dos alvos glicémicos, de acordo com a idade do doente, o tempo de doença, a presença de comorbilidades, as condições socioeconómicas, a eficácia e potenciais efeitos laterais de cada fármaco. É sugerido como alvo para a maioria dos doentes uma HbA1c inferior a 7%, com o principal objetivo de prevenir o desenvolvimento de complicações microvasculares, podendo ser considerados alvos mais ou menos ambiciosos de acordo com as características do doente⁽⁴¹⁾.

Na atualização das recomendações da ADA em 2018, a metformina mantém a indicação para a primeira linha de tratamento, mas pela primeira em doentes com DM2 e doença aterosclerótica comprovada é recomendada a

terapêutica sequencial preferencial com um agente com comprovado benefício na redução de eventos e mortalidade cardiovascular (o liraglutido, a empagliflozina ou possivelmente a canagliflozina) ⁽⁴²⁾.

Controlo da Pressão Arterial

A ADA recomenda o rigoroso controlo da pressão arterial em indivíduos com DM2, tendo como objetivo um valor de pressão arterial sistólica abaixo de 140 mmHg e de diastólica abaixo de 85 mmHg (ou inferior a 130/80 mmHg em pessoas mais novas com risco elevado de complicações). Devem ser instituídas, numa primeira fase, medidas de modificação do estilo de vida, nomeadamente, estimulada a perda de peso no doente com excesso ponderal/obesidade, a redução do consumo de sal, o aumento do consumo de potássio, a moderação no consumo de álcool e o aumento da atividade física. Caso seja necessário iniciar terapêutica farmacológica para o controlo da pressão arterial, esta deve ser preferencialmente com recurso a uma classe farmacológica com comprovado benefício na redução de eventos cardiovasculares em indivíduos com DM2 (inibidores da enzima conversora da angiotensina, antagonistas dos recetores da angiotensina, tiazidas ou antagonistas dos canais de cálcio diidropirídnicos) ⁽⁷⁾.

Terapêutica Antidislipídica

Múltiplos estudos demonstraram o benefício da terapêutica com estatinas na redução de eventos cardiovasculares ateroscleróticos ^(43,44). A terapêutica com estatinas é especialmente benéfica em indivíduos com DM. O estudo CARDS demonstrou que a prescrição de uma estatina em indivíduos com diabetes reduz em 37% os eventos cardiovasculares e em 27% a mortalidade ⁽⁴⁵⁾. Neste sentido, várias sociedades científicas recomendam a prescrição de uma estatina em indivíduos com DM e mais de 40 anos, com doença de órgão-alvo ou com um FRCV *major* (HTA, dislipidemia, tabagismo) associado ⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾. Para além de promover a estabilização das placas de aterosclerose, estes fármacos permitem atrasar a progressão de complicações microvasculares através da expressão de fatores de crescimento e redução do stresse oxidativo que promovem a vasodilatação e a angiogénese ⁽⁵⁰⁾.

Terapêutica Antiagregante Plaquetar

O benefício da antiagregação plaquetar na redução da morbidade e mortalidade cardiovascular em indivíduos com doença aterosclerótica estabelecida está bem

documentado na literatura ^(6,51). No entanto, na prevenção primária o papel dos antiagregante plaquetares é controverso. Deste modo, várias sociedades científicas, nomeadamente a Sociedade Europeia de Cardiologia, a "American Heart Association" e a "American Diabetes Association" recomendam a utilização de ácido acetilsalicílico ou clopidogrel em doentes com doença cardiovascular aterosclerótica, nomeadamente coronária, cerebrovascular não cardioembólica e arterial periférica, mas não recomendam a antiagregação plaquetar na prevenção primária devido ao aumento do risco de hemorragia grave ⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾.

> PÉ DIABÉTICO E RISCO CARDIOVASCULAR

O pé diabético é uma das complicações mais graves associadas à DM, estimando-se que atinja entre 15 a 25% dos indivíduos com diabetes no decurso da doença ⁽⁵²⁾. Os doentes com úlcera de pé diabético apresentam habitualmente um risco cardiovascular muito elevado. Trata-se de uma população envelhecida, com um longo percurso de doença, uma elevada prevalência de complicações micro e macrovasculares, e de outros fatores de risco cardiovasculares associados ⁽⁵³⁾.

Nas últimas décadas tem-se observado uma inversão na etiopatogenia das úlceras de pé diabético, com predomínio atual do pé diabético com doença arterial periférica associada. A arteriopatia periférica é considerada uma manifestação de doença aterosclerótica sistémica e um forte preditor para eventos cardiovasculares fatais e não-fatais ⁽⁵⁴⁾.

Está bem documentado na literatura o aumento significativo da mortalidade em doentes com úlceras de pé diabético, maioritariamente decorrente de eventos cardiovasculares ^(55,56). O elevado risco cardiovascular encontrado nos doentes com pé diabético suporta o excesso de mortalidade cardiovascular demonstrado por diversos autores ⁽⁵⁷⁾. Garrido e colab. reportaram na população portuguesa taxas de mortalidade 5 anos após desenvolvimento de úlcera de 45,6% e identificaram como fatores associados a presença de hipertensão arterial, doença coronária, cerebrovascular e arterial periférica ⁽⁵⁸⁾.

É importante divulgar a mensagem de que o indivíduo com pé diabético apresenta um risco cardiovascular muito elevado e, portanto, todas as estratégias de prevenção cardiovascular devem ser otimizadas. No doente com pé diabético que apresente arteriopatia periférica, antecedentes de doença coronária ou de doença cerebrovascular, a instituição de uma terapêutica anti-diabética com comprovado benefício cardiovascular, de uma estatina, de antiagregação plaquetar e a otimizá-

ção do controlo da pressão arterial são estratégias prioritárias, que poderão reduzir a elevada mortalidade descrita neste grupo de doentes.

A segurança e o benefício cardiovascular do uso de agonistas dos recetores do GLP1 nesta população, são suportados pelos CVOTS e pela vasta literatura publicada. Relativamente aos i-SGLT2, a questão do aumento do risco de amputação no estudo CANVAS aguarda esclarecimento em futuros estudos, contudo perante a evidência disponível, no momento, parece ser ultrapassada pelo benefício na redução de eventos cardiovasculares associada a esta classe farmacológica. Tendo em consideração as recomendações atuais para o tratamento da DM2, o algoritmo terapêutico do doente com pé diabético, deverá incluir, após a metformina em monoterapia, um agente com comprovado benefício cardiovascular, portanto um agonista dos recetores do GLP1 ou um i-SGLT2. <

Conflitos de Interesse:

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

- Ogurtsova K, da Rocha Fernandes J, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho N, et al. IDF diabetes atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2017; 128: 40-50.
- Observatório da Diabetes. Diabetes: Factos e números - o ano de 2015. Relatório anual do observatório nacional para a diabetes. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Diabetologia. 2016.
- Matheus AS, Tannus LR, Cobas RA, Palma CC, Negrato CA, Gomes MB. Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update. *Int J Hypertens*. 2013;2013:653789.
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: The Framingham study. *JAMA*. 1979; 241: 2035-2038.
- Gæde P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *NEJM*. 2003; 348: 383-393.
- Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009 May 30;373(9678):1849-60.
- American Diabetes Association. 9. Cardiovascular disease and risk management: Standards of medical care in diabetes - 2018. *Diabetes Care*. 2018; 41: S86-S104.
- Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale E, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: Implications of the accord, advance, and va diabetes trials: A position statement of the american diabetes association and a scientific statement of the american college of cardiology foundation and the american heart association. *Circulation*. 2009; 119: 351-357.
- 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). *The Lancet*. 1998; 352: 837-853.
- UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet*. 1998; 352: 854-865.
- Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff JD, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *NEJM*. 2011; 364: 818-828.
- Goldfine AB. Assessing the cardiovascular safety of diabetes therapies. *NEJM*. 2008; 359: 1092-1095.
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *NEJM*. 2007; 356: 2457-2471.
- Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GIP-1 and gip. *Gastroenterology*. 2007; 132: 2131-2157.
- Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular actions of incretin-based therapies. *Circulation Research*. 2014; 114: 1788-1803.
- De León DD, Crutchlow MF, Ham JYN, Stoffers, DA. Role of glucagon-like peptide-1 in the pathogenesis and treatment of diabetes mellitus. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2006; 38: 845-859.
- Blonde L, Klein E, Han J, Zhang B, Mac S, Poon T, et al. Interim analysis of the effects of exenatide treatment on a1c, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2006; 8: 436-447.
- Niswender K, Pi-Sunyer X, Buse J, Jensen K, Toft, A, Russell-Jones D, et al. Weight change with liraglutide and comparator therapies: An analysis of seven phase 3 trials from the liraglutide diabetes development programme. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2013; 15: 42-54.
- Sun F; Wu S, Guo S, Yu K, Yang Z, Li L, et al. Impact of gip-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2015; 110: 26-37.
- Plutzky J, Garber A, Toft A, Poulter N. Meta-analysis demonstrates that liraglutide, a once-daily human gip-1 analogue, significantly reduces lipids and other markers of cardiovascular risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009; S299-S300.

21. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X; Bowlus CL, Holcombe JH, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Current Medical Research and Opinion*. 2008; 24: 275-286.
22. Schnell O, Rydén L, Standl E, Ceriello A. Current perspectives on cardiovascular outcome trials in diabetes. *Cardiovascular Diabetology*. 2016; 15: 139.
23. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *NEJM*. 2015; 373: 2247-2257.
24. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: A 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (lead-6). *The Lancet*; 2009; 374: 39-47.
25. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *NEJM*. 2016; 375: 311-322.
26. Marso SP, Bain SC, Consoi A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *NEJM*. 2016; 375: 1834-1844.
27. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *NEJM*. 2017; 377: 1228-1239.
28. Vilsbøll T, Bain SC, Leiter LA, Lingvay I, Matthews D, Simó R, et al. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018; 20: 889-897.
29. Gerich J. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: Therapeutic implications. *Diabetic Medicine*. 2010; 27: 136-142.
30. DeFronzo R, Davidson J, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: A new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2012; 14: 5-14.
31. Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing sglT2 as a therapeutic target for diabetes: Basic physiology and consequences. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2015; 12: 78-89.
32. Kim Y, Babu AR. Clinical potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2012; 5: 313.
33. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2013; 159: 262-274.
34. Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, Kengne AP. Effect of sodium-glucose cotransport-2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of 43 randomized control trials with 22 528 patients. *JAMA*. 2017; 6: e004007.
35. Briasoulis A, Al Dhaybi O, Bakris, GL. SglT2 inhibitors and mechanisms of hypertension. *Current Cardiology Reports*. 2018; 20: 1.
36. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Matthews M, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *NEJM*. 2016; 375: 323-334.
37. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *NEJM*. 2015; 373: 2117-2128.
38. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondou, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *NEJM*. 2017; 377: 644-657.
39. Tanaka A, Node K. Increased amputation risk with canagliflozin treatment: Behind the large cardiovascular benefit? *Cardiovascular Diabetology*. 2017; 16: 129.
40. Fadini GP, Avogaro A. SglT2 inhibitors and amputations in the US FDA adverse event reporting system. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017; 5: 680-681.
41. American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: Standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018; 41: S55-S64.
42. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018; 41: S73-S85.
43. Baigent C, Keech A, Kearney P, Blackwell L. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *The Lancet*. 2005; 366: 1267.
44. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes E, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012; 380: 581-590.
45. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the collaborative atorvastatin diabetes study (CARDS): Multicentre randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2004; 364: 685-696.
46. Binno, S. 2016 european guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2016; 37: 2315-2381.
47. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular disease and risk management. In: *Diabetes Care*. 2017; 40: S75-S87.
48. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: A patient-centered approach: Update to a position statement of the american diabetes association and the european association for the study of diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38: 140-149.
49. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, De Jesus JM, Miller NH, Hubbard VS, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk. *JAAC*. 2014; 63: 2960-2984.

50. Sowers JR. Effects of statins on the vasculature: Implications for aggressive lipid management in the cardiovascular metabolic syndrome. *The American Journal of Cardiology*. 2003; 91: 14-22.
51. Chen Z, Sandercock P, Pan H, Counsell C, Collins R, Liu L, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2000; 31: 1240-1249.
52. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*. 2005; 366: 1719-1724.
53. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al. Delivery of care to diabetic patients with foot ulcers in daily practice: Results of the eurodiale study, a prospective cohort study. *Diabetic Medicine*. 2008; 25: 700-707.
54. Mueller T, Hinterreiter F, Poelz W, Haltmayer M, Dieplinger B. The heart matters in diabetes: 10-year outcomes of peripheral artery disease. *SAGE open medicine*. 2017; 5: 2050312117740988.
55. Moxey P, Gogalniceanu P, Hinchliffe R, Loftus I, Jones K, Thompson M, et al. Lower extremity amputations—a review of global variability in incidence. *Diabetic Medicine*. 2011; 28: 1144-1153.
56. Williams DT, Price P, Harding KG. Amputation and mortality in new-onset diabetic foot ulcers stratified by etiology. *Diabetes Care*. 2003; 26: 3199-3200.
57. Boyko E, Ahroni J, Smith D, Davignon D. Increased mortality associated with diabetic foot ulcer. *Diabetic Medicine*. 1996; 13: 967-972.
58. Garrido S, Carvalho A C, Carvalho R. Long-term prognosis of diabetic patients with a first foot ulcer in a portuguese tertiary care unit. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2016; 11: 10-13.