

Resultados do Estudo DECLARE-TIMI 58: Um Ponto de Viragem no Tratamento da Diabetes Mellitus Tipo 2

DECLARE-TIMI 58 Study Results: A Turning Point in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus

C. Gavina^{1,2}, S. Heitor³, M.P. Monteiro⁴

1 - Serviço de Cardiologia, Hospital Pedro Hispano, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Portugal.

2 - Departamento de Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal.

3 - Serviço de Medicina III, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, E.P.E., Amadora, Portugal.

4 - Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica (UMIB), Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Porto, Portugal.

Resumo

Introdução: Os doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) têm maior risco de doença cardiovascular (CV) do que a população geral. A dapagliflozina é um inibidor do co-transportador de sódio-glucose 2 (iSGLT2), bem tolerado, que diminui a glicemia, pressão arterial e peso corporal. O ensaio DECLARE-TIMI 58 foi desenhado para avaliar a segurança CV e os potenciais benefícios da dapagliflozina em doentes com DM2 e múltiplos fatores de risco (MFR) ou doença cardiovascular (DCV) estabelecida.

Objetivos: Este artigo é uma revisão da dapagliflozina focada no ensaio DECLARE-TIMI 58 e nas suas recentes sub-análises.

Material e Métodos: Foi realizada uma pesquisa na *Medline* focada na dapagliflozina e no ensaio DECLARE-TIMI 58 e suas sub-análises.

Resultados: A terapêutica com dapagliflozina reduz a glicemia, os níveis de HbA1c, o peso, a pressão arterial e a uricemia, apresentando um bom perfil de segurança. Para além disso, e tal como mostrado no ensaio DECLARE-TIMI 58, a dapagliflozina resulta globalmente em menores taxas de morte CV ou hospitalização por insuficiência cardíaca (IC), e este benefício é independente da existência de IC com fração de ejeção reduzida ou enfarte do miocárdio prévio. A dapagliflozina também reduz a progressão da doença renal na DM2 com ou sem doença renal crónica prévia.

Conclusão: Para além do controlo glicémico e segurança, a dapagliflozina tem efeitos favoráveis nos factores de risco CV, na prevenção de eventos CV, incluindo IC, e na progressão da doença renal num vasto espectro de doentes com DM2.

Palavras-chave: diabetes *mellitus* tipo 2; dapagliflozina; inibidor do co-transportador de sódio-glucose 2; doença cardiovascular; insuficiência cardíaca; função renal; iSGLT2; MACE.

Abstract

Introduction: Patients with type 2 diabetes *mellitus* (T2DM) have a higher risk of cardiovascular (CV) disease than the general population. Dapagliflozin is a well-tolerated sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor (SGLT2i) that decreases blood glucose, blood pressure and body weight. DECLARE-TIMI 58 trial was designed to evaluate CV safety and potential benefit of dapagliflozin in patients with T2DM and established CV disease (CVD) or multiple risk factors (MRF).

Aims: This paper reviews dapagliflozin focusing on the DECLARE-TIMI 58 trial and recent sub-analyses.

CORRESPONDÊNCIA

Mariana P. Monteiro
Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica (UMIB)
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS)
Universidade do Porto
Rua Jorge Viterbo Ferreira, 228
4050-313 Porto
Portugal
Telef./Phone: +351 220 428 103
Email: mpmonteiro@icbas.up.pt

> INTRODUÇÃO

A diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é uma doença complexa e multissistémica associada a múltiplas co-morbilidades. ⁽¹⁾ É um dos mais importantes desafios globais de saúde deste século uma vez que afeta mais de 415 milhões de adultos em todo o mundo. ⁽²⁾ O *IDF Diabetes Atlas* estima que 10,4% da população mundial vai ter diabetes em 2040, o que corresponde a aproximadamente 642 milhões de pessoas. ⁽³⁾ A identificação preco-

Material and Methods: A Medline search focusing on dapagliflozin and the DECLARE-TIMI 58 trial and its sub-analyses was performed.

Results: Dapagliflozin lowers blood glucose, HbA1c levels, weight, blood pressure, and serum uric acid concentration, while showing a good safety profile. Moreover, and as shown in the DECLARE-TIMI 58 trial, dapagliflozin results in overall lower rates of CV death or hospitalization for heart failure (HF), and this benefit is extended to patients with HF with reduced ejection fraction and prior myocardial infarction. Dapagliflozin also reduces progression of renal disease in T2DM patients with or without renal impairment.

Conclusion: Beyond glycemic control and safety, and effect on CV risk factors, dapagliflozin has favorable effects on CV risk factors, on the prevention of CV events, including HF, and on the progression of renal disease in T2DM patients.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus; dapagliflozin; inhibitor of sodium–glucose cotransporter 2; cardiovascular disease; heart failure; renal function; SGLT2; MACE

ce de doentes com DM2 é de extrema importância para prevenir ou atrasar o desenvolvimento de complicações, uma vez que, dada a heterogeneidade da doença, é necessária uma intervenção terapêutica precoce e individualizada. ⁽⁴⁾

Uma das principais características dos doentes com DM2 é a resistência à insulina e a progressiva disfunção das células β -pancreáticas com diminuição da secreção de insulina. ⁽⁵⁾ Assim, a normalização dos perfis de glucose a par com a hemoglobina glicada (HbA1c) é um dos principais objetivos de tratamento recomendados para doentes com DM2. ^(6,7) No entanto, dado que a DM2 é uma doença progressiva, é muitas vezes necessário recorrer à utilização de associações de vários medicamentos por forma a atingir os objetivos pretendidos de glucose, considerando a presença de diferentes anomalias fisiopatológicas e diferentes mecanismos de ação dos medicamentos disponíveis. ⁽⁶⁾ Além disso, dado que o risco de DCV está aumentado em doentes com DM2, nomeadamente doença cerebrovascular ou doença cardíaca isquémica agudas, insuficiência cardíaca e morte CV, ⁽⁴⁾ os factores de risco CV e a gestão de doenças associadas também devem ser considerados na decisão dos tratamentos a utilizar para cada doente, em vez de apenas nos focarmos no controlo glicémico e na redução da HbA1c como alvos terapêuticos na DM2. ⁽⁷⁾ De facto, o Relatório de Consenso de 2018 da Associação Americana de Diabetes (ADA) e da Associação Europeia para o Estudo da Diabetes (EASD) recomendam que os principais objetivos de tratamento de doentes diabéticos sejam melhorar a qualidade de vida e reduzir as complicações da diabetes. ⁽⁸⁾

A diabetes está associada a uma elevada prevalência de disfunção ventricular esquerda sistólica e diastólica não diagnosticadas e maior incidência de sintomas de insuficiência cardíaca (IC) em relação aos doentes sem diabetes. Para além dos preditores cardíacos de IC, tais como disfunção ventricular esquerda, hipertrofia, e doença arterial coronária, várias características da diabetes apresentam associação com o desenvolvimento de IC: mau controlo glicémico, maior duração da doença, tra-

tamento com insulina e a presença de complicações microvasculares como a retinopatia ou a nefropatia. ⁽⁹⁾

Os doentes com DM2 e enfarte do miocárdio (EM) prévio são um subgrupo de risco cardiovascular muito elevado. Mesmo com o controlo glicémico adequado, o risco permanece elevado, e estes doentes beneficiam de terapias de prevenção secundária para redução de eventos adversos cardiovasculares *major* (MACE). Os doentes com EM prévio também apresentam um risco acrescido de IC e menor esperança de vida. ⁽⁴⁾

Há muito que se sabe que o rim tem um papel importante na regulação da homeostase da glucose. Tem sido reportado que a sua contribuição varia entre 5% e 20% e doentes com DM2 apresentam um risco elevado de desenvolver doença renal crónica. ⁽²⁾ A única forma de preservar a função renal evitando a nefropatia é manter os doentes diabéticos com um rigoroso controlo glicémico, próximo da normoglicemia (HbA1c perto de 6%). ⁽¹⁰⁾

Tendo em conta alguns relatos que sugeriram que algumas classes farmacológicas utilizadas para reduzir os níveis glicémicos poderiam potencialmente aumentar o risco de EM e morte CV em doentes com DM2, ⁽¹¹⁾ a FDA emitiu uma recomendação para a realização de estudos de segurança cardiovascular para novos fármacos anti-glicémicos. ⁽¹²⁾ Como consequência, outros resultados cardíacos, como a hospitalização por IC, também têm sido cada vez mais estudados nesta população de doentes. As diferentes classes farmacológicas utilizadas para reduzir os níveis de glicémia parecem ter diferentes efeitos no risco de IC. ⁽¹³⁾ As tiazolidinedionas (TZDs) aumentam o risco de IC, enquanto as sulfonilureias e a insulina apresentam resultados inconclusivos relativamente à sua associação com a IC. Recentemente, a terapia insulínica intensiva foi associada a um risco aumentado de morte e re-internamento por IC, mas não existem dados de ensaios clínicos aleatorizados. ⁽¹⁴⁾ A utilização de metformina, embora comum, foi inicialmente desencorajada dado o potencial de ocorrência de acidose láctica, mas os dados observacionais vieram suportar a sua segurança de um modo geral, incluindo em doentes com IC. ⁽¹⁵⁾

O sistema de co-transportadores de sódio-glucose (SGLT) aumenta a capacidade de reabsorção de glucose na presença de elevadas concentrações de glucose no lúmen do túbulo proximal, aumentando a expressão e cinética dos recetores SGLT2. Os SGLT2 reabsorvem 80% a 90% da glucose filtrada pelos glomérulos, ao acoplar a energia eletroquímica gerada pelo transporte ativo de sódio ao co-transporte de glucose. ⁽¹⁶⁾

Os inibidores do co-transportador de sódio-glucose 2 (iSGLT2) constituem uma classe de medicamentos que reduzem os níveis de glucose em doentes com DM2. ⁽¹⁷⁾ Os iSGLT2 limitam a reabsorção de glucose pelos túbulos renais, resultando na excreção urinária de glucose com a importante vantagem de reduzir o risco de hipoglicemia, uma vez que o potencial desta classe de reduzir a glicemia é proporcional aos níveis de glucose circulante sendo atenuado para níveis mais baixos. Assim, os iSGLT2 podem ser utilizados em associação com quaisquer outros fármacos que reduzam os níveis de glucose, incluindo com insulina. ⁽¹⁸⁾ Atualmente, existem três fármacos da classe iSGLT2 aprovados pela FDA e pela EMA para o tratamento de doentes com DM2 – canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina. ⁽¹⁹⁾ A dapagliflozina foi o primeiro da classe dos iSGLT2 a ser aprovado na Europa e tem quase 5 anos de experiência clínica em Portugal.

A maioria dos doentes com DM2 apresenta excesso de peso ou obesidade. ⁽⁴⁾ Em doentes obesos, os adipócitos são resistentes às ações lipogénicas da insulina, o que resulta num aumento da lipólise e na libertação para a circulação de elevados níveis de ácidos gordos livres (AGL). Estes, em conjunto com a acumulação de metabolitos lipídicos intermédios, contribuem para aumentar a produção de glucose, afetar a função das células β e reduzir a utilização periférica de glucose. ⁽¹⁸⁾ A disfunção progressiva das células β na DM2 também é influenciada pela disfunção do eixo das incretinas. ⁽²⁰⁾ Os doentes com DM2 têm o efeito das incretinas comprometido, parcialmente, devido à deficiência de GLP-1, uma das hormonas responsáveis por mediar esta ação fisiológica. Os agonistas da GLP-1 são outra classe farmacológica que reduz os níveis de glicemia, que provou ter benefícios CV, incluindo eficácia na redução da pressão arterial e perda de peso. ⁽¹⁸⁾

A dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) é uma enzima endógena que modula a atividade do sistema de incretinas, sendo responsável pela degradação da GLP-1. Os inibidores da DPP-4 (iDPP-4) bloqueiam a DPP-4 e evitam a degradação da GLP-1, resultando num maior efeito das incretinas que aumentam a secreção de insulina pós-prandial. ⁽²¹⁾ A evidência atual parece suportar um importante papel da DPP-4 na regulação de vários pépti-

dos relevantes para o sistema CV, com potenciais efeitos sobre o risco e a progressão da IC. Em ensaios clínicos, os iDPP-4 não demonstraram ter um efeito significativo sobre a pressão arterial ou peso. Dos três principais iDPP-4, a saxagliptina mostrou aumentar o risco de hospitalização por IC (HIC), a alogliptina foi associada a taxas mais elevadas de novas HIC, enquanto a sitagliptina teve um efeito neutro. ⁽¹⁵⁾ Em 2014, a FDA declarou que tanto a saxagliptina como a alogliptina podem aumentar o risco de IC e recomendou a suspensão destes medicamentos se os doentes desenvolverem IC. Embora não haja contra-indicações, é recomendado aos médicos considerar os riscos e benefícios de ambos os medicamentos em doentes com DM2 e elevado risco cardiovascular. ⁽¹⁸⁾

> BREVE REVISÃO DO PERFIL CLÍNICO DA DAPAGLIFLOZINA

A dapagliflozina é um membro da classe iSGLT2, desenvolvido para o tratamento da diabetes *mellitus*, tendo sido aprovado para doentes com DM2. ⁽²²⁾

Eficácia Glicémica

A dapagliflozina reduz significativamente a glicemia e os níveis de HbA1c em doentes com DM2 quando comparada com placebo. ⁽²⁾ Além disso, a redução da glicemia e da HbA1c é independente da resistência à insulina e da disfunção das células β . ⁽¹⁷⁾ Por forma a manter o controlo metabólico ao longo dos anos, as associações terapêuticas são fundamentais. A dapagliflozina tem sido utilizada após a metformina, em segunda e terceira linha de antidiabéticos orais e associada com terapias injetáveis (insulina e agonistas GLP-1R). Independentemente do tempo de duração da doença, os doentes com DM2 tiveram benefícios metabólicos com a dapagliflozina. ⁽¹⁷⁾

Efeito Sobre o Peso

Devido à glicosúria e a resultante perda calórica, há uma perda de massa gorda e, conseqüentemente, uma perda de peso média de 2 a 3 kg com tratamento com dapagliflozina, e estes resultados foram confirmados em estudos de vida real. ⁽¹⁶⁾ Os iSGLT2 são os únicos antidiabéticos orais que promovem e mantêm a perda de peso.

Efeito Sobre a Pressão Arterial

Quase 90% dos doentes diabéticos tem hipertensão. ⁽¹⁷⁾

A dapagliflozina mostrou reduzir a pressão arterial sistólica (PAS) em 2 a 3 mmHg, e reduzir o teor de sódio, ambos importantes no contexto cardiovascular. Em doentes com doença renal crónica (DRC) fases 3b-4, a dapagliflozina reduziu a pressão arterial, o peso corporal e a relação albumina/creatinina.

Efeito Sobre o Ácido Úrico

As concentrações cronicamente elevadas de ácido úrico circulante estão associadas ao aumento de risco de hipertensão arterial, DCV e DRC. A contribuição do ácido úrico para estas condições, quer como causa ou fator agravante, permanece desconhecida, mas intervenções que reduzam a produção de urato ou aumentem a excreção de urato em doentes hiperuricémicos têm consistentemente melhorado o prognóstico cardio-renal. (23) Foi demonstrado que a dapagliflozina diminui a concentração sérica de ácido úrico. Numa coorte com hiperuricemia o ácido úrico diminuiu em 13%. (20)

Segurança

As propriedades farmacológicas dos iSGLT2 sugerem que este tipo de fármaco tem um bom perfil de segurança. (17) A dapagliflozina foi bem tolerada em ensaios clínicos de fases IIb/III e a incidência de efeitos adversos (EAs) foi semelhante ao do grupo placebo/controlo. A hipoglicemia, redução de volume, infeções do trato urinário, e fraturas foram semelhantes entre os grupos. (24) O principal EA associado à dapagliflozina reportado em ensaios clínicos controlados e aleatorizados é o aumento do risco de infeções fúngicas genitais, geralmente ligeiras, facilmente tratáveis, e normalmente não recorrentes, relacionadas com o aumento de glicosúria causado pelos iSGLT2. (25) Os iSGLT2 não interferem com os mecanismos de contra-regulação da glucose pelo que a hipoglicemia não foi antecipada como um EA relevante o que foi confirmado em ensaios clínicos posteriores. (2) Quanto aos dados de segurança de ensaios clínicos de fase IIb/III, uma meta-análise de segurança demonstrou que a incidência global de EAs (60% versus 55,7%) e EAs graves (5,1% versus 5,4%) foi idêntico para a dapagliflozina e placebo. (6) Assim, os dados disponíveis proporcionam uma forte base científica para esperar um benefício dos iSGLT2 em doentes com DM2 e DCV. (20)

> O ESTUDO DECLARE-TIMI 58

O DECLARE-TIMI 58 (NCT01730534) foi um estudo aleatorizado, multicêntrico, multinacional, com dupla ocul-

tação, controlado com placebo, com uma aleatorização 1:1 em dois braços: dapagliflozina 10 mg por dia (n = 8.582) ou placebo (n = 8.578). Este estudo teve como objetivo estabelecer a segurança CV e potenciais benefícios CV da dapagliflozina numa vasta população de doentes com DCV estabelecida ou MFR mas ainda sem DCV estabelecida. (2) A hipótese testada foi a de que a dapagliflozina não aumentaria a ocorrência de MACE e verificar se reduzia a incidência de eventos CV. (17) O principal objetivo de segurança era estabelecer se, quando adicionada à terapêutica instituída, a dapagliflozina era não inferior ao placebo. (2)

Os objetivos de eficácia co-primários foram a redução de MACE (morte CV, EM não fatal e AVC não fatal) e o resultado composto de morte CV ou HIC. Os resultados secundários foram o resultado cardio-renal composto – taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) confirmada e sustentada $\geq 40\%$ para eGFR $< 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ e/ou insuficiência renal terminal (≥ 90 dias de diálise ou transplante renal, ou eGFR $< 15\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ confirmada e sustentada) e/ou morte por causas CV ou renais, e mortalidade por todas as causas. (17) Como resultados exploratórios, foram analisados a morte por doença arterial coronária (DAC) e o resultado composto de morte por DAC, EM ou morte súbita cardíaca. (4)

Os critérios de inclusão para doentes com DCV estabelecida foram idade ≥ 40 anos e doença cardíaca isquémica prévia (definida como EM prévio, revascularização coronária ou evidência de estenose significativa de artéria coronária), doença cerebrovascular (definida como AVC) ou doença arterial periférica (definida como revascularização periférica prévia, amputação de membro inferior, ou claudicação intermitente com índice tornozelo/braquial $< 0,9$).

Os critérios de inclusão para doentes com MFR foram idade ≥ 55 anos para homens ou ≥ 60 anos para mulheres e pelo menos um dos seguintes: dislipidemia, hipertensão arterial ou uso atual de tabaco. Os doentes com depuração de creatinina (estimada pela equação de Cockcroft-Gault) $< 60\text{ ml}/\text{min}$ no momento de inclusão foram excluídos. (4)

Os principais critérios de exclusão foram infeções recorrentes do trato urinário ou cancro da bexiga, eventos CV ou cerebrovasculares na fase aguda, qualquer doença maligna nos últimos 5 anos, utilização de iSGLT2, pioglitazona ou rosiglitazona. (6)

O Quadro I, adaptado da referência 17, resume as principais características basais dos doentes incluídos no DECLARE-TIMI 58. O Quadro II resume os resultados descritos abaixo do estudo DECLARE-TIMI 58 e das suas sub-análises. (2,4,22,26)

Quadro I - Características basais do estudo DECLARE-TIMI 58. População total e subgrupos com DCV e MFR. Adaptado da referência 17.

	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, média de anos (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)
HbA1c, mmol/mol média (DP)	67,0 (9,7)	68,0 (9,7)	67,0 (9,7)
Etnia, n (%)			
Caucasiana	13.670 (79,6)	5.583 (80,1)	3.120 (30,6)
Negra	600 (3,5)	209 (3,0)	1.386 (13,6)
Asiática	2.299 (13,4)	943 (13,4)	1.305 (12,8)
Outras	600 (3,5)	243 (3,5)	4.385 (43,0)
Anos desde diagnóstico de DM2, n (%)			
≤5	3.843 (22,4)	1.671 (23,2)	2.223 (21,8)
>5 to ≤10	4.736 (27,6)	1.826 (26,2)	2.906 (28,5)
>10 to ≤15	3.947 (23,0)	1.526 (21,9)	2.427 (23,8)
>10 to ≤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)
Fatores de risco cardiovascular, n (%)			
LDL-colesterol > 130 mg/dL	3.174 (18,5)	1.110 (15,9)	2.064 (20,3)
Com terapêutica para hipertensão arterial.	15.343 (89,4)	6.116 (87,7)	9.227 (90,6)
Uso do tabaco	2.488 (16,3)	1.031 (14,8)	1.457 (14,3)
História cardíaca, n (%)			
Angina pectoris	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/flutter	1.110 (6,5)	599 (8,6)	511 (5,0)
História de complicações microvasculares reportadas pelo investigador, n (%)			
Retinopatia	2.131 (12,4)	922 (13,2)	1.209 (11,9)
Tratamento retiniano com laser	587 (3,4)	279 (4,0)	308 (3,0)
Nefropatia	1.393 (8,1)	620 (8,9)	773 (7,6)
eGFR, n (%)			
<60 mL/min/1,73m ²	1.565 (9,1)	761 (10,9)	804 (7,9)
≥60 a <90 mL/min/1,73m ²	8.739 (50,9)	3.584 (51,4)	5.155 (50,6)
≥90 mL/min/1,73m ²	6.855 (39,9)	2.626 (37,7)	4.229 (41,5)
eGFR, 1,73 mL/min/m ² , média (DP)	86,1 (21,8)	84,9 (22,3)	87,0 (21,4)
Albumina/creatinina 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)

Quanto à eficácia, a dapagliflozina resultou em taxas de morte CV ou HIC significativamente inferiores ao placebo, e este benefício foi observado tanto em doentes com DCV aterosclerótica estabelecida como naqueles com apenas MFR. A maior parte deste efeito foi devido à redução de HIC, sem diferenças na morte CV. No objetivo co-primário de MACE, a dapagliflozina foi não inferior ao placebo, mas não conseguiu atingir superioridade. ⁽²⁾ Na população global do estudo, a incidência do resultado renal composto foi menor no grupo da dapagliflozina do que no grupo placebo. A ocorrência de morte por todas as causas não diferiu significativamente entre os grupos. As principais análises de subgrupos foram realizadas de acordo com o grupo de risco (DCV aterosclerótica estabelecida ou MFR), história de insuficiência cardíaca e grupos de eGFR (≥ 90, ≥ 60 e < 90 e < 60 mL/min/1,73m²). ⁽²⁾ A menor taxa de morte CV ou HIC verificada no braço da dapagliflozina (vs. braço placebo) foi consistente em vários subgrupos, mostrando consistência do efeito da dapagliflozina na prevenção de HIC. Dado que a maioria dos doentes não tinha história de IC, a prevenção de uma

(Continuação do Quadro I)

	Total (N=17.160)	DCV (N=6.971)	MFR (N=10.198)
Medicamentos anti-diabéticos, 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)
Terapia anti-hipertensora, 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)
Antagonista do RMC	720 (4,2)	467 (6,7)	244 (2,4)
Outros	995 (5,8)	383 (5,5)	611 (6,0)
Anti-plaquetas/anti-coagulantes, n (%)			
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)
Anti-dislipidémicos, n (%)			
Estatinas	12.235 (71,3)	5.730 (82,2)	6.496 (63,7)
Fibratos	1.424 (8,3)	578 (8,3)	846 (8,3)
Ezetimiba	789 (4,6)	480 (6,9)	316 (3,1)
Outros	1.269 (7,4)	620 (8,9)	642 (6,3)

iECA = inibidores da enzima conversora de angiotensina II; ARA = antagonistas do receptor de angiotensina II; IMC = índice de massa corporal; DCV = doença cardiovascular; DPP-4 = dipeptidil peptidase-4; eGFR = taxa de filtração glomerular estimada; AR-GLP1 = agonistas dos receptores do *glucagon-like peptide-1*; HbA1c = hemoglobina glicada; MFR = múltiplos fatores de risco; DP = desvio padrão; DM2 = diabetes mellitus tipo 2; RMC = receptores mineralocorticóides.

primeira hospitalização por IC é relevante. Da mesma forma, foi observado um padrão consistente de menores taxas de progressão de doença renal em doentes com e sem DCV aterosclerótica estabelecida, IC ou DRC inicial. ⁽²⁾ Durante todo o estudo, foram recolhidos dados sobre eventos hepáticos, renais, fraturas, neoplasias (especialmente cancro da bexiga), reações de hipersensibilidade (EAs severos [EASs]/EAs conducentes à descontinuação do medicamento em estudo [EADs]), infeções genitais e urinárias (EASs/EADs), redução de volume, e ocorrência de hipoglicemias graves, para análise de segurança. ⁽¹⁷⁾ Durante o estudo, houve um número menor de doentes no grupo da dapagliflozina que suspenderam a medicação comparativamente ao placebo, e menos doentes no grupo da dapagliflozina reportaram um EAS ou apresentaram hipoglicemia grave, lesão renal aguda, ou cancro da bexiga. As

taxas de amputação, fratura, hipovolemia, e hipersensibilidade (EASs/EADs) foram equilibradas entre os grupos. A cetoacidose diabética foi rara mas mais comum no grupo da dapagliflozina do que no grupo placebo. Mais de 80% destes eventos ocorreu em doentes sob tratamento com insulina no início do estudo. As infeções genitais que levaram à descontinuação do medicamento em estudo foram mais comuns no grupo da dapagliflozina do que no grupo placebo, tanto em homens como em mulheres. As infeções genitais reportadas como EASs foram raras (duas em cada grupo). ⁽²⁾

Doentes com Enfarte do Miocárdio Prévio

Numa sub-análise do estudo DECLARE-TIMI 58, foi analisado um subgrupo de doentes com DM2 e história de EM prévio, a fim de verificar se o benefício da dapagliflozina era potencialmente superior. ⁽⁴⁾

Do total da população do estudo, 3.584 doentes (20,9% do total da população de estudo e 51,4% da coorte com DCV aterosclerótica estabelecida) tinha uma história de EM prévio no início do estudo, enquanto 13.576 não tinha. Destes, 3.390 doentes tinham outras DVC ateroscleróticas estabelecidas, enquanto 10.186 tinham apenas MFR. ⁽⁴⁾

Um dos principais resultados desta sub-análise foi uma redução de risco relativo de 16% na ocorrência de MACE em doentes com EM prévio tratados com dapagliflozina quando comparado com o placebo. Em contraste, não houve efeito no MACE em doentes sem EM, quer tivessem DCV aterosclerótica estabelecida ou apenas MFR. Este benefício na redução de MACE nos doentes pós-EM parece ser maior nos primeiros 2 anos após o even-

Quadro II - Resultados para a população geral e subgrupos. Braço dapagliflozina vs. braço placebo. Adaptado das referências 2,4, 22 e 26.

Sub-grupo (ref)	HR (IC95%)	Valor de P	P-valor de interação	
Morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca ⁽²⁾	0,83 (0,73–0,95)	0,005		
MACE ⁽²⁾	0,93 (0,84–1,03)	0,170		
Morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca ⁽²⁾	Grupo de risco		0,990	N.R.
	DCV aterosclerótica	0,83 (0,71–0,98)	N.R.	
	MFR	0,84 (0,67–1,04)		
	História de insuficiência cardíaca		0,600	N.R.
	Sim			
	Não			
	eGFR		0,370	N.R.
	≥90 ml/min/1.73m ²	0,96 (0,77–1,19)		
60 a <90 ml/min/1.73m ²	0,79 (0,66–0,95)			
<60 ml/min/1.73m ²	0,78 (0,55–1,09)			
MACE ⁽²⁾	Grupo de risco		0,250	N.R.
	DCV aterosclerótica	0,90 (0,79–1,02)	N.R.	
	MFR	1,01 (0,86–1,20)		
	História de insuficiência cardíaca		0,460	N.R.
	Sim	1,01 (0,81–1,27)	N.R.	
	Não	0,92 (0,82–1,02)		
MACE ⁽⁴⁾	EM prévio	0,84 (0,72–0,99)	0,039	0,107
	Sem EM prévio	1,00 (0,88–1,13)	0,970	
	EM prévio vs. sem EM prévio	2,28 (1,96–2,65)	<0,001	
Morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca ⁽⁴⁾	EM prévio	0,81 (0,65–1,00)	0,046	0,690
	Sem EM prévio	0,85 (0,72–1,00)	0,055	
	EM prévio vs. sem EM prévio	1,77 (1,46–2,14)	<0,001	
Resultado cardio-renal composto ⁽²⁶⁾	0,76 (0,67–0,87)	<0,0001		
Resultado específico renal composto ⁽²⁶⁾	0,53 (0,43–0,66)	<0,0001		
Diminuição sustentada da eGFR ≥40% para eGFR <60ml/min/1,73m ² ⁽²⁶⁾	0,54 (0,43–0,67)	<0,0001		
Doença renal terminal ⁽²⁶⁾	0,31 (0,13–0,79)	0,013		
Doença renal terminal ou morte renal ⁽²⁶⁾	0,41 (0,20–0,82)	0,012		
Morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca ⁽²²⁾	ICFÉR	0,62 (0,45–0,86)	0,020	0,046
	Sem ICFÉR	0,88 (0,76–1,02)	N.R.	
	IC sem diminuição da FE conhecida	0,88 (0,66–1,17)	N.R.	N.R.
	Sem história de IC	0,88 (0,74–1,03)	N.R.	N.R.

(Continuação do Quadro II)

Sub-grupo (ref)		HR (IC95%)	Valor de P	P-valor de interação
Morte cardiovascular ⁽²²⁾	ICF _{Er}	0,55 (0,34-0,90)	N.R.	0,012
	Sem ICF _{Er}	1,08 (0,89-1,31)	N.R.	
	ICF _{Er}	0,55 (0,34-0,90)	N.R.	0,011
	IC sem diminuição da FE conhecida	1,44 (0,83-2,49)	N.R.	
Morte por todas as causas ⁽²²⁾	ICF _{Er}	0,59 (0,40-0,88)	0,010	0,016
	Sem ICF _{Er}	0,97 (0,86-1,10)	N.R.	
	IC sem diminuição da FE conhecida	1,02 (0,75-1,38)	N.R.	N.R.
	Sem história de IC	0,96 (0,84-1,10)	N.R.	
Hospitalização por insuficiência cardíaca ⁽²²⁾	ICF _{Er}	0,64 (0,43-0,95)	N.R.	0,450
	Sem ICF _{Er}	0,76 (0,62-0,92)	N.R.	
	ICF _{Er}	0,64 (0,43-0,95)	N.R.	0,615
	IC sem diminuição da FE conhecida	0,74 (0,48-1,14)	N.R.	

DCV aterosclerótica = doença cardiovascular aterosclerótica; IC95% = intervalo de confiança a 95%; FE = fração de ejeção; eGFR = taxa de filtração glomerular estimada; IC = Insuficiência cardíaca; ICF_{Er} = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; HR = *hazard ratio*; MACE = eventos cardíacos adversos *major*; EM = enfarte do miocárdio, MFR = múltiplos fatores de risco; N.R. = não reportado.

to agudo (tendência do p de interação = 0,007). ⁽⁴⁾ A dapagliflozina reduziu o risco relativo de morte CV ou HIC tanto em doentes com e sem EM prévio. No entanto, o grupo de doentes com EM prévio apresentou uma maior redução absoluta de risco do que aqueles sem EM prévio (1,9% vs. 3,9%). Quanto ao resultado exploratório de morte por doença coronária, EM não fatal ou morte súbita cardíaca, não houve diferenças entre os grupos. ⁽⁴⁾

Doentes com Insuficiência Cardíaca e Fração de Ejeção Reduzida

O DECLARE-TIMI 58 foi o único estudo de resultados cardiovasculares com iSGLT2 que detalhou informação respeitante à fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). A presença ou ausência de IC foi recolhida em todos os doentes e havia dados disponíveis de FE em aproximadamente 1/3 dos doentes. Os doentes com FE < 45% foram classificados como insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICF_{Er}), com ou sem história reportada de IC (671 doentes, representando 3,9% do total da coorte). Os doentes que não tinham ICF_{Er} compreenderam dois grupos: doentes sem história de IC e doentes com IC sem F_{Er} conhecida. Um total de 1.316 doentes (7,7% do total da coorte) tinha história de IC sem F_{Er} conhecida (808 com uma FE ≥ 45% documentada e 508 sem FE documentada). Os restantes 15.173 doentes (88,4%) não tinham história de IC nem

F_{Er} documentada (3.723 com FE ≥ 45% documentada e 11.450 sem FE documentada). ⁽²²⁾

A dapagliflozina reduziu o risco de morte CV ou HIC em maior grau em doentes com ICF_{Er} do que naqueles sem ICF_{Er}. Entre os doentes sem ICF_{Er}, o efeito da dapagliflozina não diferiu entre os doentes com IC sem F_{Er} conhecida e aqueles sem história de IC. A dapagliflozina reduziu significativamente a morte por qualquer causa em doentes com ICF_{Er}, mas não naqueles sem ICF_{Er}. Por outro lado, a dapagliflozina reduziu as HIC independentemente da FE.

Os resultados foram consistentes quando analisado o subgrupo de doentes com FE conhecida, com uma redução semelhante na HIC com a dapagliflozina na ICF_{Er} e IC sem F_{Er} conhecida, mas uma maior redução na morte CV em doentes com ICF_{Er} medicados com dapagliflozina.

Uma análise exploratória que estratificou os doentes de acordo com a FE observou um gradiente de eficácia, com um maior benefício relativo da dapagliflozina em doentes com pior FE, especialmente aqueles com FE < 30%. ⁽²²⁾ O perfil de segurança da dapagliflozina não diferiu do placebo.

Esta subanálise teve limitações importantes, tais como os dados relativos à FE estarem disponíveis em apenas 1/3 dos doentes aleatorizados, ⁽²²⁾ e o limiar para a definição de F_{Er} superior ao de < 40% recomendado nas directrizes de IC. ⁽²⁷⁾

Benefícios Renais do Tratamento com Dapagliflozina

Relativamente à análise renal, dos 17.159 participantes com dados de eGFR disponíveis, 8.162 (47,6%) tinham uma eGFR de pelo menos 90 mL/min/1,73m², 7.732 (45,1%) tinham uma eGFR de 60-90mL/min/1,73m² e 1.265 tinham uma eGFR < 60 mL/min/1,73m². O resultado composto cardio-renal secundário foi definido como o tempo para o primeiro evento de uma redução da eGFR sustentada e confirmada de pelo menos 40% (até < 60 mL/min/1,73m²), doença renal terminal (definida como diálise durante 90 dias ou mais, transplante renal, ou eGFR < 15 mL/min/1,73m² mantida), ou morte CV ou renal. Na população global incluída no estudo, a frequência do resultado composto cardio-renal secundário foi significativamente menor no grupo da dapagliflozina do que no grupo placebo. ⁽²⁶⁾

Apesar de ser um evento raro no estudo, a doença renal terminal e a morte renal também foram significativamente reduzidas com a dapagliflozina comparativamente ao grupo placebo. Este é um resultado notável uma vez que a maioria da população do DECLARE-TIMI 58 tinha uma eGFR basal normal e 69,1% da população estudada tinha normoalbuminúria. Assim, a população do estudo tinha um risco muito baixo de resultados renais desfavoráveis. Esta melhoria ocorreu numa população alargada e diversificada de doentes com DM2, independentemente da presença de DCV aterosclerótica estabelecida, e foi consistente em todos os subgrupos. Apenas 7,4% da população estudada tinha eGFR < 60 mL/min/1,73m², sugerindo que os efeitos renais da dapagliflozina não estão limitados a doentes com insuficiência renal. ⁽²⁶⁾

> IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Estes novos resultados são dados importantes aquando da consideração do fármaco a escolher, entre as opções disponíveis, para o tratamento de DM2, considerando não apenas o controlo glicémico mas também a diminuição do risco de eventos cardiovasculares e renais. ⁽⁴⁾ A redução de complicações ateroscleróticas na diabetes é um dos principais objetivos do tratamento, o qual tem assistido a avanços consideráveis ao longo da última década. No entanto, mesmo em doentes tratados de forma ideal, o risco CV ainda está longe de ser negligenciável, enquanto a insuficiência cardíaca e a doença renal continuam a ser problemas significativos. Os iSGLT2 emergem como uma terapia que tem demonstrado uma eficaz protecção cardio-renal na diabetes. ⁽²⁵⁾

A diminuição da função renal está fortemente associa-

da à HIC e à progressão da doença renal, que são particularmente sensíveis à terapêutica com iSGLT2. ⁽⁹⁾ A declaração conjunta da Associação Americana de Diabetes e da Associação Europeia para o Estudo da Diabetes favoreceu a utilização de iSGLT2 em doentes com DRC ou IC. ⁽⁹⁾ Tendo em conta os resultados de estudos mais recentes, ⁽¹⁹⁾ Verma *et al.* questionam se estas recomendações devem ser estendidas aos doentes com DM2 e MFR para DCV. ⁽²⁵⁾ Assim, os iSGLT2 podem ser considerados como terapia de primeira linha depois da metformina na maioria dos doentes com DM2, independentemente da existência de DCV aterosclerótica estabelecida, IC ou DRC. ⁽²⁵⁾

Em doentes com diabetes, os sintomas de IC podem estar associados a fenótipos com FE preservada (ICFep) ou reduzida, ambos com pior prognóstico CV quando comparados com doentes sem diabetes. A dapagliflozina mostrou uma impressionante redução de morte CV ou HIC, MACE e mortalidade por todas as causas em comparação com placebo em doentes diabéticos com ICFer. Estes resultados preliminares criam grandes expectativas sobre os resultados dos ensaios em curso com iSGLT2 na ICFep e ICFer, incluindo doentes com e sem diabetes, como o EMPEROR-Reduced (NCT03057977), o EMPEROR-Preserved (NCT03057951), o DAPA-HF(28) (NCT03036124) e o PRESERVED-HF (NCT03030235).

Apesar de no DECLARE-TIMI 58 não ter havido diferença nas taxas de eventos dos 3 pontos do MACE entre a dapagliflozina e o placebo, os doentes com EM prévio recente parecem ter maiores benefícios na redução de MACE, com evidência estatística a suportar a observação de que este benefício parece ser dependente do tempo. Assim, o uso de iSGLT2 em doentes pós-EM pode ser usado como medida de prevenção secundária em doentes com DM2. ⁽⁹⁾

No caso de doentes com diabetes e MFR, os iSGLT2 têm mostrado reduzir a progressão da DRC e a incidência de IC. ⁽⁴⁾ Estes indivíduos têm menor risco de eventos aterotrombóticos e os iSGLT2 não mostraram reduzir os MACE. ⁽²⁾

Quase 90% dos doentes do DECLARE-TIMI 58 tinha hipertensão arterial e estavam sob tratamento com iECA/ARA, beta-bloqueantes, diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio, ou antagonistas dos receptores mineralocorticóides (Quadro I). A utilização de iSGLT2 diminui a pressão arterial (2 a 4mmHg) conferindo um melhor controlo da PA. Quando necessário, os diuréticos podem ser usados em associação com iSGLT2. Os doentes mais idosos devem ser monitorizados para evitar a redução de volume.

A redução inicial na eGFR deve ser atentamente monitori-

zada em doentes com compromisso da função renal. Geralmente, a eGFR retorna ao seu valor inicial entre seis a oito semanas após a introdução da dapagliflozina. Nos anos seguintes, o declínio da função renal é menos pronunciado do que o observado na população com placebo.

⁽¹⁹⁾ São necessários mais estudos para compreender o potencial da terapia em doentes com IC e sem diabetes. ⁽²⁵⁾

É importante que os clínicos estejam cientes que a diabetes é uma doença complexa, que pode levar à IC, DCV aterosclerótica e DRC. Assim, é recomendada uma abordagem multidisciplinar, incluindo cardiologistas, diabetologistas e médicos de medicina geral e familiar, por forma a melhorar os resultados em doentes com diabetes e elevado risco CV, priorizando a utilização precoce de novos medicamentos que reduzem os níveis de glucose com comprovados benefícios CV. ⁽¹⁸⁾

Após os resultados do DECLARE-TIMI 58, os iSGLT2 foram incluídos na *ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease 2019*, na qual é recomendado que, para adultos com DM2 e outros fatores de risco para DCV, necessitando de terapia de redução dos níveis de glucose, e para além das modificações iniciais no estilo de vida e metformina, pode ser razoável iniciar um iSGLT2 ou um agonista GLP-1R para melhorar o controlo glicémico e reduzir o risco de DCV e progressão para DRC. ⁽¹⁾

> CONCLUSÕES

Os principais objetivos do tratamento de doentes diabéticos são melhorar a qualidade de vida e reduzir as complicações da diabetes. A dapagliflozina demonstrou ser segura e eficaz em doentes com DM2, reduzindo a glicemia e reduzindo o risco de morte CV ou HIC. No estudo DECLARE-TIMI 58, o tratamento com dapagliflozina também levou a uma redução significativa de eventos renais numa grande e abrangente população de doentes com DM2. Em resumo, para além do controlo glicémico e efeitos sobre os fatores de risco CV, a dapagliflozina alargou a evidência para o uso de um iSGLT2 na prevenção de eventos CV, incluindo IC, e na progressão da doença renal em doentes com DM2 com e sem DCV estabelecida. <

Conflitos de interesse/Conflicts of interest:

As autoras CG, SH e MPM declaram não ter conflitos de interesse relativos aos resultados do estudo apresentado/*The authors CG, SH and MPM declare that they have no conflicts of interest concerning the results of the study presented.*

Patrocínios/Sponsorships:

Este artigo foi financiado pela AstraZeneca Portugal. O financiamento foi usado para cobrir as despesas de reuniões e aceder a todas as referências bibliográficas necessárias. A AstraZeneca Portugal não teve nenhum papel na recolha e interpretação dos dados, na redação do manuscrito ou na decisão de o publicar. A AstraZeneca Internacional esteve envolvida na recolha e interpretação dos dados originais do estudo DECLARE-TIMI 58. *This article was funded by AstraZeneca Portugal. The funding was used to cover meeting expenses and to access all the necessary bibliographical references. AstraZeneca Portugal had no role in collecting and interpreting the data, writing the manuscript or deciding to publish it. AstraZeneca International was involved in the collection and interpretation of the original data from the DECLARE-TIMI 58 study.*

BIBLIOGRAFIA

1. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2019; CIR0000000000000678.
2. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 380: 347-57.
3. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018; 138: 271-81.
4. Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, Zelniker TA, Mosenzon O, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction: Subanalysis From the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Circulation*. 2019; 139: 2516-27.
5. Haddad JA, Haddad AN. The past decade in type 2 diabetes and future challenges. *Hormones (Athens)*. 2018; 17: 451-9.
6. 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.
7. Terlizze P, Losurdo F, Iacoviello M, Aspromonte N. Heart failure risk and major cardiovascular events in diabetes: an overview of within-group differences in non-insulin antidiabetic treatment. *Heart Fail Rev*. 2018; 23: 469-79.
8. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018; 41: 2669-701.

9. Verma S, Juni P, Mazer CD. Pump, pipes, and filter: do SGLT2 inhibitors cover it all? *Lancet*. 2019; 393: 3-5.
10. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321: 405-12.
11. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007; 356: 2457-71.
12. Ghosh RK, Bandyopadhyay D, Hajra A, Biswas M, Gupta A. Cardiovascular outcomes of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: A comprehensive review of clinical and preclinical studies. *Int J Cardiol*. 2016; 212: 29-36.
13. Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018; 20: 853-72.
14. Cosmi F, Shen L, Magnoli M, Abraham WT, Anand IS, Cleland JG et al. Treatment with insulin is associated with worse outcome in patients with chronic heart failure and diabetes. *Eur J Heart Fail*. 2018; 20: 888-95.
15. Vijayakumar S, Vaduganathan M, Butler J. Exploring heart failure events in contemporary cardiovascular outcomes trials in type 2 diabetes mellitus. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018; 16: 123-31.
16. Tat V, Forest CP. The role of SGLT2 inhibitors in managing type 2 diabetes. *JAAPA*. 2018; 31: 35-40.
17. Raz I, Mosenson O, Bonaca MP, Cahn A, Kato ET, Silverman MG, et al. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20: 1102-10.
18. Asleh R, Sheikh-Ahmad M, Briasoulis A, Kushwaha SS. The influence of anti-hyperglycemic drug therapy on cardiovascular and heart failure outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Heart Fail Rev*. 2018; 23: 445-59.
19. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019; 393: 31-9.
20. Consoli A, Formoso G, Baldassarre MPA, Febo F. A comparative safety review between GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for diabetes treatment. *Expert Opin Drug Saf*. 2018; 17: 293-302.
21. Bistola V, Lambadiari V, Dimitriadis G, Ioannidis I, Makrilakis K, Tentolouris N, et al. Possible mechanisms of direct cardiovascular impact of GLP-1 agonists and DPP4 inhibitors. *Heart Fail Rev*. 2018; 23: 377-88.
22. Kato ET, Silverman MG, Mosenson O, Zelniker TA, Cahn A, Furtado RHM, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019; 139: 2528-36.
23. Bailey CJ. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2019; 21: 1291-8.
24. van Bommel EJ, Muskiet MH, Tonneijck L, Kramer MH, Nieuwdorp M, van Raalte DH. SGLT2 Inhibition in the Diabetic Kidney-From Mechanisms to Clinical Outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12: 700-10.
25. Verma S, McMurray JJV. The Serendipitous Story of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure: New Insights from DECLARE-TIMI 58. *Circulation*. 2019; 139: 2537-41.
26. Mosenson O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; pii: S2213-8587(19)30180-9.
27. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2129-200.
28. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Langkilde AM, et al. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail*. 2019; 21: 665-75.