

# AÇÃO DOS ISGLT2 NO HIPERTENSO DIABÉTICO, QUANDO INDICAR?

## EFFECT OF SGLT-2 INHIBITOR IN DIABETIC HYPERTENSIVE PATIENTS, WHEN TO INDICATE?

Henrique Tria Bianco

### RESUMO

A doença cardiovascular (DCV) representa um fardo individual e social em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). A diabetes é uma doença crônica onerosa do ponto de vista social e econômico. O seu tratamento inclui medidas não farmacológicas, como dieta e exercício físico, bem como a adição de medicamentos em pacientes que não atingem controle glicêmico satisfatório através de medidas comportamentais. Medicamentos da classe inibidores de SGLT2 (iSGLT2), objeto deste manuscrito, têm sido associados com a redução de eventos cardiovasculares e mortalidade, além de redução da pressão arterial e peso, sem conferir aumento de risco de hipoglicemia.

**Descritores:** Diabetes *mellitus*; Doença cardiovascular; Inibidores de SGLT2.

### ABSTRACT

Cardiovascular disease (CVD) represents an individual and social burden in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Diabetes is a chronic, socially and economically costly disease. Its treatment includes non-pharmacological measures, such as diet and exercise, as well as the addition of medication in patients who do not achieve satisfactory glycemic control through behavioral approach. Drugs as SGLT2 inhibitor (SGLT2i), object of this manuscript, have been associated with a reduction in cardiovascular events and mortality, in addition to a reduction in blood pressure and weight, without increasing the risk of hypoglycemia.

**Keywords:** Diabetes *mellitus*; Cardiovascular disease; SGLT2 inhibitors.

### INTRODUÇÃO

Os fármacos da classe dos inibidores do cotransportador tipo 2 de sódio-glicose (iSGLT2) têm assumido grande relevância prognóstica nos doentes portadores de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). Constituem assim a classe terapêutica preferencial, após metformina, se o doente apresentar história de doença renal traduzida quer em declínio da taxa de filtração glomerular quer na presença de albuminúria. A expectativa de vida de uma pessoa de 50 anos com DM é, em média, 6 anos mais curta do que a de uma pessoa sem diabetes *mellitus*, com ≈60% da diferença de sobrevida atribuível ao excesso de mortes vasculares.<sup>1</sup>

A DM também está moderadamente associada à morte por câncer hepático, pâncreas, ovário, colorretal, pulmão, bexiga e mama. Embora a causalidade não tenha sido estabelecida para essas associações, fatores sistêmicos e locais têm sido propostos para explicá-las. Para o câncer de pâncreas, no entanto, a DM pode ser uma consequência do câncer, ao invés de uma causa. Além de câncer, fortes associações positivas da DM com

mortes por doenças renais, trato digestivo e infecciosas, podem refletir uma nefropatia associada, doença hepática gordurosa e supressão da imunidade celular, respectivamente.<sup>2-4</sup> A metformina continua sendo a primeira escolha farmacológica para o tratamento da hiperglicemia na DM2 na maioria das diretrizes internacionais. Todavia, os inibidores iSGLT2 são cada vez mais usados como terapia complementar combinados com medidas de melhoras no estilo de vida (dieta e exercícios).<sup>5</sup> Em pacientes com DM2, mas sem comorbidades, o objetivo é atingir a meta de HbA1c individualizada se não for atingida com monoterapia com metformina. Os iSGLT2 podem ser adicionados à metformina, mas estão em competição com outros agentes redutores de glicose, especialmente os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (iDPP-4). Quando comparado com os iDPP-4, os iSGLT2 têm a vantagem de promover perda ponderal e redução da pressão arterial, dois efeitos que podem contribuir para a proteção cardiovascular.<sup>6,7</sup>

A doença cardiovascular é um grande desafio no manejo do DM2. Agentes redutores de glicose que reduzem o risco de

1. Doutor e Pós Doutor pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Professor orientador na pós-graduação - Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Correspondência: henriquetria@uol.com.br

<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/20212804283-7>

eventos cardiovasculares maiores são considerados um grande avanço, conforme relatado com a liraglutida e semaglutida, agonistas do receptor de peptídeo 1 semelhante ao glucagon, e com os iSGLT2, mas não com inibidores da DPP-4. O DM2 está associado a um risco 2 a 4 vezes maior de eventos, com taxas correlacionadas com o grau de hiperglicemia. Após o ajuste para outros fatores de risco, um aumento de 1% na HbA1c foi associado a um aumento de 21% no risco de eventos cardiovasculares, incluindo o infarto do miocárdio. No entanto, a correlação entre glicemia e doença microvascular é mais forte do que para doença macrovascular, com um aumento de 37% na retinopatia ou nefropatia por 1% de aumento na HbA1c.<sup>8</sup>

O estudo Steno-2 randomizou um total de 160 participantes com DM2 e albuminúria para tratamentos convencionais de múltiplos fatores de risco cardiovascular ou para intervenção fatorial supervisionada que incluiu cursos para a cessação do tabagismo, restrições na ingestão total e de gordura saturada, exercícios leves a moderados, e um regime intensivo e gradual que incluiu um controle mais rigoroso da glicemia (alvo HbA1c <6,5%) e PA (alvo <140/85 mm Hg), junto com um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA), independentemente da PA e da terapia hipolipemiantes de base. Os participantes randomizados para o braço de tratamento intensivo tiveram uma redução nos eventos de 53% (HR: 0,47; IC 95%: 0,24 a 0,73) no desfecho composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral, revascularização ou amputação em membros inferiores. O tratamento intensivo também foi associado a uma redução significativa nos desfechos microvasculares (nefropatia, retinopatia e neuropatia autonômica).<sup>9</sup>

Embora diferindo na estrutura analítica, meta-análises estão amplamente de acordo e confirmam o efeito protetor do tratamento da PA para PAS >140 mm Hg em pacientes diabéticos. Pode haver um benefício cerebrovascular para o início da terapia anti-hipertensiva abaixo de uma PAS inicial <140 mm Hg e tratamento para uma PAS <130 mm Hg, mas a incerteza permanece em torno dessas estimativas.<sup>10</sup> As recomendações atuais são uma meta de PA de <140/90 mm Hg para a maioria dos pacientes diabéticos, mas reconhecem que alvos mais baixos (por exemplo, PAS <130 mm Hg) podem ser apropriados para pacientes mais jovens com diabetes e uma história de doença cerebrovascular ou múltiplos fatores de risco, assumindo que este alvo inferior pode ser alcançado com segurança.<sup>11,12</sup>

Vários grandes ensaios clínicos randomizados usando estratégias intensivas de controle de glicose para a prevenção em pacientes com DM2 recém-diagnosticada ou bem estabelecida não mostraram qualquer benefício significativo.<sup>13-16</sup> Entretanto, com base em estudos marcantes com os iSGLT-2, houve uma mudança de paradigma no manejo de pacientes com DM2, especificamente naqueles com doença macrovascular prévia. Estas anotações, implicam em uma transição dos algoritmos atuais, baseados principalmente no controle da glicemia e HbA1c para uma estratégia mais abrangente, adicionalmente focada na prevenção da doença cardiovascular.<sup>17</sup>

Embora esteja bem estabelecido que o controle glicêmico intensivo previne o início e retarda a progressão de certas complicações microvasculares, tal estratégia utilizada em vários

ensaios clínicos nas últimas décadas não mostrou um benefício semelhante em relação a eventos cardiovasculares, incluindo mortalidade. Apesar disso, uma grande esperança é a descoberta de medicamentos para baixar a glicose que melhoram simultaneamente os desfechos cardiovasculares. Durante os últimos anos, ensaios clínicos randomizados novas abordagens terapêuticas relataram benefícios importantes na prevenção de resultados cardiovasculares adversos em pacientes com DM2 e doenças cardiovasculares estabelecidas. Com base nesses estudos marcantes, há uma mudança de paradigma no manejo de pacientes com DM2, especificamente naqueles com doença macrovascular prévia. Desta forma, uma transição dos algoritmos atuais baseados principalmente nos valores de HbA1c para uma estratégia mais abrangente, adicionalmente focada na prevenção parece justificada, sobretudo com a incorporação de novas drogas anti-hiperglicemiantes.

O perfil clínico e de segurança de iSGLT2 foi investigado em ensaios clínicos em comparação com placebo e outras classes de medicamentos antidiabéticos orais, como monoterapia e terapia adjuvante entre pacientes com DM2.<sup>18</sup> Com base em recentes estudos, aproxima-se o momento de uma mudança de paradigma em nosso raciocínio clínico e em nossa abordagem para o manejo do DM2, com foco não apenas no controle glicêmico eficaz, mas também considerando as terapias que reduzem o risco cardiovascular. Em última análise, os principais objetivos no manejo de pacientes com DM2 são estender a sobrevida e melhorar sua qualidade de vida. Portanto, o que é necessário no tratamento desses pacientes, além do controle ideal de sua glicemia, pressão arterial e lipídios de forma multifacetada, são medicamentos que reduzam os eventos e prolonguem a vida, idealmente sem causar altos índices de hipoglicemia e/ou ganho de peso. De fato, o “santo graal” da terapia na DM2 por várias décadas tem sido a descoberta de medicamentos para redução da glicose que simultaneamente melhoram os grandes desfechos cardiovasculares. Como sempre, a individualização de objetivos e terapia deve continuar a desempenhar um papel central na tomada de decisões. Ao escolher um regime terapêutico, devemos continuar a considerar, os aspectos socioeconômicos, estilo de vida, sistemas de suporte, estado cognitivo, outras comorbidades e expectativa de vida de cada paciente, enquanto implementamos a tomada de decisão compartilhada.

## OS ISGLT2

Os cotransportadores SGLT2 são expressos quase que exclusivamente nos rins. Estão presentes na primeira porção do túbulo contornado proximal e são responsáveis por 90% da glicose reabsorvida pelos rins. Os restantes são reabsorvidos pelos receptores SGLT1 presentes nas porções mais distais do túbulo proximal. A cada molécula de sódio reabsorvida pelos receptores SGLT2, é reabsorvida uma molécula de glicose. Normalmente, podemos identificar glicosúria quando os níveis séricos de glicose passam de 180 mg/dL. No entanto, em indivíduos com DM2, ocorre um *up regulation* desse cotransportador, fazendo com que glicosúria só ocorra com valores próximos de 250 mg/dL. O uso dos inibidores de SGLT2 traz o limiar de excreção renal de glicose para em torno de 80-90mg/dL, fazendo com o que o diabético apresente glicosúria

a partir desses valores glicêmicos. Assim, podemos entender que o poder de glicosúria destas medicações é reduzido em pacientes com normoglicemia, bem como o baixo risco de hipoglicemia com estas medicações. Em termos de potência hipoglicemiante, não é das classes mais potentes como metformina ou sulfonilureias+-, mas reduz a hemoglobina glicada entre 0,5 e 1%.

Além desses efeitos, também resulta numa perda de peso média de 2-3 kg. Esta costuma ocorrer nos primeiros 6 meses de tratamento e depois estabiliza. Qual seria o mecanismo? O mais simples seria explicar pela perda de glicose na urina a qual pode gerar déficit calórico de 200 kcal por dia. Contudo, parece que isso faz com que o indivíduo tenha aumento de apetite o que pode fazer com que o efeito de perda de peso não se mantenha a longo prazo. Outros mecanismos possíveis para a perda de peso seriam a cetogênese, e o estímulo à oxidação de ácidos graxos, entre outros.<sup>19</sup>

Em pacientes com hiperglicemia grave, os rins desempenham um papel protetor ao excretar o excesso de glicose filtrada. O co-transportador 2 de sódio-glicose (SGLT2), um transportador de baixa afinidade e alta capacidade localizado na borda em escova das células no segmento S1-S2 do túbulo proximal, é o mediador mais importante da reabsorção de glicose do filtrado glomerular.<sup>20</sup> Vários compostos que atuam como inibidores do SGLT2 foram desenvolvidos e alguns deles já estão disponíveis para uso clínico como agentes orais.<sup>21-23</sup> Ensaios clínicos mostraram que o bloqueio da reabsorção renal de glicose leva a uma redução da glicose plasmática de jejum e HbA1c por meio de um alívio generalizado da toxicidade da glicose que não depende da ação ou secreção da insulina.<sup>24-27</sup>

Os iSGLT2 reduzem a hiperglicemia ao promover a excreção urinária de glicose devido à sua ação específica para os rins. Este mecanismo de ação único é independente da função das células  $\beta$  pancreáticas ou do grau de resistência à insulina e permite que sejam utilizados em qualquer estágio da DM2 e em combinação com outros hipoglicemiantes, incluindo a insulina.<sup>28,29</sup> A hipoglicemia, um potencial fator de risco CV, é baixa com o uso dos iSGLT2, principalmente porque a inibição de SGLT2 é autolimitada quando as concentrações de glicose no sangue caem para níveis nos quais os sintomas de hipoglicemia se desenvolvem (<72 mg/dL na maioria dos pacientes com DM2). Dado que vários estudos relataram que os iSGLT2 reduziram diretamente a captação de glicose nas células endoteliais, pode ser possível que isso tenha ocorrido como resultado da inibição do SGLT2. Resultados conflitantes em relação à expressão de SGLT2 na vasculatura coronária foram relatados.<sup>30</sup> Evidências crescentes demonstram a existência de SGLT2 em células endoteliais não cardíacas. Os dados existentes que sugeriam a ausência de SGLT2 no endotélio tinham apenas tentado detectar o SGLT2 em níveis de RNAm. No entanto, estudos mais recentes postularam a presença de SGLT2 em células endoteliais em nível de proteína e que seus níveis de expressão são alteráveis pela exposição a RNA específico, fornecendo suporte adicional para um novo mecanismo de SGLT2 e seus inibidores em células vasculares.<sup>31</sup>

A doença renal diabética (DRD) é um tópico de crescente preocupação entre os médicos envolvidos no tratamento da DM2. É uma complicação progressiva e está associada ao aumento do risco de desfechos cardiovasculares, renais e a

mortalidade. O monitoramento contínuo da taxa estimada de filtração glomerular (TFG) juntamente com a relação albumina/creatinina é recomendado durante as revisões regulares de DM2 para permitir o diagnóstico de DRD ou para avaliar a progressão da doença, fornecendo uma compreensão do risco adverso para cada indivíduo. Muitas pacientes com DRD irão progredir para doença renal em estágio terminal, exigindo terapia de substituição renal, geralmente hemodiálise ou transplante renal. Uma variedade de intervenções farmacológicas e de estilo de vida é recomendada para ajudar a reduzir o risco cardiovascular e retardar o avanço da DRD, e prevenir ou retardar a necessidade de terapias de substituição. O aumento da prevalência de DM2 durante as últimas décadas é o principal fator responsável pelo incremento substancial da doença renal em estágio terminal. Atualmente, estima-se que mais de 3 milhões de pessoas em todo o mundo estejam recebendo tratamento para insuficiência renal, com previsões de que o número aumentará para mais de 5 milhões até 2035.<sup>32</sup> O único tratamento atualmente aprovado para a renoproteção em pacientes com DM2 é o bloqueio do sistema renina-angiotensina, que se mostrou eficaz pela primeira vez há vários anos.<sup>33,34</sup> Evidências emergentes sobre os iSGLT2 sugerem um papel para esses medicamentos em retardar o declínio da TFG, permitindo a regressão da albuminúria e reduzindo a progressão para doença renal crônica.<sup>35</sup>

Os dados do ensaio com a canagliflozina - CREDENCE (*Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation*) demonstraram a eficácia da canagliflozina na redução do risco de insuficiência renal e eventos cardiovasculares em uma população composta por indivíduos com DM2 e com doença renal. O ensaio foi interrompido precocemente após uma análise interina planejada por recomendação do comitê de monitoramento de dados e segurança. 4.401 pacientes foram randomizados e com seguimento médio de 2,62 anos. O risco relativo para o desfecho primário foi 30% menor no grupo canagliflozina do que no grupo placebo, com taxas de eventos de 43,2 e 61,2 por 1000 pacientes-ano, respectivamente (razão de risco, 0,70; IC-95% (0,59 a 0,82);  $p = 0,00001$ ). O risco relativo do composto pré especificado para doença renal em estágio final, duplicação do nível de creatinina ou morte por causas renais foi menor em 34% (razão de risco, 0,66; IC-95%, (0,53 a 0,81);  $p < 0,001$ ), e o risco relativo de doença renal em estágio final foi menor em 32% (razão de risco, 0,68; IC-95% (0,54 a 0,86);  $p = 0,002$ ).<sup>36</sup>

Em outro impactante estudo e em pacientes com DM2, o início da terapia com iSGLT2 esteve associado a uma taxa mais lenta no declínio da função renal e menor risco de eventos renais maiores em comparação com outros medicamentos redutores de glicose. Esses dados sugerem benefícios adicionais dos inibidores da SGLT2.<sup>37</sup> Os iSGLT-2 reduzem a reabsorção de glicose filtrada pelos rins de volta à corrente sanguínea, levando à perda de glicose na urina. No Reino Unido, os três primeiros medicamentos desta classe a chegar ao mercado, dapagliflozina, canagliflozina e empagliflozina, foram aprovados pelo *National Institute for Health and Care Excellence*, (NICE).<sup>38-40</sup>

Além do sistema de transporte SGLT-2 no rim, há também um sistema de transporte relacionado no intestino, SGLT-1. A

maioria dos inibidores do SGLT-2 não tem efeito significativo nos SGLT-1, mas a canagliflozina, afeta o SGLT-1, e foi sugerida a redução da glicemia por ação dupla em receptores atuando nos intestinos e rins. No entanto, essa sugestão ocorreu após um estudo de muito curto prazo e em indivíduos saudáveis, e o efeito intestinal foi observado apenas com doses mais altas (> 200 mg).<sup>41</sup> Embora SGLT1 desempenhe um papel menor na absorção renal de glicose do que SGLT2, SGLT1 é a via primária envolvida na absorção intestinal de glicose e galactose. In vitro, a canagliflozina inibiu a captação de 14C- $\alpha$ -metilglucosídeo dependente de sódio em células que expressam SGLT2 ou SGLT1 humano, com metade das concentrações inibitórias máximas (IC50) de  $4,4 \pm 1,2$  e  $684 \pm 159$  nmol/L, respectivamente.<sup>42</sup>

Os agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1RAs) e os iSGLT2 mostraram seus efeitos benéficos sobre os desfechos cardiovasculares e múltiplos fatores de risco, incluindo a hipertensão. Os efeitos redutores da PA desses 2 agentes foram estabelecidos recentemente, mas os mecanismos exatos responsáveis por suas ações anti-hipertensivas ainda não foram completamente elucidados. Foi sugerido que a redução da PA com o tratamento com os GLP-1RA e os iSGLT2 pode ser em parte explicada pela perda de peso.<sup>43,44</sup>

Dados de meta-análise mostraram que a redução de peso, e não a redução de HbA1c, foi independentemente associada às reduções de PA no tratamento com GLP-1RA e com os iSGLT2. Esses resultados indicaram que a perda de peso contribuiu para os efeitos redutores da PA. Entretanto, outros ensaios apontam para a perda como um dos fatores associado a reduções nos níveis pressóricos.<sup>45,46</sup> É provável que o controle glicêmico possa ser melhorado pela perda ponderal e, portanto, o efeito da redução de HbA1c nas alterações da PA pode ser dependente da redução de peso. Uma meta-análise que envolveu 6 estudos relatou que os iSGLT2 reduziram significativamente a PAS e a PAD ambulatorial de 24 horas.

No entanto, nenhuma associação significativa entre a mudança no peso corporal e a PA de 24 horas foi observada no estudo.<sup>47</sup> Dados agrupados de estudos controlados com placebo em pacientes com DM2 indicaram que a perda de peso contribuiu para reduções na PA no tratamento com dapagliflozina ou canagliflozina. Os dados também apoiam a evidência de que a redução de peso esteve positivamente associada à redução da PA, independentemente da idade, sexo, índice de massa corpórea (IMC), duração do diabetes mellitus e redução da HbA1c. No entanto, reduções na PA no tratamento com iSGLT2 também foram observadas antes das reduções de peso corporal, sugerindo que o efeito redutor da PA pelos iSGLT2 não pode ser atribuído apenas à perda de peso. Acredita-se que a diurese osmótica e a natriurese leve sejam as explicações mais prováveis para o efeito anti-hipertensivo dos iSGLT2.<sup>48-50</sup> A diurese osmótica promove um excesso no débito urinário. A redução no volume plasmático foi observada em pacientes com DM2 tratados com dapagliflozina, indicando que a capacidade diurética possivelmente resultou do aumento da excreção de sódio ou da diurese osmótica.<sup>51</sup> Além disso, a redução na rigidez arterial induzida pelos iSGLT2 também pode desempenhar um papel importante na redução da PA.<sup>52,53</sup> A observação de que a empagliflozina tem impacto na vasculatura, sem aumentar a frequência de pulso é interessante do ponto de vista cardiovascular e pode ser interpretada como consequência da redução relativa no tônus no sistema nervoso simpático. Embora fatores neuro-hormonais também possam desempenhar papel aditivo, esta teoria é apoiada por dados mecanísticos em pacientes normotensos e com DM2, nos quais nenhuma mudança aparente na atividade simpático muscular, medida por microneurografia, foi observada, apesar dos benefícios clínicos em relação à PA e peso. Desta forma, mais estudos são necessários para elucidar o mecanismo subjacente pelo qual estes novos anti-hiperglicêmicos reduzem a PA em pacientes com DM2.

## REFERÊNCIAS

- Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364:829-841.
- Jawa A, Kcomt J, Fonseca VA. Diabetic nephropathy and retinopathy. *Med Clin North Am*. 2004;88:1001-36.
- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002;346:1221-31.
- Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1999;341:1906-12.
- Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: 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*. 2020;43(2):487-93.
- Scheen AJ. Reduction in HbA1c with SGLT2 inhibitors vs. DPP-4 inhibitors as add-ons to metformin monotherapy according to baseline HbA1c: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Metab*. 2020;46(3):186-96.
- Scheen AJ. Cardiovascular effects of new oral glucose-lowering agents: DPP-4 and SGLT-2 inhibitors. *Circ Res*. 2018;122(10):1439-59.
- Stratton IM. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-12.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383-93.
- Xinfang Xie, Emily Atkins, Jicheng Lv, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016 Jan 30;387(10017):435-43.
- Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:603-15.
- Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2016;352:i717.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) *Lancet*. 1998;352:837-53.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-72.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in Veterans Affairs Diabetes Trial with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. ACCORD Investigators. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545-59.
- Ismail-Beigi F, Moghissi E, Kosiborod M, Inzucchi SE. Shifting paradigms in the medical management of type 2 diabetes: reflections on recent cardiovascular outcome trials. *J Gen Intern Med*. 2017;32:1044-51.
- Qian D, Zhang T, Zheng P, et al. Comparison of oral antidiabetic drugs as add-on treatments in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: a network meta-analysis. *Diabetes Ther*. 2018;9(5):1945-8.
- Ferrannini G., Hach T., Crowe S., Sanghvi A., Hall K. D., Ferrannini



- E. (2015). Energy balance after sodium–glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care*. 2015 Sep;38(9):1730-5. doi: 10.2337/dc15-0355. Epub 2015 Jul 15.
20. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev*. 2011;91:733–94.
  21. Plosker GL. Dapagliflozin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2012;72:2289–312.
  22. Devineni D, Curtin CR, Polidori D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol*. 2013;53:601–10.
  23. Nagata T, Fukazawa M, Honda K, et al. Selective SGLT2 inhibition by tofogliflozin reduces renal glucose reabsorption under hyperglycemic but not under hypo- or euglycemic conditions in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013;304:E414–E423.
  24. Ptaszynska A, Hardy E, Johnsson E, Parikh S, List J. Effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors. *Postgrad Med*. 2013;125:181–9.
  25. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care*. 2011;34:2015–22.
  26. Strojek K, Yoon KH, Hruby 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.
  27. 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.
  28. Brunton S.A. The potential role of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in the early treatment of type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract*. 2015;69(10):1071–87.
  29. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., Diamant M., Ferrannini E., Nauck M. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:140–9.
  30. Van Steenberghe A, Balteau M, Ginion A, et al. Sodium-myoinositol cotransporter-1, SMI1, mediates the production of reactive oxygen species induced by hyperglycemia in the heart. *Sci. Rep*. 2017 Jan 27;7:41166. doi: 10.1038/srep41166.
  31. El-Daly M, Pulakazhi Venu VK, Saifeddine M, et al. Hyperglycaemic impairment of PAR2-mediated vasodilation: Prevention by inhibition of aortic endothelial sodium-glucose-co-Transporter-2 and minimizing oxidative stress. *Vascul Pharmacol*. 2018 Oct;109:56-71. doi: 10.1016/j.vph.2018.06.006. Epub 2018 Jun 13..
  32. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet*. 2015;385:1975-82.
  33. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345:861-9.
  34. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:851-60.
  35. Lo KB, Gul F, Ram P, Kluger AY, et al. The effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular and renal outcomes in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cardiorenal Med*. 2020;10:1–10.
  36. Vlado Perkovic, Meg J. Jardine, Bruce Neal, et. al, for the CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019; 380:2295-2306
  37. Heerspink HJL, Karasik A, Thureson M, et al. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(1):27-35.
  38. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Guidance TA288. Dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes. Secondary NICE Guidance TA288. Dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes 2013. Acesso em 29/9/21. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/guidance/TA288/chapter/1-guidance>
  39. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Guidance TA315. Canagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes. Secondary NICE Guidance TA315. Canagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes 2014. Acesso em 29/9/21. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/guidance/TA315/chapter/1-guidance>
  40. National Institute for Health and Care Excellence. Empagliflozin combination therapy for treating type 2 diabetes [ID641] GID-TAG441. Secondary Empagliflozin combination therapy for treating type 2 diabetes [ID641] GID-TAG441 2014.
  41. Polidori D, Sha S, Mudaliar S, et al. Canagliflozin lowers postprandial glucose and insulin by delaying intestinal glucose absorption in addition to increasing urinary glucose excretion results of a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2013;36:2154–61.
  42. Liang Y, Arakawa K, Ueta K, et al. Effect of canagliflozin on renal threshold for glucose, glycemia, and body weight in normal and diabetic animal models. *PLoS ONE*. 2012;7:e30555.
  43. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:457–66.
  44. Oliva RV, Bakris GL. Blood pressure effects of sodium-glucose co-transport 2 (SGLT2) inhibitors. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8:330–9.
  45. Semlitsch T, Jeitler K, Berghold A, Horvath K, Posch N, Poggenburg S, Siebenhofer A. Long-term effects of weight-reducing diets in people with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD008274.
  46. Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Posch N, Meschik J, Semlitsch T. Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD007654.
  47. Baker WL, Buckley LF, Kelly MS, Bucheit JD, Parod ED, Brown R, Carbone S, Abbate A, Dixon DL. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on 24-hour ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005686 DOI: 10.1161/JAHA.117.005686.
  48. Muskiet MHA, van Bommel EJ, van Raalte DH. Antihypertensive effects of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:188–9.
  49. Brown E, Rajeev SP, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. A review of the mechanism of action, metabolic profile and haemodynamic effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(suppl 2):9–18.
  50. Reed JW. Impact of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on blood pressure. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;12:393–405
  51. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:853–62.
  52. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:1180–93.
  53. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:28.