

Perfil Clínico da Dapagliflozina: Um Novo Paradigma no Tratamento da Diabetes Tipo 2

Clinical Profile of Dapagliflozin: A New Paradigm in the Treatment of Type 2 Diabetes

R. Duarte¹, F. Araújo², J.L. Medina^{3,4}

1 - Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal, Lisboa, Portugal.

2 - Serviço de Medicina, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal.

3 - Faculdade de Medicina do Porto, Porto, Portugal.

4 - Presidente da Associação Luso-Galaica de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo.

Resumo

A Diabetes *Mellitus* Tipo 2 (DM2) é uma patologia complexa associada a múltiplas comorbilidades e envolvendo diferentes mecanismos causais, incluindo fatores genéticos e ambientais. É um dos mais importantes desafios globais de saúde deste século. O Atlas da Diabetes IDF estima que 10,4% da população mundial terá diabetes em 2040, o que corresponde a cerca de 642 milhões de pessoas. A identificação precoce dos doentes é de extrema importância para a prevenção ou atraso do desenvolvimento das complicações da doença.

Os inibidores do SGLT2 (iSGLT2) são fármacos desenvolvidos para o tratamento da diabetes *mellitus*. Em doentes com DM2, a dapagliflozina, um iSGLT2, é bem tolerada, melhora o controlo glicémico, diminui os níveis de glicose e HbA1C, induz glicosúria controlada e reduz a massa gorda.

Os doentes com diabetes têm um risco aumentado de doença cardiovascular (DCV) e a dapagliflozina tem mostrado efeitos benéficos na população com elevado risco cardiovascular e na insuficiência cardíaca (IC). Para além disso, vários estudos têm mostrado que os benefícios CV dos iSGLT2 podem reduzir o risco CV numa população mais alargada de doentes com DM2, e não apenas nos doentes com doença cardiovascular estabelecida.

O ensaio DECLARE-TIMI 58, atualmente a decorrer, inclui um numeroso grupo de doentes com DCV estabelecida ou com risco de DCV, e permitirá reforçar o conhecimento sobre a segurança CV e renal da dapagliflozina, orientando a futura tomada de decisão terapêutica antidiabética em doentes com DM2 e, potencialmente, contribuir para novas orientações no tratamento da hiperglicemia na diabetes.

Palavras-chave: diabetes tipo 2; inibidores SGLT2; fármacos redutores dos níveis de glicose; doença cardiovascular; insuficiência cardíaca; dapagliflozina

Abstract

Diabetes *Mellitus* Type 2 (DM2) is a complex pathology associated with multiple comorbidities and involving different causal mechanisms, including genetic and environmental factors. It is one of the most important global health challenges of this century. The IDF Atlas of Diabetes estimates that 10.4% of the world's population will have diabetes by 2040, which corresponds to about 642 million people. Early identification of patients is of utmost importance for the prevention or delay of the development of complications of the disease.

Inhibitors of SGLT2 (iSGLT2) are drugs developed for the treatment of diabetes *mellitus*. In patients with DM2, dapagliflozin, an iSGLT2, is well tolerated, improves glycemic control, lowers glucose and HbA1C levels, induces controlled glycosuria, and reduces fat mass.

Patients with diabetes have an increased risk of cardiovascular disease (CVD) and dapagliflozin has shown beneficial effects in the population with high cardiovascular risk and in heart failure (HF). In addition, several studies have shown that the CV benefits of iSGLT2 may reduce CV risk in a broader population of patients with T2DM, rather than only in patients with established cardiovascular disease. The current ongoing DECLARE-TIMI 58 clinical trial includes a large group of patients with established CVD or CVD risk, and will increase knowledge about the CV and renal safety of dapagliflozin, guiding the future decision-making of antidiabetic therapy in patients with DM2 and potentially contribute to new guidelines in the treatment of hyperglycemia in diabetes.

Keywords: type 2 diabetes; SGLT2 inhibitors; drugs that lower glucose levels; cardiovascular disease; heart failure; dapagliflozin

CORRESPONDÊNCIA

Rui Duarte

Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal

Rua Rodrigo da Fonseca, N.º 1

1250-189 Lisboa

Portugal

Móvel/Mobile: +351 966 019 629

E-mail: ruiduarte@apdp.pt

> INTRODUÇÃO

A Diabetes *Mellitus* Tipo 2 (DM2) é uma patologia complexa associada a múltiplas comorbilidades dada a sua natureza multissistémica. ⁽¹⁾ É, hoje, consensual ser ne-

cessária uma abordagem terapêutica individualizada na diabetes dada a heterogeneidade da doença.

Este conceito de patologia multissistémica complexa nem sempre foi conhecido. A história de diabetes remonta aos antigos Egípcios (1500 AC), que descreveram a diabetes como uma doença que provoca micções excessivas e confere um sabor doce à urina. No final do século XIX, descobriu-se que os animais submetidos a pancreatectomia tornavam-se diabéticos. Os avanços no conhecimento da sua fisiopatologia apenas se iniciam na década de 1920, quando a insulina foi isolada pela primeira vez, e em 1930, quando foi proposto que a diabetes estava associada à sensibilidade à insulina. ⁽²⁾ Desde então, têm surgido muitas contribuições para o conhecimento da diabetes: desde a presença de níveis elevados de insulina no início da doença, à constatação de que não é só o pâncreas que contribui para a patologia da DM2 mas também que a insulina não é a única hormona envolvida nesta patologia. O aumento do conhecimento sobre a DM2 está em consequência, a conduzir para diferentes abordagens terapêuticas.

> FISIOPATOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA DA DM2

A DM2 é uma patologia complexa que envolve diferentes sistemas e com múltiplas causas, que incluem fatores genéticos e ambientais, sendo um dos mais importantes desafios globais de saúde deste século. Os elevados níveis de glicose no sangue estão associados a diferentes graus de disfunção endócrina pancreática envolvendo obrigatoriamente a célula- β e a resistência periférica à acção da insulina. ⁽³⁾

Diferentes estudos epidemiológicos e genéticos têm contribuído para a compreensão da base genética da DM2: uma elevada taxa de concordância para a DM2 em gémeos monozigóticos e o risco de desenvolvimento de diabetes de 40% se um dos pais é afetado. No entanto, se pai e mãe são afetados, o risco aumenta para 70%. ⁽⁴⁾ O conhecimento da genética da DM2 tem progredido muito nos últimos anos: os estudos de associação genómica (GWAS) identificaram mais de 80 variantes comuns que aumentam o risco para esta patologia entre 5 a 40%. A maioria destas variantes regula a secreção de insulina, estando outras associadas à resistência à insulina. ⁽⁵⁾

Em indivíduos não-diabéticos, as flutuações nas concentrações de glicose no sangue tanto nos períodos pós-prandial e pós-absorptivo são modestas, devido ao mecanismo contra-regulatório que regula o processo da homeostase da glicose. ⁽⁶⁾ Em jejum, o cérebro e o sistema nervoso (tecidos não insulino-dependentes) são os principais consumidores de glicose. Após a cap-

tação de glicose, a insulina é segregada para a veia porta e a libertação de glucagon pelas células α -pancreáticas é inibida. A glicose é então absorvida pelos tecidos insulino-dependentes, tais como o músculo (80%), tecido adiposo e fígado. O aumento na concentração plasmática de insulina também inibe a produção endógena de glicose pelo fígado e pelo rim, mas em menor grau. ⁽⁷⁾

A "hipótese do triunvirato" na patogénese da DM2, proposta por DeFronzo em 1988, envolvia a participação das células β -pancreáticas, do músculo e do fígado. ⁽³⁾ Este triunvirato da DM2 evoluiu ao longo dos anos até ao conceito do chamado Octeto Sinistro em 2009, ⁽⁸⁾ segundo o qual foram propostas oito principais causas de hiperglicemia contribuindo para a patogénese da DM2. ⁽⁹⁾

A resistência à insulina e a disfunção da célula β -pancreática com diminuição progressiva de secreção de insulina são as duas principais características dos doentes com DM2. No estado de pré-diabetes, há, frequentemente, um período transitório de aumento da secreção de insulina para compensar a resistência à insulina. ⁽¹⁰⁾ Esta secreção de insulina compensatória deteriora-se progressivamente. No início da DM2 a resistência à insulina que envolve o músculo e o tecido hepático é uma evidência. ⁽³⁾ Esta resistência conduz a um aumento da produção de glicose pelo fígado e a uma diminuição da absorção de glicose pelo músculo e tecido adiposo ^(11,12) e acompanha-se de disfunção das células- β , através da glicotoxicidade.

A excessiva produção hepática de glicose, tanto através da via da glicogenólise como da gliconeogénese, em doentes com hiperglicemia em jejum moderada (140-200mg/dL) é a principal responsável pela elevada concentração de glicose plasmática. No estado pós-absorptivo, a hiperglicemia deveria regular a produção de glicose pelo fígado. ^(3,8) No entanto, é sabido que na DM2 o efeito inibitório da hiperglicemia na produção hepática de glicose está atenuado. ⁽¹³⁾

Estudos recentes têm mostrado que os rins também têm um papel na produção de glicose, com uma contribuição que varia de 5% a 20%. O rim contribui para a regulação da glicose plasmática, tanto em condições fisiológicas como na diabetes, através de dois mecanismos: a gluconeogénese renal e a reabsorção da glicose pelos túbulos renais após a filtração glomerular. ⁽¹⁴⁾ Quando elevadas concentrações de glicose estão presentes no lúmen dos túbulos proximais, o sistema de co-transporte sódio-glicose (SGLT) aumenta a sua capacidade de reabsorção ao aumentar a expressão e a cinética dos receptores SGLT2. ⁽¹⁵⁾ O sódio é inicialmente absorvido através da membrana da célula do lúmen tubular criando um gradiente de energia que permite que a glicose

entre na célula passivamente. ⁽¹⁴⁾ Após esta absorção passiva, uma bomba sódio-potássio ATPase-dependente re-introduz o sódio para a circulação sanguínea. Esta permuta resulta em alterações no gradiente de concentração intracelular, e na difusão de glicose através do GLUT-2 latero-basal, através do qual retorna para a corrente sanguínea. ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ Noventa por cento da glicose filtrada é reabsorvida pelos receptores de elevada capacidade SGLT2, e os restantes 10% são reabsorvidos pelos SGLT1 no segmento final do tubo proximal. ⁽⁸⁾

Em doentes com DM2, a capacidade do rim em reabsorver a glicose está aumentada contribuindo para agravar o controlo metabólico da glicose. ^(9,19)

A evidência de que o tecido adiposo está implicado na intolerância à glicose na DM2 é indiscutível. ^(8,20) A maioria dos doentes com DM2 é obesa ⁽²¹⁾ ou tem sobrecarga ponderal e o aumento da obesidade em todo o mundo resultou num aumento de prevalência da DM2. Calcula-se que mais de 370 milhões de pessoas têm diabetes. ⁽⁶⁾ Os adipócitos e as células dos tecidos gordos (em particular da gordura visceral) são, no obeso, resistentes à acção lipolítica da insulina. ⁽²⁾ Os elevados níveis de ácidos gordos livres (AGL), em conjunto com a acumulação de metabolitos lipídicos intermédios, contribuem para aumentar ainda mais a produção de glicose, reduzem a utilização periférica da glicose e afetam a função das células- β . ⁽²²⁾ A lipotoxicidade é, igualmente, uma importante causa de disfunção das células- β . ⁽²³⁾

Os tecidos gastrointestinais também desempenham um papel importante na manutenção da homeostase glicémica. A ingestão de glicose por via oral provoca uma maior resposta à insulina do que se for administrada por via endovenosa e este facto pode ser explicado pelas incretinas, nomeadamente a GLP-1 e a GIP, hormonas insulinotrópicas produzidas pelo intestino. ⁽²⁴⁾ Perturbações no eixo das incretinas também desempenham um papel na disfunção progressiva das células- β na DM2. ⁽⁸⁾ Nos doentes com DM2 há uma deficiência de GLP-1 e uma resistência à acção da GIP, observando-se com frequência elevados níveis de GIP na DM2. ⁽²³⁾

Para além do acima descrito, também o cérebro tem um papel importante na manutenção da concentração de insulina no sangue. Após a ingestão de glicose, duas áreas do hipotálamo, inferior posterior e superior posterior, que são centros fundamentais na regulação do apetite, são inibidos. Na DM2 este efeito é menor, diminuindo os sinais de saciedade e a capacidade da insulina em suprimir a produção de glicose. ⁽⁸⁾

Esta patologia permanece assintomática num vasto número de doentes, até estados avançados da doença, quando os efeitos microvasculares e macrovasculares se

manifestam. Para prevenir este facto, a identificação precoce dos doentes é de extrema importância para a prevenção ou o atraso de lesão tecidular. ⁽²⁵⁾ O Atlas da Diabetes da IDF estimou que em 2015 a diabetes tinha uma prevalência de 8,8%, afectando 415 milhões de pessoas em todo o mundo. A estimativa para 2040 é que 10,4% do total da população mundial será afectada por diabetes, o que corresponde a cerca de 642 milhões de pessoas. ⁽²⁶⁾ Para além disso, foi estimado que 481 milhões possuíam tolerância diminuída à glicose em 2014. ⁽²⁶⁾ A complexa fisiopatologia e a natureza progressiva da DM2 têm extensas implicações para o tratamento desta patologia. A terapêutica eficaz da hiperglicemia na DM2 pode exigir múltiplas associações de medicamentos tendo em conta os diversos efeitos fisiopatológicos. No entanto, apenas uma minoria de pessoas com DM2 alcança as metas recomendadas para o controlo glicémico. ⁽²⁷⁾ Além disso, a redução da hemoglobina glicosilada (HbA1C) não deve ser o único alvo terapêutico na DM2 pois todos os factores de risco cardiovasculares presentes e as patologias associadas devem ser um alvo terapêutico. O início da intervenção terapêutica deve ocorrer no início da história natural da DM2 para evitar os danos progressivos das células- β . ⁽⁸⁾

> EFICÁCIA E SEGURANÇA DA DAPAGLIFLOZINA NA DM2

Os inibidores do SGLT2 (iSGLT2) são fármacos hipoglicemiantes, desenvolvidos para o tratamento da diabetes *mellitus*. ⁽²⁸⁻³⁰⁾ A dapagliflozina foi descoberta em 2008, sendo um potente, selectivo e metabolicamente robusto iSGLT2 que não está sujeita a degradação O-glicosidase. ^(31,32) A dapagliflozina tem uma elevada ligação a proteínas plasmáticas (97-98%), a sua excreção renal é baixa (2-4%), não inibe nem induz os enzimas do citocromo P450, e o seu metabolito principal é um conjugado de glucuronido inerte (M15). ⁽³³⁾

A eficácia na redução dos níveis de glicose no sangue levou a uma avaliação mais profunda da dapagliflozina no tratamento clínico da DM2. ^(31,34)

Em indivíduos saudáveis, doses orais diárias de dapagliflozina demonstraram características farmacocinéticas e glicosúria dependentes da dose, sustentadas durante 24h. ⁽³⁵⁾ Esta é uma consequência da semi-vida de aproximadamente 17-18 horas. Em doentes com DM2, a dapagliflozina melhora o controlo glicémico em duas semanas ⁽³⁶⁾ e induz glicosúria controlada. ⁽³⁷⁾

A dapagliflozina demonstrou eficácia na diminuição dos níveis de glicose e HbA1C em doentes com DM2 com HbA1C de 7,8-8% de base, sem terapêutica prévia. ⁽³⁷⁻³⁹⁾

Também tem eficácia comprovada quando adicionada e/ou comparada com outros antidiabéticos, (40-44) incluindo associada à insulina, (45-49) com seguimento até 4 anos. (50-52) A eficácia da dapagliflozina na redução da HbA1C é independente da resistência à insulina e da lesão das células- β . (45,53) Além disso, o tratamento com dapagliflozina resulta em perda de massa gorda, levando a uma perda de peso média de 2 a 3 kg. (33,54) Estes resultados foram confirmados em estudos de vida real. (55) Esta perda de peso pode ser predominantemente atribuída à glicosúria e, conseqüentemente, à perda calórica que daí resulta. (56,57)

Uma redução significativa da pressão arterial sistólica, de 2 a 3mmHg, (58-60) e também uma redução do teor de sódio, ambos importantes no contexto cardiovascular (61) têm sido observados em doentes sob esta terapêutica. A dapagliflozina melhora o controlo da glicemia e produz reduções adicionais do peso corporal e pressão arterial, comparativamente a outros antidiabéticos. (38; 62-65) Além disso, um estudo reportou que a dapagliflozina melhorou a resposta das células- β às hormonas incretinas durante períodos de hiperglicemia em doentes com DM2 não controlada. (66)

Em doentes com doença renal crónica, estadios 3b-4, a dapagliflozina não reduziu a HbA1C, mas diminuiu a pressão arterial, o peso corporal e a razão albumina/creatinina urinária. (67,68) No entanto, mais estudos são necessários para confirmar a sua eficácia e segurança a longo prazo nestes doentes.

As propriedades farmacológicas dos iSGLT2 sugerem que este tipo de fármacos tem um bom perfil de segurança. (33)

A dapagliflozina foi bem tolerada em todos os ensaios clínicos de fases IIb/III, sendo a incidência de eventos adversos (AEs) como hipoglicemias, fracturas, amputações e cetoacidose diabética, semelhantes para a dapagliflozina quando comparada com o controlo/placebo. (69)

A administração de dapagliflozina a humanos até 12-24 semanas aumentou modestamente o volume de urina durante os primeiros dois a três dias após o início da medicação. Não foi observada excreção urinária aumentada de electrólitos, como o sódio e o potássio. (37) Os iSGLT2 não interferem com os mecanismos contra-reguladores de glicose e, portanto, a hipoglicemia não foi antecipada como um EA relevante. (36,37)

O principal EA associado a esta classe de medicamentos é o aumento do risco de infecções fúngicas genitais (37,38,40,45,70) registadas no grupo da dapagliflozina em ensaios clínicos controlados e aleatorizados, (38,71) e que está relacionado com o aumento da glicosúria causado pelos iSGLT2. (70) Estas infecções genitais são geralmente ligeiras, facilmente tratáveis e geralmente não recorrem. (70)

Têm sido suscitadas algumas preocupações sobre o potencial efeito prejudicial dos iSGLT2 no esqueleto e eventual risco de fracturas. No entanto, um estudo de coorte, aberto, não mostrou evidências que sugerissem um aumento do risco de fracturas em doentes que iniciaram tratamento com dapagliflozina. (72)

Uma meta-análise de dados de segurança de ensaios clínicos fases IIb/III demonstrou que a incidência global de EAs (60% versus 55,7%) e EAs graves (5,1% versus 5,4%) foi similar para a dapagliflozina e para o placebo. (73) A hipoglicemia, depleção de volume, infecções do trato urinário e fracturas foram semelhantes entre os grupos. As infecções genitais foram mais frequentes com a dapagliflozina (5,5%) em comparação com o placebo (0,6%). Houve apenas registo de um EA de cetoacidose diabética grave, e três cetoacidoses ligeiras ou moderadas. (73) Devido ao mecanismo de acção independente de insulina dos iSGLT2, surgiu o interesse do potencial uso destes fármacos na diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1). (74) O estudo DEPICT-1, publicado em 2017, sugere que a dapagliflozina é um promissor tratamento adjuvante à insulina para melhorar o controlo glicémico em doentes com DM1 que estão inadequadamente controlados, desde que o risco potencial de cetoacidose seja considerado. (75) A melhoria do controlo glicémico, redução no peso e segurança no que diz respeito à hipoglicemia, poderá melhorar o tratamento da DM1 incluindo aspectos de custo-efectividade da terapia. (76,77)

> RESULTADOS CARDIOVASCULARES NO TRATAMENTO DA DM2

Ensaio Clínicos e Resultados Cardiovasculares

Os doentes com diabetes têm um risco aumentado de doenças cardiovasculares (DCVs), que resulta numa diminuição da sua qualidade de vida. (78) As DCVs incluem a ocorrência de doença isquémica cerebrovascular ou cardíaca aguda, insuficiência cardíaca e, em última análise, morte cardiovascular. Sabe-se que a melhoria do controlo glicémico reduz a taxa de complicações microvasculares. No entanto, a evidência é menos robusta nas complicações macrovasculares, e os estudos mostram resultados contraditórios. (30,79) Sabe-se que as novas classes de antidiabéticos podem ter um efeito benéfico adicional nos factores de risco cardiovascular (CV), tais como o peso e a pressão arterial. Estas novas classes, que incluem os iSGLT2, geraram a expectativa de diminuir o risco cardiovascular e os eventos em doentes com DM2. (80) A dapagliflozina tem mostrado efeitos benéficos sobre os factores de risco CV, para além dos seus efei-

tos na redução dos níveis de glicose, ⁽⁸¹⁻⁸³⁾ incluindo a melhoria das primeiras fases de “remodelling” vascular. ⁽⁸⁴⁾ Recentemente, a empagliflozina e a canagliflozina foram associadas a um menor risco de eventos cardiovasculares e hospitalizações por insuficiência cardíaca (HIC), como *endpoints* secundários ou exploratórios. A empagliflozina também reduziu o risco de mortalidade por todas as causas, quando comparada com placebo, em doentes com DM2 e doença cardiovascular estabelecida. ^(80,85) Uma hipótese mecanística para estes efeitos é que, ao reduzir o volume do fluido intersticial mais extensamente do que o volume de sangue, os iSGLT2 podem proporcionar um melhor controlo sobre a congestão sem reduzir o enchimento e a perfusão arterial. ⁽⁸⁶⁾ Para além disso, a dapagliflozina parece ter um potencial papel na atenuação da aterogénese, ⁽⁸⁷⁾ ao reduzir a secreção de quimiocinas pró-inflamatórias e melhorar a diferenciação do tecido adiposo epicárdico, conferindo um efeito protector em doentes com DCV. ^(88,89) Um estudo mostrou que a dapagliflozina, quando comparada com a sitagliptina, reduziu a presença de partículas LDL pequenas e densas, fortemente aterogénicas, e que elevou a presença de partículas HDL2-C, um marcador cardiometabólico favorável. ⁽⁹⁰⁾ No entanto, houve outro estudo no qual a dapagliflozina não mostrou efeito sobre os níveis de colesterol das HDL. ⁽⁹¹⁾ São assim necessários estudos adicionais para esclarecer esta questão. ⁽⁹²⁾ O estudo DEFENCE mostrou que a dapagliflozina adicionada à metformina melhorou a função endotelial em doentes em estadios iniciais de DM2 não controlada. ⁽⁹³⁾ Noutro estudo, em doentes com DM2 e insuficiência cardíaca concomitante, o tratamento com dapagliflozina reduziu de forma clinicamente significativa as HIC. ⁽⁹⁴⁾ Dados os seus potenciais benefícios na população com IC, vários estudos foram realizados ou estão actualmente a decorrer para avaliar a dapagliflozina em resultados cardiovasculares, ⁽⁹⁵⁾ nomeadamente o DAPA-HF (NCT03036124), no tratamento de doentes com IC crónica e fracção de ejeção reduzida, com o objetivo primário composto de morte cardiovascular ou hospitalização por IC. ⁽⁹⁶⁾

Quando a dapagliflozina é administrada em associação com bumetanida (um diurético de ansa), em indivíduos saudáveis, a sua acção parece influenciar a perda de volume inadequada, a gordura visceral, ⁽⁹⁷⁾ a hipertensão, e duas das mais comuns consequências metabólicas adversas de diuréticos de ansa: a hiperglicemia e a hiperuricemia. ⁽⁹⁸⁾ Existem diferentes hipóteses para explicar os potenciais efeitos benéficos dos iSGLT2 nos resultados cardiovasculares e renais. Uma destas hipóteses centra-se no aumento da lipólise e na produção de corpos ce-

tónicos, que parecem ser um combustível mais eficiente para as mitocôndrias do que os AGL, contribuindo assim para os benefícios cardiovasculares e renais. ⁽⁹⁹⁾

Os dados disponíveis proporcionam deste modo uma forte base científica para esperar um benefício dos iSGLT2 em doentes com DM2 e doença cardiovascular estabelecida. ⁽⁸²⁾

Estudos de Mundo Real

O programa de estudos *The Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors* (CVD-REAL) foi desenhado para estudar os efeitos dos iSGLT2 em resultados CV, nomeadamente acidente vascular cerebral, enfarte do miocárdio, HIC e mortalidade por todas as causas, num contexto de mundo real. ⁽¹⁰⁰⁾ No CVD-REAL 1, um estudo que envolveu 309.056 doentes da Europa e dos EUA, os iSGLT2 foram associados a um menor risco de HIC (HR 0,61, IC95% 0,51-0,73) e de morte por qualquer causa (HR 0,49, IC95% 0,41 -0,57) comparado com outros agentes antidiabéticos. O estudo encontrou um efeito cardiovascular semelhante em todos os iSGLT2, sugerindo um potencial efeito de classe. No entanto, apenas um número limitado de resultados foi incluído – morte por todas as causas e HIC. ⁽¹⁰⁰⁾ Existem novos dados do CVD-REAL, publicados no JACC, e que mostram uma redução do risco de eventos CV em doentes com e sem doença cardiovascular estabelecida tratados com iSGLT2. ⁽¹⁰¹⁾

No estudo CVD-REAL 2 foram incluídos mais de 400.000 doentes da Ásia-Pacífico (Coreia do Sul, Japão, Singapura, Austrália), Médio Oriente (Israel) e América do Norte (Canadá). ⁽¹⁰²⁾ Este estudo também demonstrou que o início de tratamento com um iSGLT2 foi associado com um significativo ($p < 0,001$) menor risco de eventos CV: morte (HR 0,51, IC95% 0,37-0,70), HIC (HR 0,64, IC95% 0,47-0,76), morte ou HIC (HR 0,60, IC95% 0,47-0,76), enfarte do miocárdio (HR 0,81, IC95% 0,74-0,88) e acidente vascular cerebral (HR 0,68, IC95% 0,55-0,84). ⁽¹⁰²⁾ O benefício na redução destes eventos foi demonstrado para doentes com e sem doença cardiovascular estabelecida tratados com iSGLT2. ⁽¹⁰³⁾ Assim, estes resultados sugerem que os benefícios CV dos iSGLT2i podem reduzir o risco CV numa população mais alargada de doentes com DM2, e não apenas nos doentes que têm DCV estabelecida.

Uma sub-análise do CVD-REAL 1, realizada em 40.908 doentes Nórdicos com DM2, incluiu 10.227 novos utilizadores de dapagliflozina e 30.681 novos utilizadores de um inibidor da DPP-4. A dapagliflozina foi associada a

um menor risco de eventos CV, comparada com inibidores da DPP-4: eventos cardiovasculares adversos principais (MACE) (HR 0,79, IC95% 0,67-0,94), HIC (HR 0,62, IC95% 0,50-0,77) e mortalidade por todas as causas (HR 0,50, IC95% 0,49-0,72), $p < 0,001$ para todas as comparações. ⁽¹⁰⁴⁾ Além disso, uma comparação de iSGLT2 (n=22.830) com outros antidiabéticos (n=68.490) mostrou que os iSGLT2 se associaram a uma diminuição do risco de mortalidade CV (HR 0,53, IC95% 0,40-0,71), eventos adversos principais cardiovasculares (HR 0,78, IC95% 0,69-0,87) e HIC (HR 0,53, IC95% 0,40-0,71), $p < 0,001$. ⁽¹⁰⁵⁾

Um estudo realizado em doentes com DM2 na Suécia, identificados como novos utilizadores dos mais recentes antidiabéticos, iDPP4 ou dapagliflozina, associou a utilização destes agentes a um menor risco de mortalidade por todas as causas e hipoglicemia em comparação com o tratamento com insulina. No entanto, apenas a dapagliflozina foi associada a um menor risco de DCV. ⁽¹⁰⁶⁾ Outros estudos de mundo real envolvendo a dapagliflozina na DM2 estão actualmente a decorrer, por exemplo, o DARWIN-T2D. ⁽¹⁰⁷⁾

Os resultados destes estudos de mundo real que compararam os iSGLT2 com outros agentes antidiabéticos são consistentes e complementares dos resultados de ensaios clínicos em doentes com DM2 e doença cardiovascular estabelecida já apresentados.

Estudo DECLARE-TIMI 58 – Características Iniciais

O estudo DECLARE-TIMI 58 (NCT01730534) é um ensaio clínico aleatorizado, multicêntrico, multinacional, com dupla ocultação e controlado com placebo, de fase IIIb. Este estudo foi desenhado para testar a hipótese de que a dapagliflozina não aumenta a ocorrência de MACE e poderá reduzir a incidência de eventos CV numa vasta e diversificada população de doentes com DM2 com DCV estabelecida ou com factores de risco para DCV (múltiplos factores de risco – MFR), mas sem DCV estabelecida. ⁽¹⁰⁸⁾ A hipótese subjacente a este ensaio é que a melhoria dos resultados CV ocorre não só em doentes com DCV estabelecida, mas também em doentes com risco de DCV, e pode ser obtida através da melhoria de várias características metabólicas e hemodinâmicas, incluindo a glicose, a pressão arterial, o peso, a pressão intra-glomerular, o metabolismo dos corpos cetónicos, entre outros. ⁽¹⁰⁸⁾

O principal objectivo de segurança é estabelecer que a dapagliflozina, quando adicionada à terapia já instituída, é não-inferior ao placebo. Em 2008, a FDA publicou uma orientação para a indústria farmacêutica quanto ao

estabelecimento da segurança CV dos novos antiadiabéticos. ⁽¹⁰⁹⁾ Assim, a segurança será primeiro avaliada utilizando uma análise de não-inferioridade MACE – morte por evento CV, enfarte do miocárdio não fatal, ou acidente vascular cerebral isquémico não fatal – com um limite superior bilateral de 95% para o intervalo de confiança (IC) para o hazard *ratio* $< 1,3$ da dapagliflozina comparada com placebo. ⁽¹⁰⁸⁾ Para além do tradicional 3-P MACE (morte por evento CV, EM ou AVC), e com base nos resultados do ensaio EMPA-REG OUTCOME com empagliflozina ⁽⁸⁵⁾ e o programa CANVAS com canagliflozina, ⁽⁸⁰⁾ o resultado composto de morte por evento CV ou hospitalização por insuficiência cardíaca crónica (ICC) foi elevado para um *endpoint* de eficácia co-primário. ⁽¹⁰⁸⁾

Os parâmetros de segurança que serão recolhidos ao longo do estudo incluem eventos hepáticos, eventos renais, fracturas, neoplasias (especialmente cancro da bexiga), reacções de hipersensibilidade, infecções genitais e urinárias, depleção de volume e eventos hipoglicémicos graves. Estes eventos constituem o grupo de eventos de interesse especial. Os eventos adversos graves também serão registados. As amputações e a cetoacidose diabética (CAD) serão registadas em cada visita e os dados recolhidos em formulários específicos. ⁽¹⁰⁸⁾ Este estudo também proporcionará informações importantes sobre os principais problemas de segurança, tais como as amputações e o cancro da bexiga. ⁽¹⁰⁸⁾

Os resultados co-primários de eficácia são a redução do MACE e o resultado composto de morte por evento CV ou hospitalização por ICC. Os resultados secundários incluem um resultado renal composto – diminuição da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) confirmada e sustentada de $\geq 40\%$ para uma TFGe $< 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ e/ou doença renal terminal (≥ 90 dias de diálise ou transplante renal, ou TFGe $< 15\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ confirmada e sustentada) e/ou morte por causas CV ou renais, e mortalidade por todas as causas. ⁽¹⁰⁸⁾ As características das 2 categorias de doentes com DM2 recrutados para este estudo estão resumidas no Quadro I.

Os doentes de ambos os grupos podem ter outras DCV não-isquémicas, incluindo IC e/ou distúrbios do ritmo cardíaco. Os doentes foram aleatorizados numa proporção 1:1 para dapagliflozina 10mg/dia ou placebo. Os principais critérios de exclusão foram eventos CV ou cerebrovasculares agudos nas 8 semanas antes da aleatorização, história de cancro da bexiga ou infecções recorrentes do tracto urinário, história de qualquer neoplasia maligna nos últimos 5 anos, utilização de um iSGLT2, pioglitazona ou rosiglitazona. ⁽¹⁰⁸⁾

O ensaio DECLARE-TIMI 58 está a ser realizado em 33

Quadro I - Características dos doentes com DM2 aleatorizados no ensaio DECLARE-TIMI 58.

Doentes com DCV estabelecida (Grupo DCV)	Doentes com fatores de risco para DCV (MFR)
<ul style="list-style-type: none"> ✓ ≥ 40 anos de idade ✓ DCV estabelecida: <ul style="list-style-type: none"> • Doença isquémica cardíaca • Doença arterial periférica • Doença cerebrovascular 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Homens com idade ≥ 55 anos ✓ Mulheres com idade ≥ 60 anos ✓ Com pelo menos um dos seguintes factores de risco: <ul style="list-style-type: none"> • Dislipidémia • Hipertensão arterial • Fumadores activos

países e 882 centros, e é liderado por cardiologistas, endocrinologistas, médicos de cuidados primários e nefrologistas. Após a triagem de 25.836 doentes, 17.190 doentes foram aleatorizados. Uma vez que 30 doentes foram excluídos por variadas razões, serão avaliados na análise primária 17.160 doentes. O rápido recrutamento para o ensaio minimiza o risco de uma coorte dependente do tempo devido a mudanças nas terapêuticas de fundo que ocorrem nos ensaios em que o período de recrutamento demora vários anos.⁽¹¹⁰⁾ Tal apenas foi possível devido ao elevado número de países e centros participantes. O Quadro II, adaptado de⁽¹¹¹⁾, sumariza as principais características iniciais dos doentes incluídos no DECLARE-TIMI 58. O Quadro III mostra os diferentes tipos de patologias cardiovasculares no grupo com DCV. O grande grupo de doentes com DCV estabelecida ou com risco de DCV reforça os resultados do ensaio DECLARE-TIMI 58. Os potenciais benefícios e segurança da dapagliflozina serão discutidos neste estudo. Além disso, este estudo permitirá aumentar o conhecimento sobre a dapagliflozina no que diz respeito à sua segurança CV e renal, orientando a futura tomada de decisão terapêutica em doentes com DM2 e potencialmente contribuir para mudar as orientações de tratamento da diabetes.

> CONCLUSÕES

Os inibidores da SGLT2 (iSGLT2), como a dapagliflozina, demonstraram ser seguros e eficazes como agentes antidiabéticos. Além disso, em estudos em doentes com DM2 e insuficiência cardíaca concomitante, a dapagliflozina produziu reduções clinicamente relevantes nas HIC. De notar que vários estudos têm mostrado que os benefícios CV dos iSGLT2 podem reduzir o risco CV numa população mais alargada de doentes com DM2, e não apenas nos doentes que têm IC estabelecida.

No entanto, e tendo em conta os seus potenciais benefícios na população com IC, vários estudos estão actualmente em curso para avaliar a dapagliflozina nesta população específica, nomeadamente o DAPA-HF (NCT03036124), no tratamento de doentes com IC crónica. Estes resultados permitirão aumentar o conhecimento sobre a segurança CV e renal da dapagliflozina, orientando a futura tomada de decisão terapêutica em doentes com DM2 e potencialmente contribuir para modificar as orientações de tratamento da diabetes. <

Conflito de interesses:

Os autores não têm qualquer conflito de interesse no que diz respeito a este artigo.

Patrocínio:

A publicação deste manuscrito foi suportada financeiramente pela AstraZeneca. A AstraZeneca não influenciou o conteúdo da publicação.

BIBLIOGRAFIA

1. Polonsky KS. The Past 200 Years in Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2012; 367: 1332-40.
2. Brunton S. Pathophysiology of Type 2 Diabetes: The Evolution of Our Understanding. *J Fam Pract*. 2016; 65:pii: supp_az_0416.
3. DeFronzo RA. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*. 1988; 37: 667-87.
4. Herder C, Roden M. Genetics of type 2 diabetes: pathophysiologic and clinical relevance. *Eur J Clin Invest*. 2011; 41: 679-92.
5. Stancakova A, Laakso M. Genetics of Type 2 Diabetes. *Endocr Dev*. 2016; 31: 203-20.
6. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present and future. *Lancet*. 2014; 383: 1068-83.
7. Röder PV, Wu B, Liu Y, Han W. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Experimental & Molecular Medicine*. 2016; 48: e219.
8. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 2009; 58: 773-95.
9. DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14: 5-14.
10. Tabak AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimaki M, Witte DR. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet*. 2009; 373: 2215-21.
11. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595-607.

Quadro II - Características iniciais dos doentes da população total, e das subpopulações com DCV e MFR. Adaptado da referência 111.

	Total (N= 17.160)	DCV (N = 6.971)	MFR (N = 10.198)
Homens, n (%)	10.738 (62,6)	5.023 (72,1)	5.715 (56,1)
Idade, anos Média (DP)	63,8 (6,8)	62,5 (8,1)	64,7 (5,6)
IMC, kg/m² Média (DP)	32,1 (6,0)	32,1 (6,0)	32,0 (6,0)
Etnia, n (%)			
Caucasianos	13.670 (79,6)	5.583 (80,1)	8.076 (79,2)
Negros	600 (3,5)	209 (3,0)	397 (3,9)
Asiáticos	2.299 (13,4)	943 (13,4)	1.366 (13,4)
Outros	600 (3,5)	243 (3,5)	356 (3,5)
Região, n (%)			
América do Norte	5.474 (31,9)	2.349 (33,7)	3.120 (30,6)
América Latina	1.870 (10,9)	494 (7,1)	1.386 (13,6)
Ásia/Pacífico	2.179 (12,7)	885 (12,7)	1.305 (12,8)
Europa	7.636 (44,5)	3.248 (46,6)	4385 (43)
Hispanico ou Latino	2.574 (15,0)	745 (10,7)	1.825 (17,9)
Anos desde o diagnóstico de DM2, n (%)			
≤5	3.843 (22,4)	1.671 (23,2)	2.223 (21,8)
]5-10]	4.736 (27,6)	1.826 (26,2)	2.906 (28,5)
]10-15]	3.947 (23,0)	1.526 (21,9)	2.427 (23,8)
]10-20]	2.436 (14,2)	989 (14,2)	1.437 (14,1)
>20	2.213 (12,9)	1.003 (14,4)	1.203 (11,8)
Factores de risco CV, n (%)			
Colesterol LDL > 130 mg/dL	3.174 (18,5)	1.110 (15,9)	2.064 (20,3)
Em tratamento para hipertensão arterial	15.343 (89,4)	6.116 (87,7)	9.227 (90,6)
Utilização de tabaco	2.488 (16,3)	1.031 (14,8)	1.457 (14,3)
História cardíaca, n (%)			
<i>Angina pectoris</i>	2.082 (16,3)	2.121 (30,4)	681 (6,7)
Insuficiência Cardíaca	1.689 (9,9)	1.133 (16,3)	565 (5,5)
Fibrilhação Atrial/ <i>flutter</i>	1.110 (6,5)	599 (8,6)	511 (5,0)
História de complicação microvascular reportada pelo investigador, n (%)			
Retinopatia	2.131 (12,4)	922 (13,2)	1.209 (11,9)
Tratamento laser da retina	587 (3,4)	279 (4,0)	308 (3,0)
Nefropatia	1.393 (8,1)	620 (8,9)	773 (7,6)
TFGe, mL/min/1,73m ² , Média (DP)	86,1 (21,8)	84,9 (22,3)	87,0 (21,4)
RAC urinária, n (%)			
< 30 mg/g	11.652 (67,9)	4.452 (63,9)	7.200 (70,7)
]30-300] mg/g	4.023 (23,4)	1.784 (25,6)	2.239 (22,0)
>300 mg/g	1.169 (6,8)	576 (8,3)	593 (5,8)

Tratamento			
Antidiabéticos, n (%)			
Metformina	13.470 (78,5)	5.200 (74,6)	8.280 (81,2)
Insulina	6.795 (39,6)	3.081 (44,2)	3.712 (36,4)
Sulfonilureia	7.052 (41,1)	2.648 (38,0)	4.405 (43,2)
Inibidor da DPP-4	2.745 (16,0)	1.073 (15,4)	1.672 (16,4)
AR-GLP1	720 (4,2)	285 (4,1)	438 (4,3)
Terapêutica antihipertensora, n (%)			
IECA/ARA	13.230 (77,1)	5.416 (77,7)	7.821 (76,7)
Beta-bloqueantes	7.927 (46,2)	4.642 (66,6)	3.293 (32,3)
Diuréticos	6.589 (38,4)	2.725 (39,1)	3.895 (38,2)
Bloqueadores dos canais de cálcio	5.662 (33,0)	2.237 (32,1)	3.436 (33,7)
Antagonistas dos receptores mineralocorticóides	720 (4,2)	467 (6,7)	244 (2,4)
Outros	995 (5,8)	383 (5,5)	611 (6,0)
Anti-plaquetários/anticoagulantes, %			
Ácido acetilsalicílico	8.940 (52,1)	4.956 (71,1)	3.987 (39,1)
Clopidogrel	1.870 (10,9)	1.721 (24,7)	152 (1,5)
Antagonistas da vitamina K	772 (4,5)	425 (6,1)	356 (3,5)
Terapêutica antilipídica, %			
Estatinas	12.235 (71,3)	5.730 (82,2)	6.496 (63,7)
Fibratos	1.424 (8,3)	578 (8,3)	846 (8,3)
Ezetimibe	789 (4,6)	480 (6,9)	316 (3,1)
Outros	1.269 (7,4)	620 (8,9)	642 (6,3)

Abreviaturas: IMC, índice de massa corporal; RAC, razão albumina/creatinina; TRFe, taxa de filtração glomerular estimada; IECA, inibidores da enzima conversora de angiotensina; ARA, Antagonistas do receptor da angiotensina II; DPP-4, dipeptidil peptidase-4; AR-GLP1, agonistas dos receptores do *glucagon-like peptide-1*.

- Bays HE, Bazata DD, Fox KM, Grandy S, Gavin JR, 3rd., Group SS. Perceived body image in men and women with type 2 diabetes mellitus: correlation of body mass index with the figure rating scale. *Nutr J.* 2009; 8: 57.
- Mitrakou A, Kelley D, Veneman T, Jenssen T, Pangburn T, Reilly J et al. Contribution of abnormal muscle and liver glucose metabolism to postprandial hyperglycemia in NIDDM. *Diabetes.* 1990; 39: 1381-90.
- Bays H. From victim to ally: the kidney as an emerging target for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25: 671-81.
- Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation.* 2016; 134: 752-72.
- Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, Eldor R, Fiorentino TV, Tripathy D et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest.* 2014; 124: 509-14.
- Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, Wright EM. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int.* 2009; 75: 1272-7.
- Vallon V, Platt KA, Cunard R, Schroth J, Whaley J, Thomson SC et al. SGLT2 mediates glucose reabsorption in the early proximal tubule. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22: 104-12.
- Mogensen CE. Maximum tubular reabsorption capacity for glucose and renal hemodynamics during rapid hypertonic glucose infusion in normal and diabetic subjects. *Scand J Clin Lab Invest.* 1971; 28: 101-9.
- Cnop M, Landchild MJ, Vidal J, Havel PJ, Knowles NG, Carr DR,

Quadro III - Estratificação da doença cardiovascular no subgrupo com DCV.

	N	% da população total	% do subgrupo DCV
Enfarte do miocárdio	3.580	20,9	51,4
Intervenção Coronária Percutânea	3.655	21,3	52,4
Bypass da artéria coronária	1.678	9,8	24,1
Estenose coronária > 50% em pelo menos 2 artérias, por ICP	2.119	12,3	30,4
Acidente vascular cerebral isquémico	1.107	6,5	15,9
Stent carotídeo	120	0,7	1,7
Endarterectomia carotídea	136	0,8	2,0
Doença arterial periférica obstrutiva	1.025	6,0	14,7
Stent arterial periférico	271	1,6	3,9
Revascularização cirúrgica periférica	215	1,3	3,1
Amputação não-traumática de extremidade inferior	105	0,6	1,5
Sintomas actuais de claudicação intermitente	933	5,4	13,4

Abreviaturas: EM, enfarte do miocárdio; ICP, intervenção coronária percutânea; BAC, *bypass* da artéria coronária.

et al. The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations : distinct metabolic effects of two fat compartments. *Diabetes*. 2002; 51: 1005-15.

21. Scheen AJ. Pathophysiology of type 2 diabetes. *Acta Clin Belg*. 2003; 58: 335-41.

22. Bjorntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care*. 1991; 14: 1132-43.

23. Del Prato S. Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of Type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies. *Diabetic Medicine*. 2009; 26: 1185-92.

24. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26: 2929-40.

25. Padberg I, Peter E, Gonzalez-Maldonado S, Witt H, Mueller M, Weis T, et al. A new metabolomic signature in type-2 diabetes mellitus and its pathophysiology. *PLoS One*. 2014; 9: e85082.

26. IDF Diabetes Atlas tE. International Diabetes Federation. 2015.

27. Khunti K, Ceriello A, Cos X, De Block C. Achievement of guideline targets for blood pressure, lipid, and glycaemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018; 137: 137-48.

28. Idris I, Donnelly R. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: an emerging new class of oral antidiabetic drug. *Diabetes Obes Metab*. 2009; 11: 79-88.

29. Jabbour SA. The Importance of Reducing Hyperglycemia While Preserving Insulin Secretion-The Rationale for Sodium-coupled Glucose Co-transporter 2 Inhibition in Diabetes. *US Endocrinology*. 2009; 5: 75.

30. Han S, Hagan DL, Taylor JR, Xin L, Meng W, Biller SA, et al. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, improves glucose homeostasis in normal and diabetic rats. *Diabetes*. 2008; 57: 1723-9.

31. Meng W, Ellsworth BA, Nirschl AA, McCann PJ, Patel M, Girotra RN et al. Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem*. 2008; 51: 1145-9.

32. Washburn WN. Development of the Renal Glucose Reabsorption Inhibitors: A New Mechanism for the Pharmacotherapy of Diabetes Mellitus Type 2. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2009; 52: 1785-94.

33. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA, Norton L. Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibition—A Novel Strategy for Glucose Control in Type 2 Diabetes. *US Endocrinology*. 2010; 6: 42.

34. Calado J. Dapagliflozin, an oral sodium glucose cotransporter type 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *IDrugs*. 2009; 12: 785-98.

35. Komoroski B, Vachharajani N, Boulton D, Kornhauser D, Geraldes M, Li L, et al. Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2009; 85: 520-6.

36. Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, Li L, Kornhauser D, Pfister M. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther*. 2009; 85: 513-9.

37. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-gluco-

- se cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32: 650-7.
38. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin Monotherapy in Type 2 Diabetic Patients With Inadequate Glycemic Control by Diet and Exercise. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. 2010; 33: 2217-24.
 39. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, List JF. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *International Journal of Clinical Practice*. 2012; 66: 446-56.
 40. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010; 375: 2223-33.
 41. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Duran-Garcia S, Rohwedder K, Elze M, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care*. 2011; 34: 2015-22.
 42. Strojek K, Yoon KH, Hruba V, Elze M, Langkilde AM, Parikh S. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13: 928-38.
 43. Mathieu C, Ranetti AE, Li D, Ekholm E, Cook W, Hirshberg B, et al. Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial of Triple Therapy With Dapagliflozin Add-on to Saxagliptin Plus Metformin in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38: 2009-17.
 44. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care*. 2012; 35: 1473-8.
 45. Wilding JPH, Norwood P, T'joen C, Bastien A, List JF, Fiedorek FT. A Study of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Receiving High Doses of Insulin Plus Insulin Sensitizers. Applicability of a novel insulin-independent treatment. 2009; 32:1656-62.
 46. Wilding JH, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: A randomized trial. *Annals of Internal Medicine*. 2012; 156: 405-15.
 47. Yang W, Ma J, Li Y, Li Y, Zhou Z, Kim JH, et al. Dapagliflozin as add-on therapy in Asian patients with type 2 diabetes inadequately controlled on insulin with or without oral antihyperglycemic drugs: A randomized controlled trial. *J Diabetes*. 2017: [Epub ahead of print].
 48. Kostev K, Pscherer S, Rist R, Busch S, Scheerer MF. Changes in Glycemic Control and Body Weight After Initiation of Dapagliflozin or Basal Insulin Supported Oral Therapy in Type 2 Diabetes: A Primary Care Database Study. *J Diabetes Sci Technol*. 2017; 11: 590-6.
 49. Araki E, Onishi Y, Asano M, Kim H, Yajima T. Efficacy and safety of dapagliflozin over 1 year as add-on to insulin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes: the DAISY (Dapagliflozin Added to patients under InSulin therapy) trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017; 19: 562-70.
 50. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, Iqbal N, Mansfield TA, List JF. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Med*. 2013; 11: 43.
 51. Del Prato S, Nauck M, Duran-Garcia S, Maffei L, Rohwedder K, Theuerkauf A et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab*. 2015; 17: 581-90.
 52. Jabbour S. Durability of response to dapagliflozin: a review of long-term efficacy and safety. *Curr Med Res Opin*. 2017; 33: 1685-96.
 53. Zhang L, Feng Y, List J, Kasichayanula S, Pfister M. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight. *Diabetes Obes Metab*. 2010; 12: 510-6.
 54. Cai X, Yang W, Gao X, Chen Y, Zhou L, Zhang S, et al. The Association Between the Dosage of SGLT2 Inhibitor and Weight Reduction in Type 2 Diabetes Patients: A Meta-Analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2018; 26: 70-80.
 55. Brown RE, Gupta N, Aronson R. Effect of Dapagliflozin on Glycemic Control, Weight, and Blood Pressure in Patients with Type 2 Diabetes Attending a Specialist Endocrinology Practice in Canada: A Retrospective Cohort Analysis. *Diabetes Technol Ther*. 2017; 19: 685-91.
 56. Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjostrom CD, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16: 159-69.
 57. Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycaemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 1020-31.
 58. Bloch MJ. Blood pressure effects of SGLT2 inhibitors make them an attractive option in diabetic patients with hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2016; 10: 186-7.
 59. Sjostrom CD, Johansson P, Ptaszynska A, List J, Johnsson E. Dapagliflozin lowers blood pressure in hypertensive and non-hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2015; 12: 352-8.

60. Weber MA, Mansfield TA, Alessi F, Iqbal N, Parikh S, Ptaszynska A. Effects of dapagliflozin on blood pressure in hypertensive diabetic patients on renin-angiotensin system blockade. *Blood Pressure*. 2016; 25: 93-103.
61. Karg MV, Bosch A, Kannenkeril D, Striepe K, Ott C, Schneider MP et al. SGLT-2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: a randomised controlled trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17: 5.
62. Tahrani AA, Barnett AH. Dapagliflozin: a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor in development for type 2 diabetes. *Diabetes Ther*. 2010; 1: 45-56.
63. Avogaro A, Delgado E, Lingvay I. When metformin is not enough: Pros and cons of SGLT2 and DPP-4 inhibitors as a second line therapy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018; 34: e2981.
64. Yang W, Ji L, Zhou Z, Cain VA, Johnsson KM, Sjoström CD. Efficacy and safety of dapagliflozin in Asian patients: A pooled analysis. *J Diabetes*. 2017; 9: 787-99.
65. Wilding J, Bailey C, Rigney U, Blak B, Kok M, Emmas C. Dapagliflozin therapy for type 2 diabetes in primary care: Changes in HbA1c, weight and blood pressure over 2 years follow-up. *Prim Care Diabetes*. 2017; 11: 437-44.
66. Ahn CH, Oh TJ, Kwak SH, Cho YM. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition improves incretin sensitivity of pancreatic beta-cells in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20: 370-7.
67. Dekkers CCJ, Wheeler DC, Sjoström CD, Stefansson BV, Cain V, Heerspink HJL. Effects of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and Stages 3b-4 chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2018: [Epub ahead of print].
68. Petrykiv S, Sjoström CD, Greasley PJ, Xu J, Persson F, Heerspink HJL. Differential Effects of Dapagliflozin on Cardiovascular Risk Factors at Varying Degrees of Renal Function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12: 751-9.
69. Seufert J, Scheen A, Bailey C, Karup C, Langkilde AM. Safety Update on Dapagliflozin (DAPA) Across the Phase 2b/3 Clinical Trial Program. 77th American Diabetes Association Scientific Sessions. 2017; June 9-13.
70. Sosale B, Sosale A, Bhattacharyya A. Clinical Effectiveness and Impact on Insulin Therapy Cost After Addition of Dapagliflozin to Patients with Uncontrolled Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*. 2016; 7: 765-76.
71. Rudofsky G, Haenni T, Xu J, Johnsson E. Frequency of Genital Infections According to Body Mass Index in Dapagliflozin-treated Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes Reports*. 2017; 04: e1-e4.
72. Toulis KA, Bilezikian JP, Thomas GN, Hanif W, Kotsa K, Thayakaran R, et al. Initiation of dapagliflozin and treatment-emergent fractures. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20: 1070-4.
73. Jabbour S, Seufert J, Scheen A, Bailey CJ, Karup C, Langkilde AM. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: A pooled analysis of safety data from phase IIb/III clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20: 620-8.
74. Petrie JR. SGLT2 inhibitors in type 1 diabetes: knocked down, but up again? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5: 841-3.
75. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, Hansen L, Griffen SC, Tschöpe D, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-1): 24 week results from a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5: 864-76.
76. McEwan P, Bennett H, Bolin K, Evans M, Bergenheim K. Assessing the economic value of maintained improvements in Type 1 diabetes management, in terms of HbA1c, weight and hypoglycaemic event incidence. *Diabet Med*. 2018; 35: 557-66.
77. Henry RR, Dandona P, Pettus J, Mudaliar S, Xu J, Hansen L. Dapagliflozin in patients with type 1 diabetes: A post hoc analysis of the effect of insulin dose adjustments on 24-hour continuously monitored mean glucose and fasting beta-hydroxybutyrate levels in a phase IIa pilot study. *Diabetes Obes Metab*. 2017; 19: 814-21.
78. Pena-Longobardo LM, Rodriguez-Sanchez B, Mata-Cases M, Rodriguez-Manas L, Capel M, Oliva-Moreno J. Is quality of life different between diabetic and non-diabetic people? The importance of cardiovascular risks. *PLoS One*. 2017; 12: e0189505.
79. Pandey A, Chawla S, Guchhait P. Type-2 diabetes: Current understanding and future perspectives. *IUBMB Life*. 2015; 67: 506-13.
80. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377: 644-57.
81. Sun Y-n, Zhou Y, Chen X, Che W-s, Leung S-w. The efficacy of dapagliflozin combined with hypoglycemic drugs in treating type 2 diabetes: protocol for meta-analysis of randomized controlled trials. *Systematic Reviews*. 2013; 2: 103.
82. Wu JHY, Foote C, Blomster J, Toyama T, Perkovic V, Sundström J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2016; 4: 411-9.
83. Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, Gause-Nilsson I. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2016; 15: 37
84. Ott C, Jumar A, Striepe K, Friedrich S, Karg MV, Bramlage P, et al. A randomised study of the impact of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation. *Cardiovasc Diabetol*. 2017; 16: 26.
85. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2117-28.
86. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JVV, Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitaliza-

- tion? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20: 479-87.
87. Gaspari T, Spizzo I, Liu H, Hu Y, Simpson RW, Widdop RE et al. Dapagliflozin attenuates human vascular endothelial cell activation and induces vasorelaxation: A potential mechanism for inhibition of atherogenesis. *Diab Vasc Dis Res.* 2018; 15: 64-73.
 88. Diaz-Rodriguez E, Agra RM, Fernandez AL, Adrio B, Garcia-Caballero T, Gonzalez-Juanatey JR et al. Effects of dapagliflozin on human epicardial adipose tissue: modulation of insulin resistance, inflammatory chemokine production, and differentiation ability. *Cardiovasc Res.* 2018; 114: 336-46.
 89. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, Kishi S, Fuse K, Fujita S et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol.* 2018; 17: 6.
 90. Hayashi T, Fukui T, Nakanishi N, Yamamoto S, Tomoyasu M, Osamura A et al. Dapagliflozin decreases small dense low-density lipoprotein-cholesterol and increases high-density lipoprotein 2-cholesterol in patients with type 2 diabetes: comparison with sitagliptin. *Cardiovasc Diabetol.* 2017; 16: 8.
 91. Fadini GP, Bonora BM, Zatti G, Vitturi N, Iori E, Marescotti MC, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on HDL cholesterol, particle size, and cholesterol efflux capacity in patients with type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2017; 16: 42.
 92. Bays HE, Sartipy P, Xu J, Sjostrom CD, Underberg JA. Dapagliflozin in patients with type II diabetes mellitus, with and without elevated triglyceride and reduced high-density lipoprotein cholesterol levels. *J Clin Lipidol.* 2017; 11: 450-8.e1.
 93. Shigiyama F, Kumashiro N, Miyagi M, Ikehara K, Kanda E, Uchino H, et al. Effectiveness of dapagliflozin on vascular endothelial function and glycemic control in patients with early-stage type 2 diabetes mellitus: DEFENCE study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017; 16: 84.
 94. Kosiborod M, Gause-Nilsson I, Xu J, Sonesson C, Johnsson E. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and concomitant heart failure. *J Diabetes Complications.* 2017; 31: 1215-21.
 95. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. *Circulation.* 2017; 136: 1643-58.
 96. Vijayakumar S, Vaduganathan M, Butler J. Glucose-Lowering Therapies and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Mechanistic Links, Clinical Data, and Future Directions. *Circulation.* 2018; 137: 1060-73.
 97. Fioretto P, Avogaro A. Dapagliflozin: potential beneficial effects in the prevention and treatment of renal and cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother.* 2017; 18: 517-27.
 98. Wilcox CS, Shen W, Boulton DW, Leslie BR, Griffen SC. Interaction Between the Sodium-Glucose-Linked Transporter 2 Inhibitor Dapagliflozin and the Loop Diuretic Bumetanide in Normal Human Subjects. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7:pii: e007046.
 99. Esterline RL, Vaag A, Oscarsson J, Vora J. Mechanisms in Endocrinology: SGLT2 inhibitors: clinical benefits by restoration of normal diurnal metabolism? *Eur J Endocrinol.* 2018; 178: R113-R25.
 100. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation.* 2017; 136: 249-59.
 101. Cavender MA, Norhammar A, Birkeland KI, Jorgensen ME, Wilding JP, Khunti K, et al. SGLT-2 Inhibitors and Cardiovascular Risk: An Analysis of CVD-REAL. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71: 2497-506.
 102. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, Kim DJ, Karasik A, Shaw J et al. Lower Cardiovascular Risk Associated with SGLT-2i in >400,000 Patients: The CVD-REAL 2 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2018; in press: [Epub ahead of print].
 103. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, Kim DJ, Karasik A, Shaw J, et al. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs. The CVD-REAL 2 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71: In press.
 104. Persson F, Nystrom T, Jorgensen ME, Carstensen B, Gulseth HL, Thuresson M, et al. Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes (CVD-REAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy: A multinational observational study. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20: 344-51.
 105. Birkeland KI, Jorgensen ME, Carstensen B, Persson F, Gulseth HL, Thuresson M, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5: 709-17.
 106. Nystrom T, Bodegard J, Nathanson D, Thuresson M, Norhammar A, Eriksson JW. Novel oral glucose-lowering drugs are associated with lower risk of all-cause mortality, cardiovascular events and severe hypoglycaemia compared with insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19: 831-41.
 107. Fadini GP, Zatti G, Consoli A, Bonora E, Sesti G, Avogaro A. Rationale and design of the DARWIN-T2D (Dapagliflozin Real World evldeNce in Type 2 Diabetes): A multicenter retrospective nationwide Italian study and crowdsourcing opportunity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017; 27: 1089-97.
 108. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. The Design and Rationale for the Dapagliflozin Effect

- on Cardiovascular Events (DECLARE) – TIMI 58 Trial. American Heart Journal. 2018; submitted.
109. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071627.pdf>. Last Accessed April 4, 2018. 2008.
110. Fletcher B, Gheorghe A, Moore D, Wilson S, Damery S. Improving the recruitment activity of clinicians in randomised controlled trials: a systematic review. *BMJ Open*. 2012; 2: e000496.
111. Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP, Cahn A, Kato ET, Silverman MG et al. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20: 1102-10.