



# **Função Renal em Idosos com Diabetes Mellitus Tipo 2: Influência dos Inibidores de SGLT-2**

João Miguel de Jesus Rodrigues

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
Medicina  
(mestrado integrado)

Orientadora: Doutora Maria João Morgado Nabais Baldo

maio de 2025



## **Declaração de Integridade**

Eu, João Miguel de Jesus Rodrigues, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 43861 do curso de medicina da Faculdade Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 24/05/2025

João Rodrigues



## Agradecimentos

Quero deixar uma nota de agradecimento a todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para a elaboração da minha dissertação de Mestrado e para o meu percurso ao longo destes seis anos de curso.

Gostaria de expressar a minha gratidão à Dra. Maria João Baldo, pela sua disponibilidade, orientação e apoio ao longo do desenvolvimento desta dissertação. Espero, genuinamente, que esta colaboração possa ser o início de futuras oportunidades de trabalho conjunto.

Gostaria de agradecer aos meus pais, pelo apoio não só durante estes seis anos, mas durante a minha vida toda, sem o qual nunca teria chegado até aqui. Uma parte daquilo que sou é graças ao vosso esforço.

Gostaria de agradecer à minha irmã, que apesar de partilhar comigo o interesse pela área da saúde, mostra-me que existe muito mais para além disso.

Gostaria de agradecer aos meus avós, por todo o apoio, dedicação e orgulho que têm demonstrado ao longo destes seis anos.

Por último, gostaria especialmente de agradecer à Maria, não só pelo apoio a nível académico durante a elaboração desta dissertação e ao longo destes seis anos, mas também por todo o apoio a nível pessoal, sem o qual este percurso não teria o mesmo significado.



## Resumo

A diabetes mellitus é uma das principais doenças metabólicas, com uma prevalência de, aproximadamente, 10% da população mundial. A sua forma mais prevalente é a diabetes mellitus tipo 2, representado cerca de 90% dos pacientes com diabetes. Atualmente, quase metade dos indivíduos com diabetes mellitus têm uma idade igual ou superior a 65 anos.

A doença renal diabética afeta 20% a 40% dos diabéticos e é a causa mais comum de insuficiência renal nestes doentes.

Atualmente, as orientações americanas e europeias recomendam os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (iSGLT-2) como fármaco nefroprotetor e cardioprotetor. Esta classe farmacológica atua a nível renal inibindo a reabsorção da glicose filtrada, promovendo a natriurese e glicosúria, sendo este o mecanismo de ação que está na base dos efeitos nefroprotetores dos iSGLT-2. Embora os iSGLT-2 possuam indicações formais para todas as faixas etárias, a sua utilização em pacientes idosos ainda é limitada por diversas barreiras. Uma das principais limitações refere-se à sub-representação desta população nos ensaios clínicos, o que contribui para a escassez de dados sobre a segurança e os efeitos adversos desses fármacos em indivíduos com múltiplas comorbidades, condição frequentemente observada em idosos.

Mais evidência científica é necessária acerca dos efeitos dos iSGLT-2 neste grupo etário, na tentativa de melhor compreender as vantagens e limitações terapêuticas associadas à multimorbilidade destes pacientes.

Esta monografia tem como principais objetivos:

1. Contextualizar a importância dos iSGLT-2 nos pacientes idosos com diabetes mellitus tipo 2.
2. Esclarecer a interação dos iSGLT-2 e a função renal nos pacientes idosos com diabetes mellitus tipo 2.
3. Analisar a relação entre a diabetes mellitus tipo 2 e os doentes idosos.

Para a pesquisa bibliográfica foram selecionados artigos de revisão, publicados nos últimos 5 anos, através das bases de dados “PubMed” e “Scopus”, utilizando os seguintes termos de pesquisa: “SGLT2 inhibitor” AND “kidney” AND “older”, “SGLT2 inhibitor” AND “Complications” AND “older”, “SGLT2 inhibitor” AND “older”, “SGLT2 inhibitor” AND “elderly”, “SGLT2 inhibitor” AND “frailty.”

## **Palavras-chave**

Diabetes Mellitus Tipo 2; Inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose Tipo 2; Função renal; Idoso; Tratamento

## Abstract

Diabetes mellitus is one of the main metabolic diseases, affecting approximately 10% of the global population. Its most prevalent form is type 2 diabetes mellitus, accounting for approximately 90% of diabetes cases. Currently, nearly half of individuals with diabetes mellitus are aged 65 years or older.

Diabetic kidney disease affects 20% to 40% of individuals with diabetes and represents the leading cause of renal failure in this population.

Currently, American and European guidelines recommend sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT-2 inhibitors) as nephroprotective drugs. This pharmacological class acts at the renal level by inhibiting the reabsorption of filtered glucose, promoting natriuresis and glucosuria, which form the basis of the nephroprotective effects of SGLT-2 inhibitors. Although SGLT-2 inhibitors have formal indications across all age groups, their use in elderly patients remains limited due to several barriers. One of the main limitations relates to the underrepresentation of this population in clinical trials, which contributes to a lack of data regarding the safety and adverse effects of these drugs in individuals with multiple comorbidities, a condition frequently observed in older adults.

More scientific evidence is needed regarding the effects of SGLT-2 inhibitors in this age group to better understand the therapeutic advantages and limitations associated with the multimorbidity of these patients.

The main objectives of this monograph are:

1. To contextualize the importance of SGLT-2 inhibitors in older patients with type 2 diabetes mellitus.
2. To clarify the interaction between iSGLT-2 and renal function in elderly patients with type 2 diabetes mellitus.
3. To analyze the relationship between type 2 diabetes mellitus and elderly patients.

For the literature review, articles published in the last five years were selected from the "PubMed" and "Scopus" databases, using the following search terms: "SGLT2 inhibitor" AND "kidney" AND "older", "SGLT2 inhibitor" AND "Complications" AND "older", "SGLT2 inhibitor" AND "older", "SGLT2 inhibitor" AND "elderly", "SGLT2 inhibitor" AND "frailty."

## **Keywords**

Type 2 Diabetes Mellitus; Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors; Renal Function; Elderly; Treatment

# Índice

Resumo.....	vii
Abstract .....	ix
Lista de Tabelas.....	xv
Lista de Acrónimos .....	xvii
Introdução.....	xxi
Metodologia .....	xxiii
1. Diabetes Mellitus Tipo 2 e o Doente Idoso .....	1
1.1. Epidemiologia .....	1
1.2. Patofisiologia .....	1
1.2.1. Disfunção das Células Pancreáticas $\beta$ .....	2
1.2.2. Disfunção Mitocondrial .....	2
1.2.3. Nutrição .....	2
1.2.4. Atividade Física e Obesidade.....	3
1.2.5. Resistência à Insulina .....	3
1.2.5.1. Músculo-Esquelético .....	3
1.2.5.2. Tecido Adiposo e Fígado.....	4
1.3. Complicações .....	5
1.3.1. Complicações Microvasculares.....	5
1.3.1.1. Doença Renal Diabética .....	5
1.3.1.2. Retinopatia Diabética .....	5
1.3.1.3. Neuropatia Diabética.....	6
1.3.2. Complicações Macrovasculares.....	6
1.3.2.1. Doença Arterial Coronária .....	6
1.3.2.2. Doença Cerebrovascular.....	6
1.3.2.3. Doença Arterial Periférica .....	7
1.4. Idoso e Particularidades na diabetes.....	7
1.4.1. Fragilidade e Sarcopenia .....	7
1.4.2. Hipoglicémia.....	8
1.4.3. Envelhecimento Renal.....	9
2. Doença Renal nos Pacientes idosos com Diabetes Mellitus Tipo 2 .....	11
2.1. Patofisiologia .....	13
2.2. Diagnóstico de Doença Renal Diabética e Avaliação da Função Renal.....	14
3. Terapêutica da Diabetes Mellitus Tipo 2 nos Idosos .....	19
3.1. Modificações no Estilo de Vida .....	19
3.2. Terapêutica Farmacológica .....	20
3.2.1. Metformina .....	20

3.2.2.	Agonistas do Recetor do Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon .....	21
3.2.3.	Inibidores do Cotransportador de Sódio-Glicose Tipo 2.....	22
3.2.4.	Tiazolidinedionas .....	22
3.2.5.	Inibidores da Dipeptidil Peptidase-4.....	23
3.2.6.	Sulfonilureias.....	23
3.2.7.	Glinidas.....	24
3.2.8.	Inibidores da $\alpha$ -glucosidase .....	24
3.2.9.	Insulina.....	25
3.3.	Pacientes idosos.....	25
4.	Inibidores SGLT2 nos Pacientes Idosos com Diabetes Mellitus Tipo 2.....	29
4.1.	Mecanismo de Ação dos iSGLT-2 .....	29
4.2.	Efeitos Glicémicos .....	29
4.3.	Efeitos Metabólicos .....	30
4.4.	Efeitos Cardiovasculares .....	30
4.5.	Efeitos na Função Renal.....	31
4.5.1.	Dapagliflozina.....	32
4.5.2.	Empagliflozina.....	33
4.5.3.	Canagliflozina .....	34
4.5.4.	Sotagliflozina e Ertugliflozina .....	35
4.5.5.	Inibidores SGLT-2 e Lesão Renal Aguda.....	35
4.6.	Potenciais Mecanismos Cardio e Nefroprotetores .....	36
4.6.1.	Impacto na Eritropoietina.....	37
4.7.	Efeitos Adversos .....	37
4.7.1.	Infeções Urogenitais.....	38
4.7.2.	Depleção de Volume.....	38
4.7.3.	Hipoglicémia .....	38
4.7.4.	Fratura e Amputação.....	38
4.7.5.	Cetoacidose Diabética Euglicémica .....	39
4.7.6.	Gangrena de Fournier .....	39
4.8.	Particularidades do Doente Idoso.....	40
4.8.1.	Fragilidade.....	41
5.	Conclusão.....	43
	Bibliografia .....	45
	Anexos.....	53

## **Lista de Figuras**

Figura 1. Dinâmica da reabsorção de sódio e glicose no túbulo proximal renal ..... 29



## **Lista de Tabelas**

Tabela 1. Classificação da Doença Renal Crônica – verde: baixo risco; amarelo: risco moderado; laranja: risco elevado; vermelho: risco muito elevado .....	11
Tabela 2. Novos biomarcadores na Doença Renal Diabética .....	16



## Lista de Acrónimos

AGEs - Produtos Finais de Glicosilação Avançada

AGL - Ácidos Gordos Livres

AINEs – Anti-Inflamatórios Não Esteroides

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CANVAS - *Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study*

CKD-EPI - *The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Group*

CREDESCENCE - *Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation*

DAPA-CKD - *Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease*

DAPA-HF - *Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure*

DECLARE TIMI 58 - *Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events–Thrombolysis in Myocardial Infarction 58*

DM - Diabetes Mellitus

DMT1- Diabetes Mellitus Tipo 1

DMT2 - Diabetes Mellitus Tipo 2

DRC – Doença Renal Crónica

DRD – Doença Renal Diabética

EMPA-ELDERLY - *Efficacy and safety of the sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor empagliflozin in elderly Japanese adults ( $\geq 65$  years) with type 2 diabetes*

EMPA-KIDNEY - *Study of Heart and Kidney Protection with Empagliflozin*

EMPA-REG OUTCOME - *Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients-Removal of Excess Glucose*

GIP - Polipéptido Insulinotrópico Dependente de Glicose

GLP-1 - Péptido 1 Semelhante ao Glucagon

GLUT4 - Transportadores de Glicose Tipo 4

GOLDEN-AGE - *Gliflozin in Elderly Diabetic Patients*

HbA1c - Hemoglobina Glicada

HDL – Lipoproteínas de Alta Densidade

IC – Insuficiência Cardíaca

iDPP-4 - Inibidores da Dipeptidil Deptidase-4

IL-1 - Interleucina-1

IL-6 - Interleucina 6

iSGLT-2 – Inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose Tipo 2

JNK - Quinase c-Jun N-terminal

KDIGO - *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

KDOQI - *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*

LADA - Diabetes Autoimune Latente do Adulto

LRA – Lesão Renal Aguda

MACE - *Major Adverse Cardiovascular Events* (Eventos Cardiovasculares Adversos Major)

MASLD - *Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease* (Doença Hepática Esteatótica Associada a Disfunção Metabólica)

MDRD - *Modification of Diet in Renal Disease Study*

MODY - *Maturity-Onset Diabetes of the Young*

NF – Nefropatia Diabética

NF- $\kappa$ B - Fator Nuclear-Kappa B

OMS – Organização Mundial de Saúde

ON – Óxido Nítrico

PCR - Proteína C Reativa

PPAR $\gamma$  - Recetores Ativados por Proliferadores de Peroxissoma  $\gamma$

RAC – Rácio de Albumina para Creatinina Urinário

ROS - Espécies Reativas de Oxigênio

SCORED - *Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk*

SGLT2 – Cotransportador Sódio-Glicose Tipo 2

SRAA – Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

TNF- $\alpha$  - Fator de Necrose Tumoral Alfa

TFG - Taxa de Filtração Glomerular

VERTIS-CV - *Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes*

VLDL - Lipoproteínas de Muito Baixa Densidade



## Introdução

A diabetes mellitus (DM) é uma patologia crónica metabólica, cuja forma mais prevalente é a diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). Aproximadamente, 90% dos pacientes diabéticos têm DMT2, sendo que, mais de metade destes doentes têm idade igual ou superior a 65 anos. (1–4)

A DMT2 é uma doença multifatorial que resulta da interação entre fatores genéticos, metabólicos e ambientais. É caracterizada pela presença de hiperglicémia resultante do aumento da resistência dos tecidos periféricos à insulina e deterioração progressiva das células pancreáticas  $\beta$ . (3,5)

A progressão da DMT2 pode originar complicações macro e microvasculares, nomeadamente, a doença renal diabética (DRD), com impacto significativo na morbimortalidade dos doentes. (1,3,6–8) É importante investigar a presença de DRD nos pacientes com DMT2. A DRD é a causa mais comum de doença renal crónica (DRC) e doença renal em estadio terminal nos indivíduos com mais de 60 anos. (9–12)

A gestão de doentes idosos com DMT2, nomeadamente, através da terapêutica farmacológica, implica uma abordagem abrangente e personalizada que tenha em conta fatores, tais como: a duração da doença, a presença de complicações, os riscos associados ao tratamento, a presença comorbilidades e os aspetos psicológicos, funcionais e sociais. (3,13,14)

Os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT-2) são uma terapêutica farmacológica importante na gestão de doentes idosos. Estes fármacos inibem os cotransportadores sódio-glicose tipo 2 (SGLT-2) no túbulo proximal renal, promovendo a excreção de glicose e sódio. Consequentemente, apresentam um efeito moderado na redução da glicémia e da hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>). A redução da taxa de filtração glomerular (TFG) diminui a eficácia dos iSGLT-2 na redução da glicémia. (15,16)

A nível metabólico, os iSGLT-2 têm um impacto moderado na redução do peso, tanto a nível de tecido adiposo, como em menor grau, na massa magra livre de gordura, um fator importante a considerar nos doentes idosos. (15,17,18) A nível hepático, os iSGLT-2 são eficazes na redução do conteúdo lipídico, mostrando-se um tratamento promissor em casos de Doença Hepática Esteatótica Associada a Disfunção Metabólica, em inglês *Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease* (MASLD). (19–22) A nível cardiovascular são uma ferramenta terapêutica utilizada como primeira linha no

tratamento de doentes com DMT2 e alto risco cardiovascular ou doença cardiovascular estabelecida. Independentemente do controlo glicémico, mostraram reduzir ligeiramente a pressão arterial e os eventos cardiovasculares, inclusive nos doentes com mais de 65 anos. (21,23,24) A nível renal, os iSGLT-2 previnem e modificam o risco de progressão de doença renal nos pacientes diabéticos, pelo que são recomendados como primeira linha nos pacientes com DMT2 e DRC com uma TFG de pelo menos 20 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. (15,25,26)

Nos doentes idosos, é especialmente relevante considerar o risco de eventos adversos mais comuns como infeções genitais e eventos relacionados com a depleção de volume. (15,27)

Os principais objetivos desta revisão bibliográfica foram:

- Contextualizar a importância dos iSGLT-2 nos pacientes idosos com diabetes mellitus tipo 2
- Esclarecer a interação dos iSGLT-2 e a função renal nos pacientes idosos com diabetes mellitus tipo 2.
- Analisar a relação entre a diabetes mellitus tipo 2 e os doentes idosos.

## Metodologia

Numa primeira fase da elaboração desta dissertação foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas plataformas “PubMed” e “Scopus” utilizando os seguintes termos de pesquisa: “type 2 diabetes mellitus” AND “pathophysiology”, “type 2 diabetes mellitus” AND “complications”, “type 2 diabetes mellitus” AND “treatment”, “type 2 diabetes mellitus” AND “elderly” e “type 2 diabetes mellitus” AND “frailty”.

Após esta primeira abordagem, foi realizada uma nova pesquisa bibliográfica mais focada na utilização de iSGLT-2 nos doentes idosos e o seu impacto na função renal. De modo a alcançar aos objetivos propostos foram incluídos artigos de revisão, de língua inglesa e portuguesa, publicados nos últimos 5 anos, através das bases de dados “PubMed” e “Scopus”, utilizando os seguintes termos de pesquisa: “SGLT2 inhibitor” AND “kidney” AND “older”, “SGLT2 inhibitor” AND “Complications” AND “older”, “SGLT2 inhibitor” AND “older”, “SGLT2 inhibitor” AND “elderly”, “SGLT2 inhibitor” AND “frailty”.

Os artigos não redigidos em língua portuguesa e inglesa ou cujo *abstract* não estava alinhado com o objetivo de análise desta dissertação foram excluídos.

Foi consultado o “Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes – edição 2023” da Sociedade Portuguesa de Diabetologia, considerado relevante para a elaboração desta dissertação.



## 1. Diabetes Mellitus Tipo 2 e o Doente Idoso

A DM é uma patologia crônica metabólica caracterizada por distúrbios no metabolismo da glicose. Ocorrem alterações na secreção de insulina e/ou o aumento da resistência dos tecidos à insulina, promovendo a hiperglicemia. (1,2,28) Esta patologia classifica-se em: diabetes mellitus tipo 1 (DMT1), diabetes autoimune latente do adulto (LADA), diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), *maturity-onset diabetes of the young* (diabetes mellitus tipo MODY), diabetes gestacional, diabetes neonatal e diabetes secundária. (2,28,29)

A hiperglicemia, na DMT2, resulta do aumento da resistência dos tecidos à insulina e da deterioração progressiva da função das células pancreáticas  $\beta$ . (3,5)

O envelhecimento populacional representa um fenómeno demográfico mundial sendo considerado um dos principais desafios da sociedade atual. (30) A definição a partir da qual uma pessoa é considerada idosa não é consensual. A Organização Mundial de Saúde (OMS) define o idoso como um indivíduo com idade igual ou superior a 60 anos, a *American Diabetes Association* considera uma idade superior a 65 anos e, por outro lado, a *International Diabetes Federation* aplica esta definição para idades superiores a 70 anos. (31) Existe uma forte associação entre o envelhecimento e a prevalência de DMT2. (3,31)

### 1.1. Epidemiologia

A DM apresenta uma prevalência de, aproximadamente, 10% na população mundial. (1,5) Em 2021, Portugal fazia parte dos cinco países da Europa com maior prevalência ajustada à idade, sendo apenas ultrapassado pela Turquia, Espanha e Andorra. (32) A forma mais prevalente é a DMT2, representado cerca de 90% dos pacientes com DM, sendo que, aproximadamente, metade dos doentes diagnosticados têm idade igual ou superior a 65 anos. (1,3,33)

Em Portugal, 14,1% dos indivíduos entre os 20 e 79 anos têm diabetes, sendo que, aproximadamente, um quarto dos indivíduos na faixa etária dos 60 aos 79 anos apresentam esta patologia. (34)

A nível mundial, em 2019, a diabetes causou 4,2 milhões de óbitos, sendo a doença cardiovascular a principal causa de morbimortalidade associada a DMT2. (5) Em 2020, a diabetes foi responsável por 3,3% dos óbitos em Portugal. (34)

### 1.2. Patofisiologia

A DMT2 é uma doença multifatorial, cuja origem resulta da interação entre fatores genéticos, metabólicos e ambientais. A obesidade, o sedentarismo, as dietas hipercalóricas e o envelhecimento são considerados os principais impulsionadores do aumento da prevalência desta patologia. Apesar da existência da predisposição genética individual para a DMT2, os principais fatores de risco modificáveis continuam a ser os principais responsáveis pelo seu desenvolvimento. (5,35)

### **1.2.1. Disfunção das Células Pancreáticas $\beta$**

A hiperglicemia promove a disfunção das células pancreáticas  $\beta$  e conseqüentemente a resistência à insulina e a inflamação crônica. A exposição destas células a fatores nocivos, tais como: a hiperinsulinemia a longo prazo, a inflamação, o stress do retículo endoplasmático, o stress oxidativo e amilóide, podem comprometer a sua integridade, a síntese de insulina e induzir apoptose, dependendo da sua suscetibilidade genética. (3,5,36) A disfunção das células  $\beta$  e o comprometimento da síntese e liberação de insulina contribuem para a hiperglicemia e para o desenvolvimento de DMT2. (5)

### **1.2.2. Disfunção Mitocondrial**

A resistência à insulina tem um papel importante na disfunção mitocondrial, porém, não está completamente esclarecida a sua bidirecionalidade. (5,37).

A nível mitocondrial ocorrerá fosforilação oxidativa, aumentando a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). A sua acumulação levará à disfunção mitocondrial, à resistência à insulina, ao stress oxidativo e a um estado pró-inflamatório, sendo estes fatores importantes na patogênese da DMT2. (3,5)

Outros fatores como a presença de variantes de DNA mitocondrial e o envelhecimento, contribuem para a disfunção destes organelos promovendo o desenvolvimento desta patologia. (5)

### **1.2.3. Nutrição**

Uma dieta hipercalórica induz hiperglicemias, assim como, maior circulação sanguínea de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), quilomícrons e triglicéridos. Conseqüentemente, aumentam as concentrações de ROS, promovendo um estado pró-inflamatório e a angiogênese defeituosa em resposta à isquemia. Estas alterações ocorrem mesmo após a normalização da glicemia perante níveis sustentadamente elevados de ROS, causados por este tipo de dietas. Estes mecanismos promovem a resistência à insulina que é um fator importante na patogênese da DMT2. (5,38)

#### **1.2.4. Atividade Física e Obesidade**

A atividade física reduz a gordura intra-abdominal e promove a captação de glicose pelo músculo, através do aumento do fluxo sanguíneo nestes tecidos. A captação muscular de glicose é mais eficaz no exercício físico de intensidade moderada, diminuindo a inflamação e o stress oxidativo. (5,39) As mioquinas como a irisina, secretada pelo músculo-esquelético e tecido adiposo em resposta à atividade física, melhoram a tolerância à glicose. Os doentes com DMT2 apresentam níveis circulantes mais baixos de irisina. (5)

A obesidade e a DMT2 estão associadas ao aumento de marcadores de inflamação sistêmica, tais como a interleucina-1 (IL-1), a interleucina 6 (IL-6), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e a proteína C reativa (PCR), diminuindo a sensibilidade dos tecidos à insulina. (5,40)

#### **1.2.5. Resistência à Insulina**

A resistência à insulina caracteriza-se por uma resposta insuficiente, a nível celular, a esta hormona, comprometendo a captação e utilização adequada de glicose. (5,36,41)

As alterações à sensibilidade da insulina no tecido adiposo, músculo-esquelético e fígado, normalmente precedem o desenvolvimento de resistência à insulina sistêmica, promovendo assim o desenvolvimento de DMT2. (5) Na tentativa de compensar a resistência à insulina tecidual, as células pancreáticas  $\beta$  aumentam a secreção desta hormona com conseqüente hiperinsulinemia. Paralelamente, a redução do efeito da insulina promove a glicólise e a libertação de ácidos gordos livres (AGL) na tentativa de satisfazer as necessidades metabólicas tecidulares. (41)

##### **1.2.5.1. Músculo-Esquelético**

A insulina promove a síntese de glicogénio a nível muscular, facilitando a captação de glicose através dos transportadores de glicose tipo 4 (GLUT4), reduzindo a glicémia. No entanto, as alterações no recetor de insulina, nas vias de sinalização a jusante ou nos GLUT4 podem prejudicar a ação da insulina no músculo esquelético e contribuir para a patogénese da DMT2. (5)

As alterações musculares associadas ao envelhecimento também contribuem para a disfunção metabólica observada nos doentes diabéticos. Os mecanismos que caracterizam o envelhecimento muscular não são totalmente conhecidos. Contudo, sabe-se que deverá ocorrer a ativação de vias pró-inflamatórias, a acumulação lipídica muscular e que irá

diminuir o número de mitocôndrias funcionais, promovendo a acumulação de ROS e o stress oxidativo. Estes mecanismos contribuem para a diminuição da massa muscular e da densidade dos seus capilares sanguíneos, promovendo a resistência à insulina. (3)

#### **1.2.5.2. Tecido Adiposo e Fígado**

O tecido adiposo pode ser classificado como subcutâneo ou visceral, dependendo da sua localização. Quando o tecido adiposo subcutâneo atinge a sua capacidade máxima de armazenamento, os lípidos acumulam-se noutros tecidos, originando o tecido adiposo visceral, contribuindo significativamente para o aumento da resistência à insulina. (42) A acumulação de tecido adiposo ectópico é especialmente relevante nos idosos tendo em conta o aumento relativo do tecido adiposo ectópico visceral face ao subcutâneo. (3)

Em estados de sobrenutrição irá ocorrer hipertrofia e hiperplasia dos adipócitos. (42) A hipertrofia, é o principal mecanismo de expansão da massa gorda nos adultos associado à resistência à insulina, atuando através de diversos mecanismos. (42,43) Os adipócitos hipertróficos contribuem para uma vascularização deficiente e promovem a necrose celular, favorecendo a inflamação tecidular. (42) Este processo irá levar ao recrutamento de macrófagos M1 que secretam citocinas inflamatórias como IL-1, IL-6 e TNF-alfa. (42,43) Os adipócitos, para além de libertarem citocinas inflamatórias, apresentam ainda uma elevada taxa de lipólise, resultando na libertação de AGL, que se depositam em locais ectópicos, como no músculo-esquelético ou fígado. (3,42) Estes mecanismos ativam vias de sinalização inflamatórias tais como, a via do fator nuclear-kappa B (NF-κB) e da quinase c-Jun N-terminal (JNK), que desempenham um papel fundamental na relação entre inflamação e resistência à insulina. (42,43)

No fígado, os desequilíbrios na homeostase lipídica podem levar à acumulação anormal de lípidos, resultando em MASLD. A acumulação lipídica induz a síntese de lípidos tóxicos, como diacilglicerol e ceramidas, que promovem a resistência à insulina neste órgão. (42,43)

A regulação da homeostase lipídica e da sensibilidade à insulina no fígado é influenciada por hormonas secretadas pelo tecido adiposo, tais como a adiponectina e a leptina. A adiponectina é uma hormona secretada pelos adipócitos que regula a acumulação de AGL, mantém a homeostase da glicose e promove a sensibilidade à insulina. Os níveis baixos de adiponectina estão associados à inflamação hepática crónica. (5,43) A leptina, também secretada pelos adipócitos, promove a fibrose hepática e suprime o apetite. (42,43) Os níveis elevados de leptina e baixos de adiponectina são comuns nos pacientes com MASLD. (43)

### **1.3. Complicações**

A DMT2 é uma patologia que apresenta múltiplas complicações sistêmicas com impacto significativo na morbimortalidade dos doentes. (36,44) Os fatores como a hiperglicemia persistente, o stress oxidativo, a inflamação crônica, a resistência à insulina e a dislipidemia, características da DMT2, são responsáveis por alterações endoteliais e promovem a aterosclerose. Estes distúrbios são fundamentais para o desenvolvimento das alterações vasculares. (33,36,44)

As complicações da DMT2 podem ser classificadas em microvasculares, tais como, a DRD, a retinopatia diabética e a neuropatia diabética ou macrovasculares, onde se inclui a doença arterial coronária, a doença cerebrovascular e a doença arterial periférica. (33,36,44)

#### **1.3.1. Complicações Microvasculares**

##### **1.3.1.1. Doença Renal Diabética**

A DRD caracteriza-se pela alteração funcional do sistema renal nos pacientes diabéticos. A hiperglicemia a longo prazo coloca o glomérulo num estado de hiperfiltração e hipertensão intraglomerular, promovendo a hipertrofia do mesmo, o espessamento da membrana basal e o aumento da permeabilidade capilar. (44,45) Assim, o funcionamento da barreira de filtração glomerular é comprometido, resultando na redução da TFG e desenvolvimento de albuminúria. A disfunção da barreira de filtração glomerular e a albuminúria contribuem para a fibrose tubulointersticial, fatores que favorecem a progressão da doença renal culminando na doença renal crônica em estado terminal. (45,46) A DRD afeta 20% a 40% dos diabéticos e é a causa mais comum de insuficiência renal nestes doentes. (44,46) A DM é a causa principal de doença renal crônica em estadio terminal nos países desenvolvidos, sendo responsável por 50% dos casos. (46)

##### **1.3.1.2. Retinopatia Diabética**

A retinopatia diabética é a complicação microvascular mais prevalente na diabetes, podendo ser classificada em retinopatia diabética não proliferativa e proliferativa. (33,46) A retinopatia diabética não proliferativa caracteriza-se por microaneurismas, hemorragias e exsudados da retina nas suas fases iniciais. Pode ser assintomática ou provocar défices visuais ligeiros. A probabilidade de ocorrer retinopatia diabética proliferativa aumenta à medida que a doença progride, sendo caracterizada por proliferação de vasos sanguíneos anormais na superfície da retina. É caracterizada também por hemorragias vítreas, tendo

em conta que estes vasos são mais suscetíveis à hemorragia. Nestes casos ocorrem geralmente défices visuais mais graves. (36).

Os fatores de risco para a retinopatia diabética são: a duração da diabetes, o controlo glicémico, a hipertensão arterial, a dislipidémia e a gravidez. (33,46)

### **1.3.1.3. Neuropatia Diabética**

A neuropatia diabética é um termo, comumente, utilizado para descrever um grupo heterogéneo de doenças neuropáticas que ocorrem devido a lesões nas fibras nervosas causadas pela hiperglicémia prolongada. (33,36) Pode ser classificada em 3 grupos: polineuropatias simétricas com manifestações motoras, sensoriais ou autonómicas; neuropatias focais e multifocais e por último, formas mistas; sendo a polineuropatia simétrica sensitivo-motora distal a forma mais comum. Os sinais ou sintomas de disfunção do nervo periférico, nos pacientes com DMT2, sugerem o diagnóstico de neuropatia diabética. (46) O risco de desenvolver esta complicação aumenta com a idade e está associado tanto à duração como à intensidade da hiperglicémia. (33)

### **1.3.2. Complicações Macrovasculares**

#### **1.3.2.1. Doença Arterial Coronária**

A doença arterial coronária é uma complicação macrovascular comum nos pacientes com DMT2, sendo a forma mais frequentemente reportada de doença cardiovascular nestes doentes. (33,44)

A produção contínua de ROS e a resistência à insulina, induzidas pela hiperglicémia a longo prazo, diminuem a produção de óxido nítrico (ON), promovendo alterações no endotélio vascular como o aumento da permeabilidade e da expressão de moléculas de adesão. Este processo leva ao aumento da incidência de aterosclerose que é o principal fator que leva ao desenvolvimento de complicações macrovasculares. (44) As placas ateroscleróticas restringem o fluxo sanguíneo nos vasos, aumentando o risco de angina e enfarte agudo do miocárdio. (36,44)

Os fatores de risco para a doença arterial coronária incluem: a hipertensão arterial, a dislipidémia, o tabagismo, o controlo glicémico e a duração da diabetes. (36)

#### **1.3.2.2. Doença Cerebrovascular**

A DMT2 é responsável pelo aumento do risco de acidente vascular cerebral (AVC). A aterosclerose tem um papel fundamental na sua patogénese ao promover a estenose do lúmen vascular de artérias intra e extracranianas, aumentando assim o risco desta complicação. (33,36,44)

A hiperglicémia aumenta o risco de AVC, especialmente isquémico. A hiperglicémia promove a lesão dos neurónios e células gliais, nomeadamente através da produção de ROS, levando ao edema endotelial e à redução do lúmen vascular e, conseqüentemente, ao aumento do risco de isquémia. (44) O controlo glicémico adequado é importante na diminuição da mortalidade por AVC nos pacientes diabéticos. (33)

### **1.3.2.3. Doença Arterial Periférica**

A doença arterial periférica é caracterizada pelo compromisso do fluxo sanguíneo nas artérias, frequentemente, decorrente de placas ateroscleróticas. A porção distal do membro inferior é mais afetada nos indivíduos diabéticos comparativamente com os não diabéticos. (33,36)

Os sintomas típicos são a claudicação intermitente e a presença de úlceras ou outras lesões, normalmente nos membros inferiores. Contudo, a neuropatia diabética pode silenciar os sintomas da doença arterial periférica e estes pacientes poderão não manifestar a dor ou desconforto normalmente associados a esta patologia. As potenciais complicações associadas à progressão da doença são a isquémia do membro, gangrena e a eventual necessidade de amputação. (36) A identificação e intervenção precoce é fundamental, sendo o controlo glicémico uma ferramenta importante na prevenção desta complicação. (33,36)

## **1.4. Idoso e Particularidades na diabetes**

A multimorbilidade é definida pela coexistência de duas ou mais doenças crónicas e afeta mais de metade da população idosa. A sua presença aumenta os níveis de incapacidade, a necessidade de utilização de serviços de saúde, a mortalidade e diminui a qualidade de vida deste grupo etário. A multimorbilidade aumenta a complexidade da gestão da DMT2 nos idosos e dificulta o papel do próprio no controlo da doença. (3) É importante uma abordagem individualizada e multifatorial que garanta um controlo glicémico adequado, preserve o estado funcional do doente e considere as suas comorbilidades. (3,30,47)

### **1.4.1. Fragilidade e Sarcopenia**

Um dos principais objetivos na gestão de doentes idosos é a qualidade de vida, por isso, a detecção precoce de fragilidade e sarcopenia são fatores fundamentais na gestão deste grupo etário, especialmente nos doentes diabéticos. (47)

A sarcopenia é definida como perda progressiva de força e massa muscular, muitas vezes associada ao processo de envelhecimento e representa um componente importante da fragilidade (3,47). Os doentes idosos com DMT2 apresentam uma perda mais acelerada de massa muscular, e, por outro lado, a sarcopenia em doentes idosos aumenta a resistência à insulina contribuindo para a patogênese da DMT2. (3,30) A prevalência desta condição nos doentes com DMT2 é superior comparativamente com a população geral. (47)

A fragilidade é um síndrome geriátrico caracterizado pelo declínio fisiológico e uma resposta prejudicada a fatores promotores de stress, cuja prevalência aumenta com a idade. (3,30,47) Os critérios de *Fried* são, comumente, usados para caracterizar este síndrome e incluem: a perda de peso, a diminuição de força de preensão, a redução da velocidade de caminhada, a inatividade física e a exaustão. A presença de três ou mais destes fatores preenchem os critérios de fragilidade. (3,47) Aproximadamente, 10% a 14% dos idosos apresentam critérios de fragilidade, atingindo os 25% nos idosos com idade superior a 80 anos. (3) No entanto, a fragilidade é mais prevalente e precoce nos indivíduos com DMT2, comparativamente com a população geral, afetando cerca de um quarto dos indivíduos com DM e idade superior a 65 anos. (3,30)

A DMT2 combinada com fragilidade e/ou sarcopenia está associada a um risco aumentado de complicações, multimorbilidade, hospitalizações e um declínio funcional mais rápido. É um importante marcador prognóstico do risco mortalidade nos idosos com DMT2. (3,30,47)

#### **1.4.2. Hipoglicémia**

Os idosos apresentam um risco mais elevado de hipoglicémia e das suas complicações, como, por exemplo, as quedas. As patologias prevalentes nesta faixa etária, como a doença cardiovascular e renal, são fatores de risco importantes para a hipoglicémia. As alterações farmacodinâmicas, farmacocinéticas e a polifarmácia, prevalentes nos idosos, também aumentam o risco de hipoglicémia. Outros fatores como a ingestão inadequada de água e alimentos, a redução da absorção intestinal e o declínio cognitivo também aumentam a vulnerabilidade à hipoglicémia e o risco de quedas. (3,48)

Nos idosos frágeis e/ou sarcopênicos, qualquer episódio de hipoglicemia, representa um risco considerável de mortalidade, além de estar associado a um aumento da incidência de quedas e lesões. (3,48)

Nos idosos, além do maior risco de hipoglicemia, a capacidade de reconhecer estes episódios encontra-se comprometida, assim como as respostas fisiológicas a estes eventos, resultando, por exemplo, em tempos de recuperação mais prolongados. Nos idosos a sintomatologia hipoglicêmica é muitas vezes atípica, apresentando, maioritariamente, sintomas neuroglicopênicos relativamente aos sintomas adrenérgicos. (3,48)

### **1.4.3. Envelhecimento Renal**

O envelhecimento está associado a mudanças estruturais e funcionais nos vários sistemas, nomeadamente no rim. (11,49)

A nível macroscópico aumenta a formação de quistos renais, que sendo simples são normalmente inofensivos e com pouca relevância clínica. (49) O tamanho do rim reduz progressivamente com o envelhecimento e é um importante indicador de compromisso renal. (11,49) As alterações microscópicas incluem nefrosclerose, espessamento da membrana basal glomerular e espessamento mesangial. A nefrosclerose é caracterizada por perda de nefrónios, hipertrofia dos restantes, arteriosclerose, glomerulosclerose, atrofia tubular e fibrose intersticial. É considerada o fator precipitante para as alterações renais relacionadas com a idade. (10,11,49)

As mudanças estruturais são acompanhadas por modificações funcionais que se traduzem na alteração da TFG. (11,49) Aproximadamente metade dos indivíduos com idades superiores a 70 anos têm uma TFG estimada inferior a 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. Esta diminuição é observada devido à perda de nefrónios, contudo a redução da TFG é desproporcionada e inferior à perda de nefrónios. (49) O envelhecimento promove também uma diminuição progressiva da função tubular, comprometendo a capacidade de concentrar urina, reabsorver sódio e excretar potássio. (11,49)

Estas alterações renais aumentam a suscetibilidade destes indivíduos a desenvolverem lesão renal aguda (LRA) e DRC. (49) É importante destacar que a redução da TFG poderá traduzir apenas o envelhecimento fisiológico. O limiar da TFG a partir do qual o risco de mortalidade está aumentado não é consistente nos diferentes grupos etários, sugerindo uma adaptação da definição de DRC com diferentes limiares de TFG ajustados à idade. (10)



## 2. Doença Renal nos Pacientes idosos com Diabetes Mellitus Tipo 2

A DRC é definida através de uma TFG inferior a 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> e/ou evidência de lesão renal, como a presença de albuminúria, durante pelo menos 3 meses. A albuminúria caracteriza-se por um rácio de albumina para creatinina urinário (RAC) superior a 30 mg/g. (9,10,12,50) A DRC é classificada em estadios com base na TFG e na albuminúria, conforme ilustrado na tabela 1. A albuminúria elevada está associada a um maior risco de declínio da TFG, a uma maior probabilidade de necessidade de terapêuticas de substituição renal e a um aumento da mortalidade, além de impactar negativamente a qualidade de vida dos doentes. (12,51) A DRC nos doentes com DMT2 está também associada a uma maior probabilidade de eventos cardiovasculares, pelo que é importante o controlo da patologia de forma a diminuir o risco cardiovascular. (12,50,51)

Tabela 1. Classificação da Doença Renal Crónica – verde: baixo risco; amarelo: risco moderado; laranja: risco elevado; vermelho: risco muito elevado

				Albuminúria		
				A1	A2	A3
				Normal ou aumento ligeiro	Aumento moderado	Aumento severo
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	≥ 300 mg/g ≥ 30 mg/mmol
TFG (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	G1	Normal ou aumentada	≥ 90			
	G2	Diminuição ligeira	60-89			
	G3a	Diminuição ligeira a moderada	45-59			
	G3b	Diminuição moderada a severa	30-44			
	G4	Diminuição severa	15-29			
	G5	Falência renal	<15			

Aproximadamente, 14% da população adulta tem DRC e este número aumenta para 29% quando falamos da população com idade igual ou superior a 65 anos. (10,11,51) A DRD ocorre em 20% a 40% dos pacientes com DM, com uma taxa de mortalidade a 10 anos de, aproximadamente, 31% nos pacientes com DMT2. A prevalência da DRC nos pacientes diabéticos, com idade igual ou superior a 65 anos, aumentou para cerca de 40% entre 2009 e 2014. A DRD é a causa mais comum de DRC e doença renal em estadio terminal nos indivíduos com mais de 60 anos. O aumento da esperança média de vida, combinada com a progressiva redução da função renal nos doentes idosos, são alguns dos fatores que explicam a prevalência elevada da DRD neste grupo etário. (9–12,51).

As causas mais comuns de DRC são a diabetes e a hipertensão arterial, contudo, também pode estar associada a outras patologias sistémicas como doenças autoimunes, neoplasias e infeções crónicas. Outros fatores de risco associados ao aparecimento da DRC são: o sexo masculino, a idade, a dislipidémia, o tabagismo, a obesidade, a exposição a agentes nefrotóxicos, os antecedentes pessoais de nefrolitíase, as infeções recorrentes do trato urinário e a história familiar de DRC. Os fatores genéticos como o traço falciforme e a presença de alelos de risco no gene que codifica a apolipoproteína L1 também estão associados a um risco aumentado. (11,50,52)

A “nefropatia diabética” (ND) e a “doença renal diabética” (DRD) são definições comumente utilizadas na literatura científica para descrever patologia renal consequente da DM, manifestando-se com albuminúria e/ou redução da TFG. (10,51,53) Apesar destes conceitos estarem muitas vezes interligados, as orientações apresentadas pela “*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*” (KDOQI), propõem a substituição do termo ND por DRD. É a definição mais consensual quando existe um diagnóstico presuntivo de patologia renal secundária à presença de DM. O termo ND aplica-se aos casos de patologia renal secundária à presença de DM, com confirmação histológica obtida através de biópsia renal. (53)

Esta patologia pode ser classificada de acordo com a histologia obtida, através de uma biópsia renal, em quatro classes. Na classe 1 existe um espessamento da membrana glomerular basal, consequente da acumulação de matriz extracelular com aumento da deposição de componentes como colagénio tipo IV e VI, laminina e fibronectina. O controlo glicémico e o RAC têm uma associação com o espessamento da membrana glomerular basal. Na classe 2 ocorre expansão mesangial diminuindo a superfície de filtração capilar. Esta pode ser subclassificada em ligeira (2a) ou severa (2b), de acordo com a expansão mesangial face à área do lúmen capilar. A classe 3 é caracterizada pela presença de, pelo menos, uma lesão de Kimmelstiel-Wilson. Trata-se de uma lesão mesangial que resulta da acumulação de colagénio, partículas lipídicas e resíduos celulares, comprometendo a

estrutura normal do glomérulo. Classifica-se como classe 4 quando existe mais de 50% de glomerulosclerose na amostra obtida. A classe 4 resulta da acumulação de proteínas da matriz extracelular no espaço mesangial, através da expansão mesangial e do desenvolvimento das lesões de Kimmelstiel-Wilson. (54)

## 2.1. Patofisiologia

A história natural da DRD consiste nos cinco estádios de *Mogensen*: hiperfiltração glomerular, lesão glomerular sem manifestação clínica (estádio silencioso), nefropatia incipiente (microalbuminúria), nefropatia manifesta (macroalbuminúria) e, por fim, doença renal em estágio terminal. No entanto, os doentes com DMT2, não seguem os estádios de *Mogensen* de forma rígida, sendo a apresentação clínica mais heterogênea. (51,53,55) A DRD ocorre devido alterações glomerulares, tubulointersticiais e vasculares resultantes de vários fatores como a hiperglicemia, hipertensão, obesidade, dislipidemia e a idade. (10,11,52,53,56)

A hiperglicemia é um dos principais fatores desencadeantes da DRD, aumenta a quantidade de glicose filtrada e a expressão do cotransportador SGLT-2, promovendo a reabsorção de sódio e glicose no túbulo proximal renal. Em contrapartida, diminui a quantidade de sódio que chega à mácula densa desregulando o mecanismo de *feedback* tubuloglomerular. Esta desregulação promove uma redução inapropriada da resistência arteriolar aferente com consequente aumento da pressão intraglomerular e hiperfiltração. A hiperativação do cotransportador SGLT-2 aumenta as necessidades energéticas para o transporte de sódio, aumentando a fosforilação mitocondrial e o stress oxidativo com aumento da produção de ROS. Este mecanismo promove um desequilíbrio entre as necessidades e reservas energéticas levando à hipoxia renal, um fator crítico na progressão da DRD. (51–53)

A hiperglicemia também promove a produção de produtos finais de glicosilação avançada (AGEs), o metabolismo da glicose através da via dos polióis e ativa a via da proteína cinase C, contribuindo para o aumento da produção de ROS. Estes mecanismos induzem inflamação local e sistêmica, hiperfiltração glomerular, proliferação mesangial, espessamento da membrana basal glomerular e fibrose tubulointersticial, promovendo lesão renal. (9,11,51,53)

A ativação aberrante do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) promove a contração arteriolar eferente, aumentando a pressão arterial intraglomerular e a TFG. A hiperativação deste eixo é também responsável, nomeadamente, através da produção de angiotensina, por estimular a produção de citocinas pró-inflamatórias e pró-fibróticas. Como consequência é promovida a fibrose renal, expansão da matriz mesangial,

espessamento da membrana basal glomerular, lesão dos podócitos e perda de nefrônios. (11,51)

A hipertensão glomerular promove o stress mecânico nas paredes dos capilares, estimulando a glomerulosclerose, a perda de capilares, a filtração de proteínas, nomeadamente albumina, e a sua reabsorção, induzindo a síntese de fatores inflamatórios e fibróticos. A perda de capilares e a fibrose intersticial, influenciada pela hipertensão, comprometem a distribuição de oxigénio a nível renal. (9,11,51,53)

A idade também promove alterações estruturais e funcionais que contribuem para a doença renal. O envelhecimento deste órgão apresenta achados histológicos como esclerose, expansão da matriz mesangial, tubular, espessamento da membrana basal glomerular, atrofia e fibrose intersticial, também encontrados na DRD, para além de uma redução no número de glomérulos e túbulos renais. Estas alterações comprometem a função renal com uma redução progressiva da TFG. (10,57)

Nos estadios mais avançados da patologia, em que ocorre a excreção renal de albumina, inicialmente caracteriza-se por uma nefropatia incipiente, com albuminúria entre 30 e 300 mg/24h. Com a progressão da doença, desenvolve-se uma nefropatia, na qual a albuminúria ultrapassa 300 mg/24h. Paralelamente, há uma redução da TFG, podendo evoluir para DRC e, eventualmente, para doença renal em estadio terminal. As alterações renais que ocorrem nos doentes com DMT2 são mais heterogêneas do que naqueles com DMT1 e, por isso, a albuminúria não tem uma relação linear com a progressão da doença renal, sendo que estes doentes poderão apresentar-se sem albuminúria. A melhoria do controlo glicémico, da pressão arterial e a utilização de fármacos como inibidores do SRAA ou iSGLT-2 contribuíram para a redução da prevalência de albuminúria. (10,11,52,53,56)

## **2.2. Diagnóstico de Doença Renal Diabética e Avaliação da Função Renal**

É importante investigar a DRD nos pacientes com DMT2. No momento do diagnóstico da diabetes, deve avaliar-se a TFG e a albuminúria e este estudo deverá ser repetido, no mínimo, anualmente. (11,53) A TFG é calculada através de fórmulas que têm por base valores de creatinina, tais como, a equação de Cockcroft-Gault, MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease Study*) e CKD-EPI (*The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Group*). (9,50,56)

A TFG, obtida através de fórmulas que têm por base os valores de creatinina, é influenciada por fatores como hábitos alimentares, massa muscular, sexo e idade, tendo estas fórmulas

menor validade nos doentes idosos. (9,11,56,58) As equações que tenham por base valores de creatinina e cistatina C poderão apresentar um menor viés. Apesar disso, os valores de cistatina C podem ser afetados por fatores como inflamação, obesidade, disfunção tiroidea e tratamento com corticóide. (11,51)

A TFG inferior a 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> é o valor recomendando para definir DRC, independentemente da idade. Contudo, nos doentes idosos ocorre uma redução da TFG que poderá traduzir apenas o envelhecimento fisiológico. Assim, nos pacientes com idade superior a 65 anos tem sido proposta uma TFG inferior a 45 mL/min/1.73m<sup>2</sup> para definir DRC, considerando a relação entre a idade, TFG e o risco destes doentes. (10,53)

A deteção de albuminúria seria realizada, idealmente, através da urina de 24 horas. O diagnóstico é confirmado através de um RAC superior a 30 mg/g em pelo menos 2 medições durante um período entre 3 e 6 meses. Os seguintes fatores, tais como: febre, exercício físico, hematúria, infeções do trato urinário e insuficiência cardíaca (IC) podem causar albuminúria transitória. (51,53)

Nos doentes idosos, as reduções da TFG podem ser fisiológicas, contudo, a presença de albuminúria é considerada um biomarcador de lesão glomerular. A heterogeneidade dos pacientes com DMT2 face à presença de albuminúria fazem com que este indicador não seja um bom preditor da progressão de DRD, tendo em conta que cerca de 30% destes doentes não apresentam albuminúria. (9–11,51) Os estudos recentes têm explorado novos potenciais biomarcadores, visto que a estratificação do risco é importante nos doentes com DRD e que pacientes no mesmo estadio da doença apresentam prognósticos diferentes. Os novos marcadores, apresentados na tabela 2, poderão ser úteis a estratificar a doença e prever o prognóstico. Atualmente, os novos biomarcadores apresentam diversas limitações tais como: a baixa especificidade, o valor prognóstico limitado, o custo elevado, a falta de padronização e a validação científica limitada. (11,51,56)

Nos doentes com DRD, para além da TFG e RAC, realizadas inicialmente, deverá ser efetuada uma urinálise, um hemograma e o estudo sérico de sódio, potássio, cálcio e fósforo. A ecografia renal é útil para excluir a presença de obstrução urinária e hidronefrose. (10,50) A biópsia não é necessária para diagnosticar a maioria dos casos de DRD, no entanto, poderá ser útil para excluir outras causas de lesão renal (por exemplo: a presença de um síndrome nefrótico, uma rápida progressão da albuminúria ou da redução da TFG ou outros sinais e sintomas que apontem para outras causas de lesão renal poderão justificar a realização de biópsia). (10,53)

Tabela 2. Novos biomarcadores na Doença Renal Diabética

<b>Biomarcador</b>	<b>Características</b>
<b>Dimetilarginina Simétrica</b>	Excretada a nível renal. Níveis aumentados nos pacientes com DMT2. Associada a TFG reduzida, albuminúria e doença cardiovascular
<b>Cistatina C</b>	Filtrada livremente pelo glomérulo e reabsorvida posteriormente. Influenciada por inflamação, obesidade, disfunção tiroideia e tratamento com corticóides. Menos influenciada pela massa muscular comparativamente com a creatinina. Útil mesmo com normoalbuminúria; relacionada com TFG reduzida
<b>Proteína de ligação ao retinol 4</b>	Marcador de lesão tubular, não sendo reabsorvido nestas circunstâncias. Prediz DRD em doentes com macroalbuminúria.
<b>Recetores do fator de necrose tumoral 1 e 2</b>	Recetores do fator de necrose tumoral associados ao risco de progressão da DRC e doença renal terminal. Predizem risco de doença renal terminal independentemente da proteinúria; importantes em fenótipos não albuminúricos
<b>Lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos</b>	Produzida nos túbulos renais durante inflamação e lesão. Níveis influenciados por infeções urinárias, doença pulmonar obstrutiva crónica, neoplasias e pré-eclâmpsia. Útil na deteção precoce de DRD não albuminúrica; associada inversamente à TFG. Níveis aumentados em albuminúria e hiperfiltração.
<b>N-Acetil-beta-glucosaminidase</b>	Enzima urinária; níveis aumentam com lesão renal. Potencial biomarcador para rastreio e monitorização da progressão da DRD.
<b>Nefrina</b>	Componente estrutural dos podócitos; lesão associada a hiperfiltração. Pode identificar lesão renal precoce mesmo sem albuminúria.
<b>Angiotensinogénio</b>	Excretado na urina. Marcador precoce de DRD. Níveis aumentados em casos não albuminúricos.
<b>Anticorpos de colagénio tipo IV</b>	Níveis aumentados na DRD. Útil para deteção precoce.
<b>Ácido microrribonucleico 192</b>	Marcador de deteção precoce e prevenção de DRD.
<b>Molécula de lesão renal 1</b>	Marcador de lesão renal aguda. Indicador de lesão renal em doentes com albuminúria discreta. Níveis aumentados em pacientes com DMT2 sem albuminúria ou ligeiramente aumentada e redução da TFG.
<b>Fator de crescimento transformador <math>\beta</math>-1</b>	Provoca lesão nos podócitos. Associado a albuminúria.

*Tabela 2. Novos biomarcadores na Doença Renal Diabética (continuação)*

<b>Biomarcador</b>	<b>Características</b>
<b>Fator de crescimento do endotélio vascular</b>	Níveis urinários aumentados em pacientes com DRD avançada.
<b>Recetor solúvel do ativador de plasminogénio tipo uroquinase</b>	Associado à diminuição da TFG e albuminúria. Marcador precoce de doença renal.
<b>Fator de diferenciação do crescimento 15</b>	Níveis aumentados em DM2; relacionados com progressão da albuminúria e redução da TFG. Associado à progressão de DRD.
<b>Metaloproteinases da matriz-10</b>	Associados à redução da TFG e progressão de DRD.



### **3. Terapêutica da Diabetes Mellitus Tipo 2 nos Idosos**

O controlo glicémico é o pilar basilar na gestão da DMT2, contudo, devido à complexidade desta patologia é necessária uma abordagem multifatorial e personalizada que considere os riscos associados ao doente, especialmente nos idosos. (3,13,59)

É necessário considerar diversos fatores como: a duração da diabetes, a presença de complicações, comorbilidades, os riscos associados ao tratamento, como hipoglicémia, e os aspetos psicológicos, funcionais e sociais. A monitorização e o controlo de fatores como a HbA1c, a pressão arterial e a lipidémia são eficazes na prevenção de complicações micro e macrovasculares associadas à doença. (3,59,60)

Uma abordagem multifatorial é particularmente relevante nos idosos com DMT2, uma população em que as comorbilidades cardíacas e renais são prevalentes. Este grupo etário também apresenta uma prevalência mais elevada de alterações funcionais e cognitivas e, por isso, torna-se crucial adotar uma abordagem personalizada, que vá além do controlo glicémico, de forma a melhorar a qualidade de vida e reduzir o impacto da doença. (3,14,60)

#### **3.1. Modificações no Estilo de Vida**

As modificações no estilo de vida são a primeira linha de tratamento da DMT2. Estas medidas devem ser implementadas em conjunto com os doentes, nomeadamente, no que diz respeito à alimentação e atividade física, para além da evicção de hábitos nocivos como tabagismo. (3,13) As alterações no estilo de vida devem ser adaptadas às necessidades individuais de cada paciente e devem ter em conta a presença de comorbilidades, como excesso de peso ou obesidade. Nos doentes idosos, é fundamental considerar as limitações funcionais, bem como o risco de desenvolvimento de síndrome de fragilidade e sarcopenia. (60)

A dieta deverá ser ajustada caloricamente ao peso desejado e deverá conter uma quantidade reduzida de gorduras saturadas, hidratos de carbono simples e sal. Os doentes deverão ainda fazer uma dieta rica em fibras pelo seu papel no atraso da absorção de glicose. (3,14) Nos doentes idosos, especialmente, deve ser garantida uma ingestão nutricional adequada, nomeadamente, a nível proteico, pelo risco de desnutrição, sarcopenia e deterioração do estado funcional. Os doentes idosos têm um risco aumentado de défices nutricionais devido a vários fatores, como anorexia, alterações gustativas ou olfativas e limitações funcionais que dificultam a preparação das refeições, por isso, dietas excessivamente restritivas

poderão agravar este risco. O plano alimentar destes doentes deverá ter em consideração as suas preferências, de forma a promover a adesão a uma nutrição adequada. (60,61)

O exercício físico moderado, nomeadamente de resistência ou aeróbico, melhoram os níveis de massa muscular e força, para além de contribuírem para o controlo glicémico e saúde mental. Nos doentes com fragilidade, o objetivo da prática de exercício físico não é a perda de peso, mas sim melhorar o estado funcional. (3,14,60)

### **3.2. Terapêutica Farmacológica**

Um dos principais objetivos do plano terapêutico farmacológico é encontrar agentes adequados às necessidades do paciente, que controlem a glicémia e que sejam bem tolerados e seguros. Nos pacientes idosos, o risco de hipoglicémia está aumentado por vários motivos, tais como o declínio da função cognitiva, o padrão alimentar irregular e a insuficiência renal progressiva e, por isso, devem optar-se por terapêuticas farmacológicas que minimizem este risco. (3,60)

É importante simplificar os regimes de tratamento não só pela redução do risco de hipoglicémia, mas também para reforçar a adesão ao tratamento destes pacientes. Os níveis mais elevados de adesão estão associados a um melhor controlo glicémico, uma redução no número de admissões hospitalares e a uma diminuição da mortalidade. (13,60)

#### **3.2.1. Metformina**

A metformina é o tratamento farmacológico de primeira linha para pacientes com DMT2, mesmo nos doentes idosos. (3,13,14,62) Este fármaco reduz a glicémia, inibindo a produção de glicose hepática e aumentando a ação da insulina nos tecidos, através da estimulação da captação de glicose pelas células. A metformina está associada a uma possível redução de peso, apresenta um baixo risco de hipoglicémia, comparativamente à insulina ou sulfonilureias, e também previne complicações micro e macrovasculares, contribuindo para a redução de eventos adversos cardiovasculares. (13,14,62)

A combinação inicial de metformina com um fármaco de segunda linha pode ser benéfica, independentemente do controlo glicémico. O segundo fármaco deve ter em consideração as comorbilidades dos doentes. Nos indivíduos com DMT2 e com doenças cardiovasculares ou renais, há benefícios comprovados no uso de iSGLT-2 ou agonistas do recetor do péptido 1 semelhante ao glucagon (GLP-1), mesmo quando o controlo glicémico já é considerado adequado. (13,63)

A metformina é eliminada através da filtração glomerular e da secreção tubular. (62) Nos pacientes com DRC deve ser utilizada com cautela e suspensa se a TFG for inferior a 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. (3,13,62) A acumulação do fármaco no organismo, conseqüente de alterações na função renal, contribui para o aumento dos níveis de lactato, aumentando o risco de acidose láctica. A idade, por si só, não influencia a eficácia deste fármaco, no entanto, os pacientes idosos têm maior predisposição à acidose láctica. Desta forma, recomenda-se iniciar o tratamento com doses inferiores ao habitual e monitorizar a função renal com maior frequência, a cada 4 a 6 meses. (3,62)

Outros efeitos adversos da metformina incluem alterações gastrointestinais, sendo que mulheres e idosos apresentam maior probabilidade de não tolerar o medicamento. No entanto, a adequação da dose geralmente mitiga esses efeitos na maioria dos pacientes. (3,13,14,62)

Nos doentes com alterações na função hepática, a metformina deverá ser administrada com cautela pelo risco de acidose láctica. (14,62)

### **3.2.2. Agonistas do Recetor do Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon**

O GLP-1 é uma incretina libertada em resposta à ingestão alimentar e ao aumento da glicose. É responsável pelo aumento da secreção de insulina, reduz a libertação de glucagon, atrasa o esvaziamento gástrico e regula o apetite. Desta forma, o GLP-1 contribui para a redução da oscilação da glicémia pós-prandial. Os agonistas do recetor GLP-1 mimetizam esta incretina e são recomendados para pacientes com DMT2 e doença aterosclerótica, sendo eficaz no controlo glicémico com um risco reduzido de hipoglicémia. Além de reduzir os níveis de HbA<sub>1c</sub> e promover a perda de peso, os agonistas do recetor GLP-1 reduzem o risco de eventos adversos cardiovasculares e a mortalidade. (3,13,14) Também apresentam efeitos positivos a nível renal, especialmente na redução da albuminúria, sendo por isso, úteis para pacientes com alterações na função renal. (13,14)

O facto de ser necessária apenas uma única administração semanal, combinado com o baixo risco de hipoglicémia e o impacto positivo nas comorbilidades cardíacas e renais, tornam os agonistas do recetor GLP-1 uma opção útil nos doentes idosos. (3,13,14,60,63)

Não há evidência suficiente que justifique o uso de agonistas do recetor GLP-1 nos pacientes com doença renal crónica em estadio terminal e por essa razão, não são recomendados neste grupo. (13)

Os efeitos secundários são predominantemente gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos, dor abdominal, obstipação e o atraso no esvaziamento gástrico com conseqüente

diminuição do apetite. Face aos efeitos gastrointestinais, os agonistas do recetor GLP-1 podem contribuir para perdas de peso, nos doentes idosos, e aumentar o risco de desnutrição. (3,13,14,60,63) Os efeitos secundários menos prevalentes incluem a formação de cálculos biliares e a pancreatite aguda. (13)

### **3.2.3. Inibidores do Cotransportador de Sódio-Glicose Tipo 2**

Os iSGLT-2 atuam ao inibir a reabsorção de sódio e glicose nos túbulos renais, aumentando a glicosúria. (3,14,20) Este mecanismo promove a redução da glicémia, a perda de peso e diminui a pressão arterial, sendo benéficos para pacientes com DMT2 e hipertensão arterial. Apesar do seu efeito na diminuição da glicémia, os iSGLT-2 apresentam um baixo risco de hipoglicémia. (3,13,20)

Os iSGLT-2 apresentam efeitos cardioprotetores, reduzindo o risco de eventos adversos cardiovasculares, o número de hospitalizações por IC e a mortalidade por causa cardiovascular. Este fármaco encontra-se também recomendado nos pacientes com DMT2 e alto risco de doença cardiovascular ou doença cardiovascular estabelecida. (3,13,14)

No tratamento e prevenção da DRD, nos pacientes com TFG superior a 20 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, os iSGLT-2 estão recomendados como primeira linha, em combinação com a metformina, mesmo que o paciente apresente um bom controlo glicémico, especialmente na presença de microalbuminúria, devido aos seus efeitos nefroprotetores. (13,26) Os iSGLT-2 são eficazes a atenuar a diminuição da TFG relacionada com a idade e reduzem o risco de eventos adversos relacionados com a doença renal, como a presença de albuminúria e a necessidade de terapêutica de substituição renal. (3,13)

Nos idosos com fragilidade, os iSGLT-2 devem ser usados com cautela devido ao risco de efeitos adversos relacionados com a depleção de volume, como a desidratação e a hipotensão ortostática com eventuais quedas. (3,13,14,20) Contudo, o baixo risco hipoglicémico torna os iSGLT-2 uma opção útil nos doentes idosos. (14)

### **3.2.4. Tiazolidinedionas**

As tiazolidinedionas aumentam a sensibilidade à insulina no tecido adiposo e músculo-esquelético, além de reduzirem a produção hepática de glicose através da ativação dos recetores ativados por proliferadores de peroxissoma  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ). (3)

A pioglitazona destaca-se por demonstrar benefícios no controlo glicémico, incluindo uma redução nos níveis de HbA<sub>1c</sub> comparável à da metformina. Este fármaco apresenta uma maior durabilidade do tratamento em comparação com as sulfonilureias, sem aumentar o

risco de hipoglicemia. (3,13) A pioglitazona demonstrou efeitos benéficos no perfil lipídico dos pacientes e uma redução do risco de doença aterosclerótica, podendo conferir um efeito cardioprotetor. (3,13) A nível hepático, este fármaco mostrou ser eficaz na redução do conteúdo lipídico e na diminuição da fibrose nos casos de MASLD, reforçando o seu potencial terapêutico nestes pacientes. (13)

A pioglitazona é uma opção terapêutica eficaz para pacientes que não alcançaram os níveis desejados de HbA1c, especialmente aqueles com síndrome metabólica. (13)

Relativamente aos efeitos adversos, o aumento de peso é comum e, por isso, o seu uso deve ser ponderado nos casos onde a perda de peso seja um dos objetivos do tratamento. (3,13) As tiazolidinedionas aumentam o risco de fraturas ósseas, limitando o seu uso nos doentes com fragilidade, osteoporose e osteopenia. (3,60) Não são recomendadas em doentes com IC, devido à sua associação com a retenção de líquidos e edema. (3,13)

Nos idosos, as tiazolidinedionas devem ser utilizadas com cautela nos doentes que façam tratamento concomitante com insulina ou apresentem risco aumentado de IC. (3,60)

### **3.2.5. Inibidores da Dipeptidil Peptidase-4**

Os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (iDPP-4) são considerados fármacos de segunda linha no tratamento da DMT2. Os iDPP-4 atuam de forma indireta, através de mediadores como GLP-1 e polipéptido insulínico dependente de glicose (GIP), aumentando a secreção de insulina e inibindo a secreção de glucagon. Também são eficazes no controlo glicémico de doentes com DMT2 e têm baixo risco de hipoglicemia. (3,14,20,64)

Estes fármacos são uma opção importante para pacientes com DRC que não estão a atingir um controlo glicémico adequado. (13) A linagliptina é excretada quase totalmente por via hepática e, por isso, pode ser usada independentemente do estadió da DRC, sem necessidade de ajuste de dose. (3,13)

Os iDPP-4 podem ser utilizados na população idosa e frágil, pois, apesar da evidência limitada neste grupo, os perfis de segurança têm sido tranquilizadores. O risco de hipoglicemia é reduzido, considerando que os iDPP-4 promovem uma redução modesta da HbA1c. (3,13)

Os iDPP-4 estão associados a um risco aumentado de hospitalização por IC e devem ser utilizados com cautela nos idosos com esta patologia. (3,13)

### **3.2.6. Sulfonilureias**

As sulfonilureias estimulam as células pancreáticas  $\beta$  a libertarem insulina, independentemente dos níveis de glicose, aumentando o risco de hipoglicémia. (14) As sulfonilureias mantêm-se uma opção viável para o tratamento da DMT2, devido ao seu efeito robusto no controlo glicémico, segurança cardiovascular e baixo custo. (3,13)

A sua utilização nos pacientes com DRC deve ser cuidadosamente avaliado, podendo não ser recomendado, tendo em consideração que a maioria dos fármacos desta classe são eliminados por via renal. (13,14)

Nos doentes idosos, o tratamento com sulfonilureias deve ser realizado com cautela pois está associado a um risco aumentado de hipoglicémia, ao aumento de peso e a uma maior necessidade de intensificação do tratamento ao longo do tempo. Caso se opte pelo uso de sulfonilureias, devem ser preferidos fármacos de ação mais curta, como a glipizida. Os agentes com ação prolongada, como a gliburida, devem ser evitados nesta faixa etária. (3,13,14,60) Quando o acesso e o custo dos medicamentos não são fatores limitantes, a terapêutica com iDPP-4, iSGLT-2 e agonistas dos recetores de GLP-1 são geralmente preferidos como alternativa às sulfonilureias. (13,60)

### **3.2.7. Glinidas**

As glinidas estimulam a secreção de insulina pelas células pancreáticas  $\beta$  de uma forma não dependente de glicose. (3)

As glinidas podem ser usadas para o controlo glicémico nos pacientes com alterações na função renal, especialmente a repaglinida que é eliminada, predominantemente, por via hepática. (3,13) Apesar dos efeitos cardiovasculares não terem sido estudados extensivamente, a repaglinida parece apresentar efeitos benéficos a este nível e ter um impacto na mortalidade semelhante à metformina. (13)

Apesar de estarem associadas a um maior risco hipoglicémico e ao aumento de peso, estes efeitos são mais reduzidos comparativamente com as sulfonilureias. (3,13,60) Contudo, devido ao aumento do risco hipoglicémico nos doentes idosos, as terapêuticas intensivas com glinidas não são recomendadas e deve ser dada prioridade a outras classes farmacológicas com menor risco hipoglicémico. (3,13,60)

### **3.2.8. Inibidores da $\alpha$ -glucosidase**

A acarbose é um inibidor da  $\alpha$ -glucosidase que diminui a absorção de hidratos de carbono diminuindo a hiperglicémia pós-prandial. O seu efeito na redução da HbA1c é modesto,

sendo mais pronunciado nos pacientes com dietas ricas em hidratos de carbono. (3,13)  
Apresenta um risco reduzido de hipoglicemia e aumento de peso. (3)

Os efeitos adversos são essencialmente flatulência, diarreia e distensão abdominal, sendo que as doenças gastrointestinais nos idosos são um fator contra a utilização destes fármacos. (3,13)

A acarbose requer um maior número de comprimidos por dia do que outros medicamentos, um fator que pode comprometer a adesão ao tratamento, especialmente nos doentes polimedicados. (13)

### **3.2.9. Insulina**

A DMT2, a longo prazo, está associada ao aumento do risco de falência das células pancreáticas  $\beta$ , o que torna o tratamento com insulina essencial para evitar as complicações micro e macrovasculares. (13,14) O tratamento com insulina promove o aumento de peso e pode ser benéfico para idosos com sarcopenia ou fragilidade. (3)

Nos pacientes com DMT2, as indicações para a terapêutica com insulina são: a evidência de catabolismo (perda de peso ou cetose) ou a presença de sintomas relacionados com hiperglicemia (polidipsia ou poliúria), independentemente do tratamento prévio ou do estadio da doença; os doentes com HbA1c superior a 10% ou glicemia igual ou superior a 300 mg/dL; e nos casos de complicações agudas como o estado hiperosmolar hiperglicémico ou a cetoacidose diabética. (14,63)

A utilização de insulina apresenta um risco mais elevado de hipoglicemia em comparação com outras terapias hipoglicemiantes. (3,13,14) Por esse motivo, nos idosos com comorbilidades, especialmente aqueles que vivem sozinhos, o uso de insulina deve ser avaliado com cautela. (3,13) Nos doentes idosos com comorbilidades avançadas, limitações funcionais ou complicações, como a hiperglicemia, os regimes terapêuticos complexos com múltiplas injeções diárias são frequentemente inadequados. Nesses casos, uma abordagem mais simplificada, eventualmente em combinação com agonistas dos recetores de GLP-1 e iSGLT-2, pode ser preferível para melhorar a qualidade de vida, mantendo o controlo da patologia. (13,14,60)

A terapêutica com insulina está associada à retenção de sódio nos rins e ao desenvolvimento de edema, especialmente quando combinada com tiazolidinedionas. (13)

## **3.3. Pacientes idosos**

Os pacientes idosos com DMT2 apresentam uma grande heterogeneidade clínica e social com diferentes expectativas de vida e esses fatores devem ser considerados na gestão dos doentes. (3,60,61)

A nível social é necessário averiguar fatores como a necessidade de cuidadores ou o apoio institucional. É importante a inclusão dos cuidadores no processo de tomada de decisão do regime terapêutico, uma vez que um suporte social inadequado reduz a qualidade de vida dos doentes, especialmente caso existam limitações funcionais e cognitivas. (60,61)

Os idosos com DMT2 apresentam um risco aumentado para o desenvolvimento de disfunção cognitiva. Poderá manifestar-se desde défices ligeiros até um quadro mais severo de demência. O aumento da duração da diabetes, o inadequado controlo glicémico, a hipertensão arterial e a dislipidémia são aspetos que contribuem para estas alterações. A disfunção cognitiva compromete a capacidade do doente implementar as medidas terapêuticas como a toma de comprimidos, a monitorização da glicémia, a administração de insulina ou até mesmo a aplicação de medidas relacionadas com estilo de vida. É importante simplificar o regime terapêutico e procurar uma rede de suporte adequada de forma a promover a adesão ao tratamento. É necessária a avaliação periódica da função cognitiva nestes doentes. (60,61)

O estado funcional também deve ser avaliado regularmente. Isso inclui a análise da presença de fragilidade e sarcopenia, que têm um impacto significativo na qualidade de vida. As intervenções relacionadas com a alimentação e a atividade física podem ajudar a reduzir limitações funcionais e prevenir quedas. A gestão cuidadosa da terapêutica, especialmente para evitar a hipoglicémia, é essencial para minimizar esse risco. (60,61)

Atendendo às particularidades deste grupo etário, é necessário encontrar um plano de tratamento farmacológico adequado às suas necessidades. Além de equilibrar a eficácia e a segurança dos regimes terapêuticos, a avaliação da esperança média de vida é essencial para determinar se é adequada uma abordagem mais agressiva no controlo glicémico. Considerando a esperança média de vida do paciente, um controlo glicémico rigoroso pode não apresentar benefícios na prevenção de complicações e aumenta o risco de hipoglicémia. (3,13,14,60) Nos pacientes frágeis com limitações cognitivas e múltiplas comorbilidades, valores de HbA<sub>1c</sub> até 8-8,5% podem ser aceitáveis. (3,14,60) Os regimes terapêuticos mais agressivos aumentam o risco de eventos adversos, como a hipoglicémia, enquanto estratégias menos rigorosas podem favorecer complicações da diabetes. Assim, os objetivos glicémicos devem ser suficientemente rigorosos para evitar complicações, mas ajustados à condição clínica do paciente. (60)

À semelhança do que acontece nos restantes grupos etários, é necessário considerar a gestão do risco cardiovascular nos pacientes idosos com DMT2 devido ao impacto significativo na morbimortalidade. É importante o controlo de fatores como a pressão arterial e a lipidémia. Nos doentes com comorbilidades cardíacas e renais, os fármacos como iSGLT-2 ou os agonistas do recetor GLP-1 poderão ser uma opção adequada. (3,60,63)

Os doentes idosos apresentam, frequentemente, comorbilidades que requerem uma terapêutica farmacológica extensa para o seu controlo e, por isso, é necessário avaliar o risco inerente à polifarmácia. Os pacientes com declínio cognitivo ou algum grau de dependência têm maior risco de eventos adversos e interações medicamentosas. No entanto, a polifarmácia é frequentemente necessária para controlar as comorbilidades e prevenir as complicações da diabetes. É fundamental monitorizar regularmente a terapêutica e simplificar os regimes, sempre que possível, para aumentar a adesão ao tratamento e reduzir o risco de eventos adversos, como por exemplo quedas. (3,13,61)

Os pacientes idosos com DMT2, em fim de vida, devem receber um tratamento paliativo que preserve a qualidade de vida. A prioridade deve ser o conforto, com o controlo adequado dos sintomas, como a prevenção de hipoglicémia e hiperglicémia, e simplificando a gestão da doença. Os objetivos terapêuticos devem ser revistos, considerando que um controlo rigoroso da glicémia, da pressão arterial e da lipidémia não é apropriado. Os regimes farmacológicos simples, com agentes orais de primeira linha e insulina simplificada se necessário, são recomendados. A gestão destes pacientes deve ser multidisciplinar, envolvendo o doente, cuidadores e familiares. (60,61)



## 4. Inibidores SGLT2 nos Pacientes Idosos com Diabetes Mellitus Tipo 2

### 4.1. Mecanismo de Ação dos iSGLT-2

Os cotransportadores SGLT-2 estão localizados, primariamente, na membrana apical dos segmentos S1 e S2 do túbulo proximal renal e são responsáveis pela reabsorção entre 90% a 97% da glicose filtrada. (15,25,27,57,65–67) Os cotransportadores SGLT-1, localizados mais distalmente, no segmentos S3, e principalmente no trato gastrointestinal, são responsáveis pela reabsorção entre 3% a 10% da glicose filtrada a nível renal. (15,24,66,68,69) A glicose é transportada para o interior da célula, acoplada ao íão sódio, através dos SGLT-1/2 e é posteriormente transferida através de um transportador de glicose 2, que está localizado na membrana basolateral, conforme ilustrado na figura 1. (16)

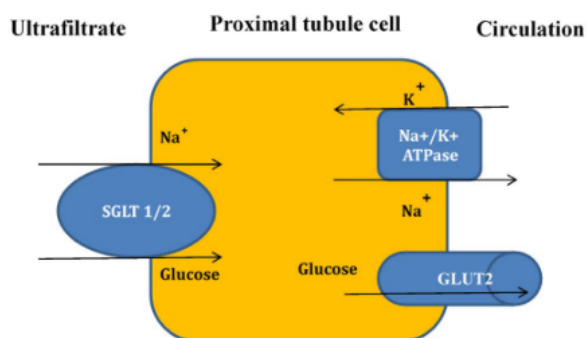


Figura 1. Dinâmica da reabsorção de sódio e glicose no túbulo proximal renal

Os iSGLT-2, ao bloquearem este processo, promovem a glicosúria, com consequente redução da glicémia de forma independente de insulina, e promovem a diurese osmótica e natriurese, contribuindo para a redução da pressão arterial. (15,25,27,57,65–67,70) A perda de volume resulta, preferencialmente, numa redução do volume intersticial face ao volume intravascular, o que, consequentemente, resulta numa menor ativação compensatória do SRAA. (71)

### 4.2. Efeitos Glicémicos

Os iSGLT-2 diminuem a glicémia através do aumento da excreção renal de glicose, sendo responsáveis por uma glicosúria diária de aproximadamente 60-80 g/dia. (15,16,22) Em relação à HbA1c, mostrou uma redução que, dependendo dos estudos, varia entre 0,3% e 1,2%. (15,69) A capacidade dos iSGLT-2 para reduzir a glicémia e a HbA1c não depende da

idade dos doentes, sendo eficaz nos doentes idosos. (15,27) Contudo, a redução da TFG pode diminuir a eficácia na redução da glicémia. (15)

### **4.3. Efeitos Metabólicos**

Em relação ao controlo do peso, a terapêutica com iSGLT-2, é responsável por uma diminuição que pode variar entre 1,4 e 4 kg. (15,17,22) Apesar da redução de peso inicial resultar, essencialmente, da perda de líquido devido ao seu efeito diurético, uma porção considerável da perda de peso subsequente resulta da redução do tecido adiposo, especialmente o visceral. (15,17) Também ocorre uma diminuição de massa livre de gordura, no entanto, inferior à perda de tecido adiposo. (18)

Os iSGLT-2 parecem promissores no tratamento de MASLD, melhorando a função hepática com a diminuição das transaminases e o conteúdo lipídico ectópico no fígado. (19–22) Estes fármacos melhoram o perfil lipídico, com um aumento significativo dos níveis de colesterol HDL (*high-density lipoprotein*), e reduzem a concentração sérica de ácido úrico. (17,20,21,57)

### **4.4. Efeitos Cardiovasculares**

Os iSGLT-2 estão recomendados como primeira linha no tratamento de doentes com DMT2 e alto risco cardiovascular ou doença cardiovascular estabelecida e nos doentes com IC independentemente da presença de DM. (24)

Relativamente à pressão arterial, a redução no peso corporal e a diminuição do volume extracelular são alguns dos fatores responsáveis pela redução da pressão arterial promovida pelos iSGLT-2. A redução do stress oxidativo e a melhoria da função endotelial reduzem a rigidez arterial, prevalente nos pacientes idosos, contribuindo também para a redução da pressão arterial. Em termos quantitativos, a diminuição da pressão arterial varia entre 2 e 6 mmHg na componente sistólica e 1 e 2 mmHg na componente diastólica. (15,22,24,71) Este efeito ocorre sem o aumento da frequência cardíaca, sugerindo uma redução da atividade do sistema nervoso simpático. (17,67)

Os ensaios clínicos que estudaram o impacto dos iSGLT-2 a nível cardiovascular, incluíram um número considerável de pacientes com idade superior a 65 anos, mas um número mais reduzido de doentes com idade superior a 75 anos. (57) Os iSGLT-2 mostraram uma redução no risco de eventos cardiovasculares adversos major, em inglês, *Major Adverse Cardiovascular Events* (MACE) nos pacientes com DMT2, incluindo nos doentes idosos. (17,25,57,69) O ensaio clínico “*Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type*

2 *Diabetes Mellitus Patients-Removal of Excess Glucose*” (EMPA-REG OUTCOME) mostrou que o risco de MACE é inferior nos doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Os ensaios clínicos como “*Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study*” (CANVAS), “*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events–Thrombolysis in Myocardial Infarction 58*” (DECLARE-TIMI 58) e “*Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes*” (VERTIS-CV) não mostraram diferenças significativas entre pacientes com idade superior ou inferior a 65 anos. (65) No entanto, o efeito na diminuição de MACE é reduzido quando os iSGLT-2 são usados como prevenção primária. (25,72)

Os iSGLT-2 reduzem o risco de hospitalização por IC e diminuem a mortalidade por causa cardiovascular, independentemente da fração de ejeção e da presença de DMT2. (67,69,72,73) Os estudos demonstram que a diminuição do risco de hospitalização por IC poderá ser mais evidente nos pacientes com mais de 65 anos. (20)

Apesar da DMT2 e IC frequentemente coexistirem, a evidência mostra que os iSGLT-2 são benéficos no tratamento de IC independentemente da presença de DMT2, levando à redução da hospitalização por IC e mortalidade por causa cardiovascular. (24,69,73) Por essa razão, o uso destes fármacos faz parte do tratamento de IC, independentemente da presença de DMT2. (17,23) Em relação ao efeito diurético, os iSGLT-2 diminuem a sobrecarga hídrica sistêmica, venosa, pulmonar e edema extracelular. Consequentemente ocorre uma melhoria na pressão diastólica, um menor stress mecânico sobre as paredes ventriculares e o aumento do débito cardíaco. (17)

#### **4.5. Efeitos na Função Renal**

Os iSGLT-2 estão recomendados como primeira linha para pacientes com DMT2 e DRC, modificam o risco de progressão da doença renal, conferindo um efeito nefroprotetor e diminuindo o risco dos resultados renais estudados. (22,27,65,66) Este benefício ocorre devido ao impacto em diversos fatores como a glicemia, pressão arterial, TFG e proteinúria. (27,74)

Relativamente à albuminúria, os iSGLT-2 mostraram prevenir o seu aparecimento, atrasar a sua progressão ou até mesmo revertê-la, tendo um impacto significativo na redução da proteinúria. O seu efeito benéfico é independente da albuminúria basal. (22,27,67)

Os estudos mostram que os iSGLT-2 atrasam a progressão da redução da TFG. (22,23,74) O risco de progressão para doença renal crônica em estadios terminal, a necessidade de terapêutica de substituição renal e a mortalidade por doenças renais são também reduzidos através da utilização de iSGLT-2. (22,23,26,66,67)

A evidência mostra que os iSGLT-2 têm benefícios renais para pacientes com diferentes TFG e estão indicados, segundo a KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*), para doentes com TFG superior a 20 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, (15,17,25,26,67) Contudo, é importante considerar que a eficácia dos iSGLT-2 diminui com a redução da TFG. (72)

Os fármacos como a dapagliflozina, a empagliflozina e a canagliflozina estão associados a melhor proteção renal, com um impacto benéfico na albuminúria, na redução da TFG e na progressão para doença renal em estadio terminal, no contexto de tratamento com inibidores do SRAA. (25)

#### **4.5.1. Dapagliflozina**

O ensaio clínico “*Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease*” (DAPA-CKD) avaliou a eficácia e a segurança da dapagliflozina na redução de eventos renais em doentes renais crónicos, com ou sem DM. (27,65,66,68) O estudo teve uma duração de 2.4 anos e incluiu 4 304 participantes. Foram incluídos pacientes adultos, com um RAC igual ou superior a 200 mg/g, uma TFG entre 25 e 75 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (sendo a TFG média igual a 43 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) e realizaram tratamento com inibidores do SRAA. A idade média dos pacientes foi 61.8 anos. (24,25,27,68)

O *endpoint* primário estudado incluiu a redução da TFG igual ou superior a 50%, a progressão para doença renal em estadio terminal e a mortalidade por doença cardiovascular e renal. Este estudo demonstrou que no grupo tratado com dapagliflozina, face ao grupo placebo, houve uma redução do *endpoint* primário de 39%. (24,25,27,68)

Os efeitos benéficos demonstrados pela dapagliflozina foram independentes da presença de DM e foram consistentes nos doentes com idade inferior ou superior a 65 anos. O ensaio foi interrompido precocemente devido aos benefícios demonstrados. (24,25,27,68)

O ensaio clínico DECLARE–TIMI 58 teve como objetivo primário avaliar o efeito da dapagliflozina a nível cardiovascular. O estudo teve uma duração de 4.2 anos e incluiu 17 160 participantes. Os pacientes incluídos apresentavam uma idade igual ou superior a 40 anos, DMT2 com HbA1c entre 6.5% (inclusive) e 12% (inclusive), doença cardiovascular ou risco cardiovascular elevado e uma TFG superior a 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. A idade média dos pacientes incluídos foi 64 anos, sendo que, 40% dos participantes tinham entre 65 anos (inclusive) e 75 anos e 6% tinham idade igual ou superior a 75 anos. (27,57,71)

Este estudo demonstrou que a dapagliflozina apresentou efeitos benéficos na função renal dos pacientes incluídos. Um *endpoint* renal estudado incluiu a redução da TFG superior a 40%, a progressão para doença renal em estadio terminal e a mortalidade por doença renal

ou cardiovascular. O grupo tratado com a dapagliflozina, face ao grupo placebo, teve uma redução do *endpoint* de 24%. Outro *endpoint* renal avaliado incluiu a redução da TFG superior a 40%, a necessidade de terapia de substituição renal, ou a mortalidade por doença renal. O grupo tratado com dapagliflozina, face ao grupo placebo, apresentou uma redução do *endpoint* de 47%. (15,24) A eficácia e a segurança da dapagliflozina foi consistente, independentemente da idade. (27,57,71)

#### **4.5.2. Empagliflozina**

O objetivo primário do ensaio clínico EMPA-REG OUTCOME foi avaliar a segurança cardiovascular da empagliflozina. O estudo teve uma duração de 3.1 anos e incluiu 7 028 participantes. Foram incluídos pacientes adultos, com doença cardiovascular estabelecida, DMT2, uma HbA1c entre 7% (inclusive) e 10% (inclusive) e uma TFG superior a 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. A idade média dos participantes foi 63.1 anos, sendo que, 35,3% tinham entre 65 (inclusive) e 75 anos e 9,3% tinham idade igual ou superior a 75 anos. (23,27,57,71)

O *endpoint* renal estudado incluiu o desenvolvimento de um RAC superior a 300mg/g, o aumento para o dobro nos níveis de creatinina sérica acompanhado por uma TFG igual ou inferior a 45 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, o início de terapia de substituição renal e a mortalidade por doença renal. O grupo tratado com empagliflozina apresentou uma redução do *endpoint* renal de 39%. (15,66) Os benefícios renais foram consistentes nos diferentes grupos etários. (23,27,57,71)

O ensaio clínico “*Study of Heart and Kidney Protection with Empagliflozin*” (EMPA-KIDNEY) teve como objetivo primário avaliar a segurança e a eficácia da empagliflozina na redução de eventos renais e cardiovasculares em doentes renais crónicos, independentemente da presença de DM. O estudo teve uma duração de 2 anos e incluiu 6 609 participantes. Os critérios de inclusão foram: a idade igual ou superior a 18 anos, a DRC com uma TFG igual ou superior a 20 mL/min/1.73m<sup>2</sup> e o tratamento com inibidores do SRAA. A idade média dos pacientes incluídos foi 64 anos e a TFG média foi 37 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. (23,75)

O estudo EMPA-KIDNEY demonstrou que os pacientes, com ou sem DMT2, beneficiam dos efeitos nefroprotetores da empagliflozina, inclusive os doentes idosos. (65,66,68) O *endpoint* primário incluiu a progressão para a doença renal em estadio terminal, a redução da TFG para valores inferiores a 10 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, a diminuição da TFG de pelo menos 40% e a mortalidade por patologia cardiovascular ou renal. O grupo tratado com a empagliflozina apresentou uma redução de 28% do *endpoint* primário. (23,75)

### 4.5.3. Canagliflozina

O ensaio clínico “*Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation*” (CREDENCE) teve como objetivo primário avaliar a eficácia da canagliflozina na redução dos eventos renais em doentes renais crônicos com DMT2. O ensaio teve uma duração de 2.62 anos e incluiu 4 401 participantes. Os pacientes incluídos apresentavam uma idade igual ou superior a 30 anos, DMT2, HbA1c entre 6.5% (inclusive) e 12% (inclusive), DRC com a TFG de pelo menos 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> e inferior a 90 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, um RAC entre 300 e 5000 mg/g e realizaram terapêutica com inibidores do SRAA. A idade média dos pacientes incluídos foi 63 anos e a TFG média foi 56.2 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. (24,26,65,71)

O *endpoint* primário incluiu a progressão para a doença renal em estadio terminal, o aumento para o dobro da creatinina sérica e a mortalidade por doença cardiovascular ou renal. O grupo tratado com canagliflozina apresentou uma redução de 30% do *endpoint* primário. O *endpoint* renal secundário incluiu a progressão para doença renal em estadio terminal, o aumento para o dobro da creatinina sérica e a mortalidade por doença renal. O grupo tratado com canagliflozina apresentou uma redução de 34% do *endpoint* renal secundário. (24,26,65,71)

Não foram observadas diferenças significativas nos resultados, quando comparados os doentes com idade inferior ou superior a 65 anos. (24,26,65,71) Os resultados foram consistentes, independentemente do RAC e da TFG dos pacientes, não havendo diferenças significativas no grupo de doentes com TFG entre 30 e 45 mL/min/1.73m<sup>2</sup> comparativamente com os doentes com a TFG entre 60 e 90 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. O ensaio foi interrompido precocemente devido aos benefícios demonstrados. (26,72)

O programa CANVAS, composto pelos ensaios clínicos CANVAS e CANVAS-Renal, teve como objetivo avaliar o efeito da canagliflozina a nível cardiovascular e renal. Os dados dos ensaios foram analisados de forma integrada, com o intuito de aumentar a robustez estatística e permitir uma avaliação mais precisa do efeito da canagliflozina a nível cardiovascular e renal. O programa teve uma duração de 188.2 semanas e incluiu 10 142 participantes. Foram incluídos pacientes com idade igual ou superior a 30 anos, com DMT2, com doença cardiovascular ou risco cardiovascular elevado e uma TFG de pelo menos 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. A idade média dos pacientes incluídos foi 63 anos. (26,66,71)

O grupo tratado com canagliflozina, face ao grupo placebo, apresentou uma redução na progressão da albuminúria de 27%. A canagliflozina também demonstrou uma redução de

40% do *endpoint* renal que incluiu: a redução da TFG superior a 40%, a necessidade de terapêutica de substituição renal e a mortalidade por doença renal. (15,24,26)

#### **4.5.4. Sotagliflozina e Ertugliflozina**

O ensaio clínico “*Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk*” (SCORED) analisou, primariamente, o impacto cardiovascular da sotagliflozina em pacientes com DM2, DRC com TFG entre 25 e 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> e alto risco de doença cardiovascular. O ensaio teve uma duração de 24 meses e incluiu 10 584 participantes. A média das idades dos doentes incluídos foi de 69 anos. (23–25,69)

O ensaio clínico VERTIS CV analisou a segurança cardiovascular da ertugliflozina. Foram incluídos pacientes com idade igual ou superior a 40 anos, DM2 e doença cardiovascular. O ensaio inclui 8 246 participantes e teve uma duração de 3.5 anos. A média das idades dos doentes foi de 64.4 anos. (23–25,69)

Os dois ensaios clínicos não demonstraram efeitos significativos na redução dos eventos renais nos grupos tratados com iSGLT-2, nomeadamente na progressão da DRC, na mortalidade por doença renal, na necessidade de terapêutica de substituição renal e no aumento para o dobro da creatinina sérica. Desta forma, não fica confirmado o efeito de classe dos iSGLT-2 na proteção renal. (25,76)

#### **4.5.5. Inibidores SGLT-2 e Lesão Renal Aguda**

A LRA apresenta uma elevada prevalência nos doentes idosos. As principais causas de LRA são a depleção de volume, a hipotensão e a exposição a agentes nefrotóxicos. Os níveis aumentados de HbA1c estão associados a um risco aumentado de LRA nos idosos e, por isso, o controlo glicémico dos doentes é uma medida importante na sua prevenção. (70,77) Atendendo à fragilidade destes doentes, existe algum receio relativamente à associação entre os iSGLT-2 e a LRA, no entanto, os estudos demonstram que os iSGLT-2 não aumentam o risco deste evento adverso, inclusive nos doentes idosos. (25,65,70,71)

Os iSGLT-2 diminuem a reabsorção de sódio no túbulo proximal renal com consequente aumento do reconhecimento deste íão pela mácula densa, promovendo a normalização do *feedback* tubuloglomerular. Assim, ocorre uma redução da pressão intraglomerular e do estado de hiperfiltração, fatores tipicamente aumentados devido à hiperativação do mecanismo de *feedback* tubuloglomerular nos pacientes diabéticos. (66,67,70) Acredita-se que os iSGLT-2 poderão ter um papel tanto na vasoconstrição da arteríola aferente como na vasodilatação da arteríola eferente. (15,70) Irá existir uma redução inicial transitória e dose-

dependente da TFG (aproximadamente 3 a 6 mL/min/1.73m<sup>2</sup>), durante as primeiras semanas de tratamento. (15,68,71,74) Apesar da magnitude da diminuição da TFG ser independente da idade, o tempo até retomar a TFG basal é superior nos pacientes com mais de 65 anos. (15) A TFG acaba por estabilizar e retomar os níveis basais. Esta diminuição inicial não deverá ser encarada como efeito nefrotóxico, mas um mecanismo nefroprotetor a longo prazo. (15,70,71) É aconselhado aos profissionais de saúde não ajustarem a terapêutica dos iSGLT-2 com base na avaliação da TFG ou creatinina sérica das primeiras 4 semanas de tratamento. (78)

Apesar da segurança a nível nefrológico e da redução do risco de progressão de patologia renal, foram relatados casos de LRA com o uso de iSGLT-2. (15) No entanto, a maioria destes eventos ocorreram nos pacientes com fatores predisponentes, tais como, uso concomitante de diuréticos de ansa, fenofibratos, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e os eventos relacionados com depleção de volume. Estes fatores são mais comuns nos doentes idosos. A diminuição da TFG inicial resultante do uso de iSGLT-2, em conjunto com algum fator facilitador, pode contribuir para a LRA. (15,20,70,74)

Os ensaios clínicos, como “*Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure*” (DAPA-HF), mostraram que o início da terapêutica com a dapagliflozina, nos pacientes com IC, aumentou o risco de diminuição da TFG nas primeiras duas semanas de tratamento, comparativamente ao placebo. No entanto, a longo prazo, o tratamento com dapagliflozina mostrou-se benéfico, reduzindo a progressão da diminuição da TFG nos pacientes com IC, apesar da sua redução inicial. O ensaio clínico EMPA-REG OUTCOME mostrou uma redução da TFG nas primeiras quatro semanas de tratamento com a empagliflozina, atingindo, no entanto, a estabilidade após doze semanas de tratamento. (78)

#### **4.6. Potenciais Mecanismos Cardio e Nefroprotetores**

Os mecanismos pelos quais os iSGLT-2 conferem benefícios cardiovasculares e renais ainda não estão completamente esclarecidos. No entanto, acredita-se que o seu efeito natriurético e diurético desempenha um papel crucial hemodinâmico ao reduzir a hiperfiltração glomerular e melhorar a pré-carga e a pós-carga. Os iSGLT-2 favorecem o uso de corpos cetónicos em vez de glicose pelo coração, inibem o trocador de sódio/hidrogénio miocárdico, reduzem a fibrose cardíaca e as citocinas inflamatórias relacionadas com o tecido adiposo epicárdico e perivascular, melhoram a função endotelial e estimulam a eritropoiese. (15,24,75)

Nos modelos experimentais, os iSGLT-2 demonstraram reduzir as citocinas pró-inflamatórias (como NF- $\kappa$ B e IL-6) nos tecidos renais, bem como atenuar os efeitos da ativação do SRAA e da inflamação induzida pela obesidade e hiperglicemia. (76) A empagliflozina mostrou-se eficaz na proteção contra lesões de isquemia-reperfusão renal em ratos, reduzindo as citocinas inflamatórias, a apoptose, o stress oxidativo e a disfunção mitocondrial. (67) No ensaio clínico CREDENCE, a canagliflozina demonstrou que os benefícios renais poderiam ser resultantes de alterações do hematócrito, da hemoglobina e do RAC. (26)

#### **4.6.1. Impacto na Eritropoietina**

Os estudos realizados sugerem que existe uma associação entre os iSGLT-2 e o aumento da eritropoietina/hemoglobina/hematócrito. Os ensaios clínicos como o DAPA-HF, o DECARE-TIMI 58 e o EMPA-REG OUTCOME mostraram que o hematócrito era superior nos grupos medicados com iSGLT-2, comparativamente com o grupo placebo. O mecanismo fisiopatológico ainda não está esclarecido. Este fenômeno poderá ocorrer devido à hemoconcentração secundária ao efeito diurético, à expansão das hemácias devido ao aumento da eritropoietina produzida ou à hiperatividade do sistema nervoso simpático. Este efeito poderá estar associado a uma redução na progressão da DRC com potenciais efeitos benéficos nas populações frágeis. (66)

Como referido anteriormente, os pacientes diabéticos têm uma expressão aumentada do cotransportador SGLT-2, com consequente aumento das necessidades energéticas e hipóxia renal. Consequentemente, ocorre fibrose renal com a transformação de fibroblastos do córtex renal, produtores de eritropoietina, em miofibroblastos, sem esta capacidade. Os iSGLT-2 inibem este processo e restauram a produção de eritropoietina, sendo este um dos possíveis mecanismos que explica o aumento da hemoglobina com o uso de iSGLT-2. (66,70)

#### **4.7. Efeitos Adversos**

Os iSGLT-2, geralmente, são bem tolerados e seguros. (15) No entanto, a evidência acerca da segurança nos doentes idosos é insuficiente. Posto isto, os médicos mostram, muitas vezes, alguma hesitação na prescrição destes fármacos neste grupo etário. (27,65)

Os efeitos adversos mais comuns são as infeções urogenitais e a depleção de volume. (15,65) Foram reportados casos de hipoglicemia, cetoacidose diabética euglicémica, gangrena de fournier, amputações, fraturas ósseas e sarcopenia. (65,79)

#### **4.7.1. Infecções Urogenitais**

Existe alguma controvérsia na associação entre iSGLT-2 e o risco de infecções urogenitais. (80) No entanto, esta relação é, teoricamente, compreensível através do mecanismo de ação dos iSGLT-2, que ao promoverem glicosúria, providenciam substrato para o desenvolvimento bacteriano e aumentam o risco de infecções fúngicas. (20,72,80)

Relativamente ao uso da empagliflozina e da dapagliflozina parece existir um risco aumentado de infecções genitais, sendo este mais elevado no sexo feminino e sem diferenças aparentes na incidência entre os diferentes grupos etários. No entanto, as infecções severas como sépsis urinária e pielonefrite são escassas e raramente é necessária a descontinuação da terapêutica. (15,57,65,80) A canagliflozina parece aumentar ligeiramente o risco de infecção do trato urinário (66,80)

#### **4.7.2. Depleção de Volume**

Os eventos adversos que estão relacionados com depleção de volume referem-se a hipotensão, desidratação, tontura e síncope e poderão ocorrer devido ao efeito diurético osmótico e natriurético dos iSGLT-2. (15,20) Contudo, foi poucas vezes reportado nos ensaios clínicos. A prevalência destes eventos é superior nos pacientes idosos, especialmente se realizarem terapêutica concomitante com anti-hipertensores, anti-anginosos ou diuréticos, nomeadamente diuréticos de ansa, ou caso existam outras condições predisponentes, como vômitos e diarreia. (15,17,20,27,65) O compromisso na regulação de volume e a redução da ingestão de líquidos são fatores que justificam o aumento da incidência de eventos relacionados com depleção de volume nos idosos. (15,17,57)

#### **4.7.3. Hipoglicémia**

Os pacientes idosos apresentam um risco aumentado de hipoglicémia. Contudo, os iSGLT-2 atuam de forma independente da insulina e o recurso a esta terapêutica apresenta um risco hipoglicémico reduzido e sem aparente relação com a idade. (15,17,20,66) No entanto, nos pacientes idosos que façam tratamento com insulina ou sulfonilureias, a prescrição de iSGLT-2 deve ser realizada com cautela pelo risco de hipoglicémia, podendo ser necessário ajustar as doses. (15,65)

#### **4.7.4. Fratura e Amputação**

O risco de fraturas ósseas associadas ao tratamento com iSGLT-2 é controverso. (17,65) O ensaio clínico CANVAS mostrou uma associação positiva entre a canagliflozina e fraturas

ósseas. No entanto, outros ensaios clínicos que envolveram a canagliflozina ou outros iSGLT-2 não mostraram esta associação. (15,17,20) O facto da população deste ensaio clínico incluir pacientes com um risco cardiovascular aumentado tratados com diuréticos, poderá ter potenciado o aumento da incidência de fraturas resultante de um número mais elevado de quedas. (15)

O risco de amputações associadas ao tratamento com iSGLT-2 não é consistente nos diferentes estudos. (20,65) A redução de volume, através da hipoperfusão tecidual, poderá resultar em isquémia com conseqüente amputação. (20) A canagliflozina, no ensaio clínico CANVAS, foi associada a um risco aumentado de amputação dos membros inferiores. Contudo, outros estudos não demonstraram esta associação com a canagliflozina ou outros iSGLT-2 como a dapagliflozina ou a empagliflozina, mesmo nos doentes idosos. (15,20,78) Apesar disso, devido a esta associação ainda relativamente incerta, deverá avaliar-se o risco de fratura nesses doentes e considerar a relação risco-benefício. (20)

#### **4.7.5. Cetoacidose Diabética Euglicémica**

Os pacientes idosos, que frequentemente apresentam uma diabetes de longa duração, têm uma secreção de insulina reduzida, o que aumenta o risco de desenvolver cetoacidose diabética. No entanto, a cetoacidose diabética euglicémica é uma complicação associada à terapêutica com iSGLT-2 e pode ocorrer mesmo na ausência de hiperglicémia, uma vez que a glicosúria induzida limita a elevação da glicémia. Embora a cetoacidose diabética euglicémica seja uma complicação rara do tratamento com iSGLT-2, a sua prevalência não parece aumentar com a idade. (15,20,27,65) Esta complicação ocorre, provavelmente, devido à redução da secreção de insulina e ao aumento da libertação de glucagon, ambos promovidos pela glicosúria. Esse desequilíbrio favorece a lipólise e a formação de corpos cetónicos. (20,57) Nos pacientes com DMT2, a maioria dos casos de cetoacidose diabética ocorreram nos doentes com condições precipitantes tais como, a redução severa na dose de insulina, o jejum prolongado, a realização de uma cirurgia e uma dieta pobre em hidratos de carbono. (15,27) De forma a prevenir a ocorrência desta complicação nos pacientes que iniciam iSGLT-2, é importante evitar uma redução excessiva ou interrupção de insulina, suspender o fármaco pelo menos 72h antes de uma cirurgia eletiva, procedimento invasivo ou durante uma doença aguda severa e evitar o consumo de álcool excessivo e dietas cetogénicas. (15,17,71)

#### **4.7.6. Gangrena de Fournier**

A gangrena de Fournier é uma complicação rara, mas potencialmente grave, que se caracteriza por uma infeção perineal necrotizante e está associada ao tratamento com

iSGLT-2. Para reduzir o risco desse evento adverso, os pacientes deverão ser aconselhados a realizar uma higiene perineal adequada. (71,78)

#### **4.8. Particularidades do Doente Idoso**

A relação risco-benefício dos iSGLT-2 nos idosos frágeis necessita de mais exploração, contudo, existe uma boa tolerabilidade nos doentes com idade igual ou superior a 65 anos. (27) Os iSGLT-2 apresentam uma biodisponibilidade oral adequada e uma semivida relativamente longa, permitindo uma toma diária. A probabilidade de interações medicamentosas é reduzida. (17,71) Uma exceção é a canagliflozina, que quando administrada em conjunto com a digoxina, aumenta a sua concentração sérica. (71)

As doses mais elevadas de iSGLT-2 oferecerem um melhor controlo glicémico, contudo a evidência sugere que a variação da dose não influencia significativamente os benefícios cardiovasculares. A nível renal, embora ocorra uma redução temporária da TFG no início do tratamento com iSGLT-2, dependente da dose, geralmente, não será necessário reduzir a dose ou interromper o tratamento. Este fenómeno não traduz uma associação com LRA ou degradação da função renal. (17,71) Antes de iniciar o tratamento com iSGLT-2 deve ser avaliado o estado funcional e a função renal dos doentes idosos (TFG de pelo menos 20 mL/min/1.73m<sup>2</sup>). (15,17) A volémia deve ser monitorizada e caso apresentem sintomas relacionados com a depleção de volume, a dose administrada deve ser reduzida. (17,71)

Os principais fatores que levam à utilização de iSGLT-2 neste grupo etário são o controlo glicémico, os benefícios cardíacos e renais e a melhoria na qualidade de vida. (27) Tendo em consideração que os doentes idosos com DMT2 têm uma maior prevalência de eventos cardiovasculares, este grupo beneficia, particularmente, da utilização de iSGLT-2, sendo priorizados para o tratamento farmacológico destes doentes. (15,65)

Os iSGLT-2 têm vindo a assumir um papel relevante na gestão da DRC, sobretudo no atraso da progressão da doença. A utilização de iSGLT-2 aumenta o número de anos que o doente vive nos estádios mais precoces da DRC e atrasa a necessidade de terapêutica de substituição renal, melhorando a qualidade de vida destes doentes. (65,81) Contudo, à medida que a TFG diminui, nomeadamente a partir de uma TFG de 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, a eficácia destes fármacos e os benefícios renais diminuem. (57,65)

A evidência mostra que os efeitos nefroprotetores são observados nos pacientes idosos, confirmando os resultados obtidos para a população geral. (25,65) Os doentes nesta faixa etária foram representados nos ensaios clínicos, meta-análises e estudos observacionais que estudaram os efeitos cardíacos e renais dos iSGLT-2. Os vários estudos apresentam uma

mediana da idade dos pacientes de aproximadamente 60 anos. (25,57,65) Nos ensaios clínicos como EMPA-REG OUTCOME e DECLARE-TIMI 58, quase metade dos doentes incluídos tinham idade igual ou superior a 65 anos. A evidência, relativamente à eficácia e segurança, é mais escassa no que diz respeito a doentes com idade superior a 75 anos ou idosos com fragilidade. (15,25,57,65) Nos doentes sem doença cardiovascular e sem DRC, os iSGLT-2 continuam a ser eficazes e seguros como agentes hipoglicemiantes. No entanto, é importante utilizar os iSGLT-2 de forma cautelosa avaliando os riscos e os benefícios. (57,65)

#### **4.8.1. Fragilidade**

A idade não é o único fator diferenciador nos pacientes idosos com DMT2, sendo outros como a fragilidade mais importantes na tomada de decisão de iniciar um iSGLT-2. Apesar da relação entre estes fármacos e os fatores como a fragilidade precisarem de ser exploradas, tem-se vindo a demonstrar uma boa tolerabilidade dos iSGLT-2 nos pacientes com idade superior a 65 anos. Consequentemente, a prescrição de iSGLT-2 é recomendada nesta faixa etária, nos doentes com DMT2 e doença cardiovascular ou renal. (15,27,79)

Têm vindo a ser realizados ensaios clínicos para estudar o impacto dos iSGLT-2 neste grupo populacional. O ensaio clínico “*Efficacy and safety of the sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor empagliflozin in elderly Japanese adults (≥65 years) with type 2 diabetes*” (EMPA-ELDERLY) estudou a eficácia e a segurança da empagliflozina nos pacientes japoneses com DMT2 e idade superior a 65 anos. Avaliou o impacto deste fármaco no tecido músculo-esquelético, na força muscular, no desempenho físico e na qualidade de vida reportada pelos participantes. (20,27,66,79) O ensaio clínico “*Gliflozin in Elderly Diabetic Patients*” (GOLDEN-AGE) comparou a segurança e a eficácia da canagliflozina, da empagliflozina e da dapagliflozina numa população de pacientes com fragilidade e um risco elevado de doenças cardiovasculares e renais. (79)

Nos idosos com o síndrome de fragilidade e o fenótipo obeso sarcopénico, o uso de iSGLT-2 poderá vir a ser uma terapêutica importante devido ao baixo risco hipoglicémico e de interações. (21,22) No fenótipo anorético malnutrido, os iSGLT-2 não são adequados devido ao seu efeito na perda de peso, no aumento de risco de eventos adversos relacionados com a depleção de volume e na eventual associação com quedas e fraturas. Contudo, alguns pacientes que apresentem este fenótipo, IC e uma boa função cognitiva poderão beneficiar da utilização de iSGLT-2. (21)

Os iSGLT-2 devem ser prescritos com cautela pelo risco de eventos adversos, nos pacientes idosos com fragilidade e DMT2, ponderando os riscos e benefícios. (15,27,65,79)



## 5. Conclusão

Os iSGLT-2 estão recomendados como primeira linha nos pacientes com DMT2 e DRC com uma TFG de pelo menos 20 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. Estes fármacos apresentam efeitos benéficos na TFG, na albuminúria e reduzem a mortalidade e a necessidade de terapêuticas de substituição renal, modificando o risco de progressão da DRD. Os ensaios clínicos mostraram que fármacos como a dapagliflozina, a empagliflozina e a canagliflozina apresentam efeitos nefroprotetores independentemente da faixa etária. A sotagliflozina e a ertugliflozina parecem não apresentar benefícios renais significativos, criando dúvidas acerca do efeito de classe dos iSGLT-2 na função renal. Vários mecanismos foram apontados para tentar explicar o efeito nefroprotetor, contudo, ainda não estão totalmente esclarecidos.

De forma geral, os iSGLT-2 são bem tolerados e seguros nos doentes idosos e apresentam um baixo risco de hipoglicemia. Contudo, a idade não deve ser o único fator a considerar. A presença de comorbilidades, a função cognitiva e o estado funcional deverão ser avaliados. Na prática clínica existe algum receio na prescrição de iSGLT-2, especialmente nos doentes idosos, pelo eventual risco de LRA. No entanto, a evidência demonstra que apesar de uma redução da TFG inicial e transitória, os iSGLT-2 não aumentam o risco de LRA. Os efeitos como a depleção de volume, apesar de infrequentes, devem ser considerados nos doentes idosos, caso existam outras condições predisponentes.

Os pacientes idosos necessitam de cautela adicional na prescrição de terapêutica farmacológica, nomeadamente iSGLT-2. Esta prescrição deve ser realizada de forma personalizada e considerando a relação risco-benefício tendo em conta as necessidades do doente. Contudo, na prática clínica ainda existe algum receio na utilização de iSGLT-2 nos doentes idosos, apesar da idade, por si só, não ser um fator limitante.



## Bibliografia

1. Sapra A, Bhandari P. Diabetes. In Treasure Island (FL); 2024.
2. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* [Internet]. 2019 [cited 2024 Jul 28];127(S 01):S1–7. Available from: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/a-1018-9078>
3. Bellary S, Kyrou I, Brown JE, Bailey CJ. Type 2 diabetes mellitus in older adults: clinical considerations and management. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2021;17(9):534–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-021-00512-2>
4. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(2\_suppl):25–32.
5. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):1–34.
6. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):1–34.
7. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *The Lancet* [Internet]. 2017;389(10085):2239–51. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30058-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30058-2)
8. Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, Deligkaris P, Kallistratos M, Dimitriadis K. Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;18(2):117–24.
9. Jung CY, Yoo TH. Pathophysiologic Mechanisms and Potential Biomarkers in Diabetic Kidney Disease. *Diabetes Metab J*. 2022;46(2):181–97.
10. Ravender R, Roumelioti ME, Schmidt DW, Unruh ML, Argyropoulos C. Chronic Kidney Disease in the Older Adult Patient with Diabetes. *J Clin Med*. 2024;13(2).
11. Abdelhafiz AH. Diabetic Kidney Disease in Older People with Type 2 Diabetes Mellitus: Improving Prevention and Treatment Options. *Drugs Aging* [Internet]. 2020;37(8):567–84. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40266-020-00773-y>
12. Fried LF, Folkerts K, Smela B, Bowrin KD, Mernagh P, Millier A, et al. THE AMERICAN JOURNAL OF MANAGED CARE ® Supplement S169 BURDEN OF ILLNESS OF CKD IN PATIENTS WITH T2D. 2021;(May):168–77. Available from: [www.ajmc.com](http://www.ajmc.com)
13. Seidu S, Cos X, Brunton S, Harris SB, Jansson SPO, Mata-Cases M, et al. 2022 update to the position statement by Primary Care Diabetes Europe: a disease state approach

- to the pharmacological management of type 2 diabetes in primary care. *Prim Care Diabetes* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2024 Aug 7];16(2):223–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35183458/>
14. Gadó K, Tabák GÁ, Vingender I, Domján G, Dörnyei G. Treatment of type 2 diabetes mellitus in the elderly - Special considerations. *Physiol Int* [Internet]. 2024 Jun 19 [cited 2024 Aug 7];111(2):143–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38683666/>
  15. Custódio JS, Roriz-Filho J, Cavalcanti CAJ, Martins A, Salles JEN. Use of SGLT2 Inhibitors in Older Adults: Scientific Evidence and Practical Aspects. *Drugs Aging* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2024 Sep 30];37(6):399–409. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32239461>
  16. Zhang Y, He Y, Liu S, Deng L, Zuo Y, Huang K, et al. SGLT2 Inhibitors in Aging-Related Cardiovascular Disease: A Review of Potential Mechanisms. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2023 Nov 1;23(6):641–62.
  17. van Poelgeest EP, Handoko ML, Muller M, van der Velde N. Diuretics, SGLT2 inhibitors and falls in older heart failure patients: to prescribe or to deprescribe? A clinical review. *Eur Geriatr Med*. 2023 Aug 1;14(4):659–74.
  18. Witham MD, Granic A, Pearson E, Robinson SM, Sayer AA. Repurposing Drugs for Diabetes Mellitus as Potential Pharmacological Treatments for Sarcopenia – A Narrative Review. *Drugs Aging*. 2023 Aug 1;40(8):703–19.
  19. Maldonado-Rojas A del C, Zuarth-Vázquez JM, Uribe M, Barbero-Becerra VJ. Insulin resistance and Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): Pathways of action of hypoglycemic agents. *Ann Hepatol*. 2024 Mar 1;29(2).
  20. Scheen AJ. Efficacy / safety balance of DPP-4 inhibitors versus SGLT2 inhibitors in elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2024 Aug 7];47(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34481962/>
  21. Si PEH, Parker S, Abdelhafiz D, Summerbell A, Muzulu S, Abdelhafiz AH. Cardiovascular risk reduction in older people with type 2 diabetes mellitus-a comprehensive narrative review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2024 May 1;211.
  22. Sinclair AJ, Abdelhafiz AH. Metabolic Impact of Frailty Changes Diabetes Trajectory. *Metabolites* [Internet]. 2023 Feb 16 [cited 2024 Sep 30];13(2). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36837914>
  23. Serowik TC, Pantalone KM. The evolution of type 2 diabetes management: glycemic control and beyond with SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. *Journal of Osteopathic Medicine*. 2024 Mar 1;124(3):127–35.

24. Savarese G, Butler J, Lund LH, Bhatt DL, Anker SD. Cardiovascular effects of non-insulin glucose-lowering agents: A comprehensive review of trial evidence and potential cardioprotective mechanisms. *Cardiovasc Res.* 2022 Jun 1;118(10):2231–52.
25. Giugliano D, Longo M, Scappaticcio L, Caruso P, Esposito K. Sodium–glucose transporter-2 inhibitors for prevention and treatment of cardiorenal complications of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2021 Dec 1;20(1).
26. Chen AX, Fletcher R, Neuen BL, Neal B, Arnott C. An overview of the CANVAS Program and CREDENCE trial: The primary outcomes and key clinical implications for those managing patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2024 Oct [cited 2024 Sep 30];26 Suppl 5:5–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39036974>
27. Evans M, Morgan AR, Davies S, Beba H, Strain WD. The role of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in frail older adults with or without type 2 diabetes mellitus. *Age Ageing.* 2022 Oct 1;51(10).
28. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. 2023 [cited 2025 Feb 20]; Available from: <https://doi.org/10.2337/dc24-S002>
29. Sapra A, Bhandari P. Diabetes. In *Treasure Island (FL)*; 2024.
30. Assar M El, Laosa O, Mañas LR. Diabetes and frailty. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2019;22(1):52–7.
31. Reddy SSK. Diagnosis of Diabetes Mellitus in Older Adults. *Clin Geriatr Med.* 2020;36(3):379–84.
32. Webber S. International Diabetes Federation. Vol. 102, *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2021. 147–148 p.
33. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(2\_suppl):25–32.
34. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. *Diabetes Factos e Números: Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes.* Sociedade Portuguesa Diabetes. 2023. 1–60 p.
35. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *The Lancet.* 2017;389(10085):2239–51.
36. Zakir M, Ahuja N, Surksha MA, Sachdev R, Kalariya Y, Nasir M, et al. Cardiovascular Complications of Diabetes: From Microvascular to Macrovascular Pathways. *Cureus.* 2023;15(9).

37. Sergi D, Naumovski N, Heilbronn LK, Abeywardena M, O'Callaghan N, Lionetti L, et al. Mitochondrial (dys)function and insulin resistance: From pathophysiological molecular mechanisms to the impact of diet. *Front Physiol.* 2019;10(May).
38. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res.* 2010;107(9):1058–70.
39. Vetrivel Venkatasamy V, Pericherla S, Manthuruthil S, Mishra S, Hanno R. Effect of physical activity on insulin resistance, inflammation and oxidative stress in diabetes mellitus. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2013;7(8):1764–6.
40. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;105(2):141–50.
41. Tanase DM, Gosav EM, Costea CF, Ciocoiu M, Lacatusu CM, Maranduca MA, et al. The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *J Diabetes Res.* 2020;2020.
42. Longo M, Zatterale F, Naderi J, Parrillo L, Formisano P, Raciti GA, et al. Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9).
43. Tanase DM, Gosav EM, Costea CF, Ciocoiu M, Lacatusu CM, Maranduca MA, et al. The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *J Diabetes Res.* 2020;2020.
44. Wei J, Tian J, Tang C, Fang X, Miao R, Wu H, et al. The Influence of Different Types of Diabetes on Vascular Complications. *J Diabetes Res.* 2022;2022.
45. Bonner R, Albajrami O, Hudspeth J, Upadhyay A. Diabetic Kidney Disease. *Primary Care - Clinics in Office Practice.* 2020;47(4):645–59.
46. Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, Deligkaris P, Kallistratos M, Dimitriadis K. Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol.* 2019;18(2):117–24.
47. Sanz-Cánovas J, López-Sampalo A, Cobos-Palacios L, Ricci M, Hernández-Negrín H, Mancebo-Sevilla JJ, et al. Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Elderly Patients with Frailty and/or Sarcopenia. *Public Health [Internet].* 2022 [cited 2024 Sep 24];19. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijerph19148677>
48. Freeman J. Management of hypoglycemia in older adults with type 2 diabetes. *Postgrad Med [Internet].* 2019;131(4):241–50. Available from: <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1578590>

49. Fang Y, Gong AY, Haller ST, Dworkin LD, Liu Z, Gong R. The ageing kidney: Molecular mechanisms and clinical implications HHS Public Access.
50. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA* [Internet]. 2019 Oct 10 [cited 2024 Jul 19];322(13):1294. Available from: [/pmc/articles/PMC7015670/](#)
51. Pelle MC, Provenzano M, Busutti M, Porcu CV, Zaffina I, Stanga L, et al. Up-Date on Diabetic Nephropathy. *Life*. 2022;12(8):1–17.
52. Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int* [Internet]. 2021 [cited 2025 Jan 9];2021:1497449. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8285185/>
53. Sugahara M, Pak WLW, Tanaka T, Tang SCW, Nangaku M. Update on diagnosis, pathophysiology, and management of diabetic kidney disease. *Nephrology*. 2021;26(6):491–500.
54. Tervaert TWC, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, TerenceCook H, Drachenberg CB, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2010 [cited 2025 Jan 9];21(4):556–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20167701/>
55. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* [Internet]. 1983 [cited 2025 Jan 7];32 Suppl 2(2 II Suppl.):64–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6400670/>
56. Lovrenčić MV, Božičević S, Duvnjak LS. Diagnostic challenges of diabetic kidney disease. *Biochem Med (Zagreb)* [Internet]. 2023;33(3):30501. Available from: <https://doi.org/10.11613/BM.2023.030501>
57. Abdelhafiz AH, Sinclair AJ. Cardio-renal protection in older people with diabetes with frailty and medical comorbidities - A focus on the new hypoglycaemic therapy. *J Diabetes Complications*. 2020;34(9).
58. Musso CG, Álvarez-Gregori J, Jauregui J, Macías-Núñez JF. Glomerular filtration rate equations: a comprehensive review. *Int Urol Nephrol* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2024 Jul 19];48(7):1105–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27052619/>
59. Sasako T, Yamauchi T, Ueki K. Intensified Multifactorial Intervention in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Aug 7];47(2):185–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36631991/>
60. 13. Older Adults: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2025 Jan 12];47(Suppl 1):S244–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38078580/>

61. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Diabetes in older adults. *Diabetes Care* [Internet]. 2012 Dec [cited 2025 Jan 17];35(12):2650–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23100048/>
62. Silverii GA. Optimizing metformin therapy in practice: Tailoring therapy in specific patient groups to improve tolerability, efficacy and outcomes. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2024 Aug 1 [cited 2024 Aug 7];26 Suppl 3(S3):42–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38987983/>
63. Committee ADAPP. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 Jan 16];47(Suppl 1):S158. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10725810/>
64. Yin R, Xu Y, Wang X, Yang L, Zhao D. Role of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Antidiabetic Treatment. *Molecules* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 Aug 7];27(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35630534/>
65. Jeon JY, Kim DJ. Benefit and Safety of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J* [Internet]. 2024 Sep [cited 2024 Sep 30];48(5):837–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39313229>
66. Santulli G, Varzideh F, Forzano I, Wilson S, Salemme L, De Donato A, et al. Functional and Clinical Importance of SGLT2-inhibitors in Frailty: From the Kidney to the Heart. *Hypertension*. 2023 Sep 1;80(9):1800–9.
67. Belli M, Barone L, Bellia A, Sergi D, Lecis D, Prandi FR, et al. Treatment of HFpEF beyond the SGLT2-Is: Does the Addition of GLP-1 RA Improve Cardiometabolic Risk and Outcomes in Diabetic Patients? *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 1;23(23).
68. Bismpos D, Wintrich J, Hövelmann J, Böhm M. Latest pharmaceutical approaches across the spectrum of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2024 May 1;29(3):675–87.
69. Talha KM, Fonarow GC, Virani SS, Butler J. Glucocentric Drugs in Cardiovascular Disease Protection and Heart Failure. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2022;18(5):40–53.
70. Scheen AJ, Delanaye P. Acute renal injury events in diabetic patients treated with SGLT2 inhibitors: A comprehensive review with a special reference to RAAS blockers. *Diabetes Metab*. 2022 Mar 1;48(2).
71. Khan MS, Vaduganathan M. What Makes Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors Stand out in Heart Failure? *Curr Diab Rep*. 2020 Nov 1;20(11).
72. Giorgino F, Vora J, Fenici P, Solini A. Cardiovascular protection with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes: Does it apply to all patients? *Diabetes Obes Metab*. 2020 Sep 1;22(9):1481–95.

73. Nikolaidou A, Ventoulis I, Karakoulidis G, Anastasiou V, Daios S, Papadopoulos SF, et al. Hypoglycemic Drugs in Patients with Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Narrative Review. *Medicina (Lithuania)*. 2024 Jun 1;60(6).
74. Bonnet F, Cooper ME, Kopp L, Fouque D, Candido R. A review of the latest real-world evidence studies in diabetic kidney disease: What have we learned about clinical practice and the clinical effectiveness of interventions? *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2024 Jun 20 [cited 2024 Sep 30]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38899425>
75. Gourdy P, Darmon P, Dievart F, Halimi JM, Guerci B. Combining glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2is) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Cardiovasc Diabetol*. 2023 Dec 1;22(1).
76. Palmiero G, Cesaro A, Vetrano E, Pafundi PC, Galiero R, Caturano A, et al. Impact of sgl2 inhibitors on heart failure: From pathophysiology to clinical effects. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 1;22(11).
77. Vanmassenhove J, Kielstein J, Jörres A, Biesen W Van. Management of patients at risk of acute kidney injury. *Lancet* [Internet]. 2017 May 27 [cited 2025 Feb 21];389(10084):2139–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28561005/>
78. Khan MS, Rashid AM, Shafi T, Ferreira JP, Butler J. Management of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction in Patients With Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol*. 2023 May 1;43(3).
79. Scheen AJ, Bonnet F. Efficacy and safety profile of SGLT2 inhibitors in the elderly: How is the benefit/risk balance? *Diabetes Metab*. 2023 Mar 1;49(2).
80. Confederat LG, Condurache MI, Alexa RE, Dragostin OM. Particularities of Urinary Tract Infections in Diabetic Patients: A Concise Review. *Medicina (Lithuania)*. 2023 Oct 1;59(10).
81. Correa-Rotter R, Wheeler DC, McEwan P. The Broader Effects of Delayed Progression to End-Stage Kidney Disease: Delaying the Inevitable or a Meaningful Change? *Adv Ther*. 2024 Oct 1;41(10):3739–48.



# Anexos

RightsLink Printable License

23/01/25, 10:38

## SPRINGER NATURE LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Jan 23, 2025

---

---

This Agreement between João Rodrigues ("You") and Springer Nature ("Springer Nature") consists of your license details and the terms and conditions provided by Springer Nature and Copyright Clearance Center.

License Number	5937561142130
License date	Dec 28, 2024
Licensed Content Publisher	Springer Nature
Licensed Content Publication	Drugs & Aging
Licensed Content Title	Use of SGLT2 Inhibitors in Older Adults: Scientific Evidence and Practical Aspects
Licensed Content Author	Joaquim Silva Custódio Jr et al
Licensed Content Date	Apr 1, 2020
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	academic/university or research institute
Format	print and electronic
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1

<https://s100.copyright.com/CustomAdmin/PLF.jsp?ref=96c0700e-b3d5-418d-a405-5563315d12f3>

Página 1 de 7

Will you be translating?	no
Circulation/distribution	1 - 29
Author of this Springer Nature content	no
Title of new work	Interação dos iSGLT-2 e a Função Renal nos doentes idosos com diabetes mellitus tipo 2
Institution name	universidade da beira interior
Expected presentation date	Apr 2025
Portions	figure 1
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	João Rodrigues
Requestor Location	João Rodrigues Viseu
Billing Type	invoice
Billing Address	viseu, 3500 Portugal
Total	0.00 EUR