

Empagliflozina e a Nova Era no Tratamento da Diabetes Tipo 2: Para Além do Controlo Glicémico

Empagliflozin and the New Age in the Treatment of Type 2 Diabetes: Beyond Glycemic Control

J. Silva Nunes^{1,2,3}, C. Aguiar⁴, R. Birne^{5,6}, P. Branco^{5,6}, J. Calado^{7,8}, P. Matos^{9,10}, M. Melo^{11,12}, P. Monteiro^{12,13}, J. Polónia^{14,15}

1 Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital de Curry Cabral - Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal.

2 ESTeSL - Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa, Lisboa, Portugal.

3 NOVA Medical School / Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal.

4 Serviço de Cardiologia, Hospital Santa Cruz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Carnaxide, Portugal

5 Departamento de Nefrologia, APDP-Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal, Lisboa, Portugal.

6 Serviço de Nefrologia, Hospital Santa Cruz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal.

7 Serviço de Nefrologia, Hospital de Curry Cabral - Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal.

8 Centre for Toxicogenomics and Human Health (ToxOmics), Genetics, Oncology and Human Toxicology, NOVA Medical School / Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal.

9 Departamento de Cardiologia, APDP - Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal, Lisboa, Portugal.

10 Centro do Coração HCIS - Hospital CUF Infante Santo, Lisboa, Portugal.

11 Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Lisboa, Portugal.

12 Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

13 Serviço de Cardiologia A, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

14 Departamento de Medicina e CINTESIS, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Lisboa, Portugal.

15 Unidade de Hipertensão, ULS Matosinhos, Matosinhos, Portugal.

Resumo

A diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) tem associado um risco aumentado de mortalidade, principalmente, por doença cardiovascular (DCV). Interessa ter disponíveis opções terapêuticas que permitam o controlo glicémico mas que considerem, igualmente, a atuação sobre fatores de risco cardiovascular e a redução de eventos micro e macrovasculares.

Nos últimos anos foram desenvolvidos vários inibidores do transporte renal de glicose via cotransporte de sódio/glicose (iSGLT), nomeadamente a empagliflozina, para promover a excreção urinária de glicose filtrada pelo rim. A empagliflozina é um inibidor competitivo, reversível, altamente potente e seletivo dos SGLT2, indicada no tratamento da hiperglicemia da DMT2.

O EMPA-REG OUTCOME[®], um ensaio clínico de resultados cardiovasculares aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, que incluiu 7020 indivíduos com DMT2 e DCV estabelecida, avaliou o efeito da empagliflozina *versus* placebo, associado ao tratamento *standard*, na ocorrência de um compósito de 3 pontos MACE (*Major Adverse Cardiovascular Events*) - morte por causa cardiovascular, acidente vascular cerebral não fatal ou enfarte agudo de miocárdio não fatal.

Com os resultados do EMPA-REG OUTCOME[®], a empagliflozina foi o primeiro iSGLT2 a demonstrar uma redução de morbilidade cardiovascular em indivíduos com DMT2 com elevado risco cardiovascular, adicionando a proteção cardiovascular ao efeito anti-hiperglicémico do fármaco e abrindo uma nova era no tratamento e gestão da DMT2.

Palavras-chave: diabetes *mellitus*, empagliflozina, ensaio clínico EMPA-REG OUTCOME[®], redução de morbilidade cardiovascular

CORRESPONDÊNCIA

José Silva Nunes

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

Hospital Curry Cabral - Centro Hospitalar de Lisboa Central

Rua da Beneficência 8

1069-166 Lisboa, Portugal

E-mail: jsilvanunes@spd.pt

Abstract

Type 2 diabetes *mellitus* (T2DM) has an increased risk of mortality, mainly due to cardiovascular disease (CVD). There should be available therapeutic options that allow glycemic control but also consider the action on cardiovascular risk factors and the reduction of micro and macrovascular events. Several inhibitors of renal glucose transport via sodium/glucose cotransport (SGLT), namely empagliflozin, have been developed in recent years, to promote kidney urinary excretion of glucose. Empagliflozin is a highly potent and selective, competitive, reversible inhibitor of SGLT2, indicated for hyperglycemia treatment in T2DM.

EMPA-REG OUTCOME[®], a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of 7020 subjects with established T2DM and CVD, evaluated the effect of empagliflozin versus placebo, associated with standard treatment, on the occurrence of a 3-point composite MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) - cardiovascular death, nonfatal stroke or nonfatal myocardial infarction.

With the results of EMPA-REG OUTCOME[®], empagliflozin was the first iSGLT2 to demonstrate a reduction in cardiovascular morbidity in subjects with T2DM at high cardiovascular risk, adding cardiovascular protection to the antihyperglycaemic effect of the drug and, opening a new era in the management of T2DM.

Keywords: diabetes *mellitus*, empagliflozin, EMPA-REG OUTCOME[®] clinical trial, reduction in cardiovascular morbidity

> INTRODUÇÃO

A diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) constitui uma pandemia mundial com um elevado impacto ao nível individual, social e económico. ⁽¹⁻³⁾ Este tipo de diabetes corresponde a mais de 90% do total de casos de diabetes *mellitus* (DM), constituindo o principal tipo de diabetes responsável pela pandemia da doença. ⁽¹⁻³⁾ Apesar do crescente esforço global de divulgação e consciencialização relativamente a esta doença, da cada vez mais frequente implementação de políticas de prevenção e dos avanços no tratamento, tem-se verificado um aumento contínuo da sua prevalência que, a manter-se, atingirá uma em cada dez pessoas em 2040. ^(4,5)

Em Portugal, de acordo com o Observatório Nacional da Diabetes, a prevalência estimada de diabetes tipo 1 e tipo 2 em 2014 era de 13,1%, tendo-se verificado um aumento de 1,4% entre 2009 e 2014. ⁽⁶⁾ Nos últimos anos verificou-se uma diminuição de 37% no número de anos potenciais de vida perdida por diabetes representando, contudo, oito anos de vida perdida por óbito por esta patologia em indivíduos com menos de 70 anos. ⁽⁶⁾ Apesar da diminuição da taxa de mortalidade intra-hospitalar nos doentes hospitalizados com diabetes, nos últimos 10 anos houve um aumento de 44% do número de mortes nos internamentos com registo de diabetes como diagnóstico associado. ⁽⁶⁾

A DMT2 associa-se a complicações micro e macrovasculares, nefropatia, retinopatia e neuropatia e está associada a um risco aumentado de mortalidade, principalmente por doença cardiovascular (DCV). ^(5,7,8)

De acordo com uma meta-análise de 102 estudos prospetivos, a diabetes duplica o risco de desenvolvimento de doença coronária e enfarte e está mais fortemente relacionada ao enfarte do miocárdio (EM) fatal, comparativamente ao não fatal. ^(8,9)

A insuficiência cardíaca (IC) tem, também, uma elevada

prevalência nos doentes com diabetes, ocorrendo cerca de 1 caso em cada 5 pessoas com idade igual ou superior a 65 anos com diabetes, com uma elevada mortalidade associada. ^(10,11)

A nefropatia diabética é a principal causa de doença renal terminal. A presença de doença renal crónica, que surge em cerca de 35% das pessoas com diabetes, aumenta de forma exponencial o risco cardiovascular e de mortalidade, comparável aos indivíduos com doença coronária. ⁽¹²⁻¹⁵⁾

Tendo em conta que a diabetes tem, habitualmente, associados um conjunto de fatores de risco cardiovasculares, tais como hipertensão arterial, pré-obesidade/obesidade, dislipidemia e hábitos tabágicos, é necessária uma abordagem multifatorial.

Os ensaios clínicos demonstraram que o controlo glicémico intensivo reduz o risco de complicações microvasculares. ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ Contudo, embora esteja bem demonstrada a relação entre o grau de controlo glicémico e a DCV, os resultados referentes ao benefício de uma abordagem intensiva sobre aquele controlo na redução de DCV não são conclusivos. ⁽¹⁹⁾

De acordo com as recomendações da *American Diabetes Association* (ADA) e da *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) para o tratamento da hiperglicemia na diabetes tipo 2, adotadas para o nosso país pela Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD), os objetivos terapêuticos devem ser personalizados, ajustando os alvos glicémicos às características metabólicas de cada indivíduo, à sua idade, tempo de doença, existência de complicações e fatores económicos, sem esquecer os efeitos adversos dos fármacos, especialmente a hipoglicemia. ^(20,21)

As *guidelines* de tratamento da diabetes tipo 2 recomendam um nível de hemoglobina glicada (HbA1c) de 7,0% para a maioria dos indivíduos, no sentido de diminuir a incidência de complicações tardias da doença. Em

indivíduos com menor tempo de doença, elevada esperança de vida e sem DCV significativa os valores de HbA1c poderão ser mais restritos (entre 6 e 6,5%) e em indivíduos com história clínica de hipoglicemias graves, patologia cardiovascular e comorbilidades significativas os mesmos deverão ser menos exigentes (7,5-8,0%). Caso os objetivos de controlo metabólico definidos para cada indivíduo não sejam alcançados, a indicação é de que haja uma intensificação da terapêutica. ^(20,22,23) Adicionalmente, é recomendado um valor de pressão arterial sistólica abaixo de 140 mmHg e de diastólica abaixo de 85 mmHg (ou inferior a 130/80 mmHg em pessoas mais novas com risco elevado de complicações) e que todos indivíduos com mais de 40 anos (e, seletivamente, abaixo dessa idade) façam terapêutica dirigida ao controlo da dislipidemia. ^(20-22,24,25)

Interessa, pois, ter opções terapêuticas disponíveis que permitam o controlo glicémico mas que considerem, também, a atuação sobre fatores de risco cardiovascular e a redução de eventos micro e macrovasculares.

> A INIBIÇÃO DO COTRANSPORTE RENAL DE SÓDIO E GLICOSE

Os cotransportadores de sódio-glicose (SGLTs) constituem uma família de proteínas transmembranares existentes na membrana luminal dos epitélios do túbulo renal proximal e intestinal, promovendo, por um processo secundariamente ativo, o transporte de glicose contra gradiente de concentração. ^(23,24) De entre os vários membros daquela família de proteínas, os mais estudados são o SGLT1 e o SGLT2. O SGLT2 é um transportador de alta capacidade e baixa afinidade, quase exclusivamente expresso no rim (nos segmentos proximais do túbulo contornado proximal) onde é responsável pela reabsorção de ~90% da glicose filtrada pelo rim, sendo que o SGLT1 reabsorve o remanescente, a nível mais distal. ^(26,27)

Em indivíduos saudáveis (em condições fisiológicas) são, diariamente, filtrados cerca de 180g de glicose pelos glomérulos renais. Fruto deste mecanismo de reabsorção, não ocorre qualquer excreção de glicose na urina. ^(26,27)

Na diabetes, a hiperglicemia mantida conduz a um aumento paradoxal da expressão e atividade de SGLT2, conforme demonstrado quer em estudos animais quer humanos, o que leva à redução da excreção urinária de glicose e, conseqüentemente, ao agravamento da hiperglicemia. ^(28,29)

A inibição farmacológica do transporte renal de glicose, via cotransporte de sódio/glicose, como modo de promover a excreção urinária de glicose é, assim, um *novel*

potencial alvo terapêutico no tratamento da DMT2. Os fármacos inibidores deste transporte derivam de um composto de ocorrência natural, a florizina, já conhecido desde o século XIX e que é um O-glicopiranosídeo. Todavia, por se ter demonstrado ser pouco seletivo para os SGLT2 comparativamente aos SGLT1, cuja inibição sistémica – e.g. cardíaca, e local – gastrointestinal, se associariam a uma toxicidade indesejável, assim como ao facto de não ser passível de administração por via oral, justificou modificações sucessivas da sua estrutura química. Tal conduziu ao aparecimento de C-glicosídeos (resistentes às β -glicosidases intestinais) dotados de uma maior seletividade para os SGLT2 e passíveis de serem ensaiados como agentes antidiabéticos orais na DMT2.

Em termos farmacodinâmicos, assiste-se a uma redução do limiar para a excreção renal de glicose dos 170-180 mg/dl habituais para os 30-40 mg/dl, resultando em aumento da excreção urinária da glicose (~80 gr/dia, dependente da glicémia e da taxa de filtração glomerular) associada a um melhor controlo da glicémia e do nível de HbA1c (-0,5 a 1,0% *versus* placebo) (Figura1). ⁽²⁸⁾

Os inibidores de SGLT2 (iSGLT2) estão também associados a perda de peso (~2 Kg) e a redução da pressão arterial sistólica e diastólica (-2-4 mmHg e -1-2 mmHg, respetivamente), bem como a um ligeiro aumento do colesterol LDL e HDL. ^(16,28-31)

Nos efeitos adversos, há a referir um aumento de infeções micóticas genitais e, com menor frequência, do trato urinário, número aumentado de micções e depleção de volume. ^(16,28-31)

Uma vez que o mecanismo de ação dos iSGLT2 é independente da secreção de insulina, aqueles são eficazes em situações de falência marcada das células β ou de insulinorresistência, representando uma vantagem face aos antidiabéticos tradicionais, ⁽²⁹⁾ com um risco mínimo de indução de hipoglicemia. Dado o seu mecanismo de ação, a sua eficácia depende, porém, da existência de um débito de filtrado glomerular razoavelmente preservado. Nos últimos anos foram desenvolvidos vários iSGLT2 (Quadro I), estando aprovados na Europa e nos Estados Unidos da América (EUA) a dapagliflozina (Forxiga[®], ou Farxiga[®] nos EUA), a canagliflozina (Invokana[®]) e a empagliflozina (Jardiance[®]); os dois últimos estão também aprovados na Austrália e a ipragliflozina (Suglat[®]), luseogliflozina (Lusefi[®]) e a tofogliflozina (Apleway[®], Deberza[®]) têm aprovação no Japão ^(29,32-43). Alguns compostos encontram-se, ainda, em fase final de investigação, tais como a ertugliflozina e a sotagliflozina. ^(28,44,45)

A demonstração dos benefícios associados aos iSGLT2 e conseqüente aprovação da dapagliflozina, da canagli-

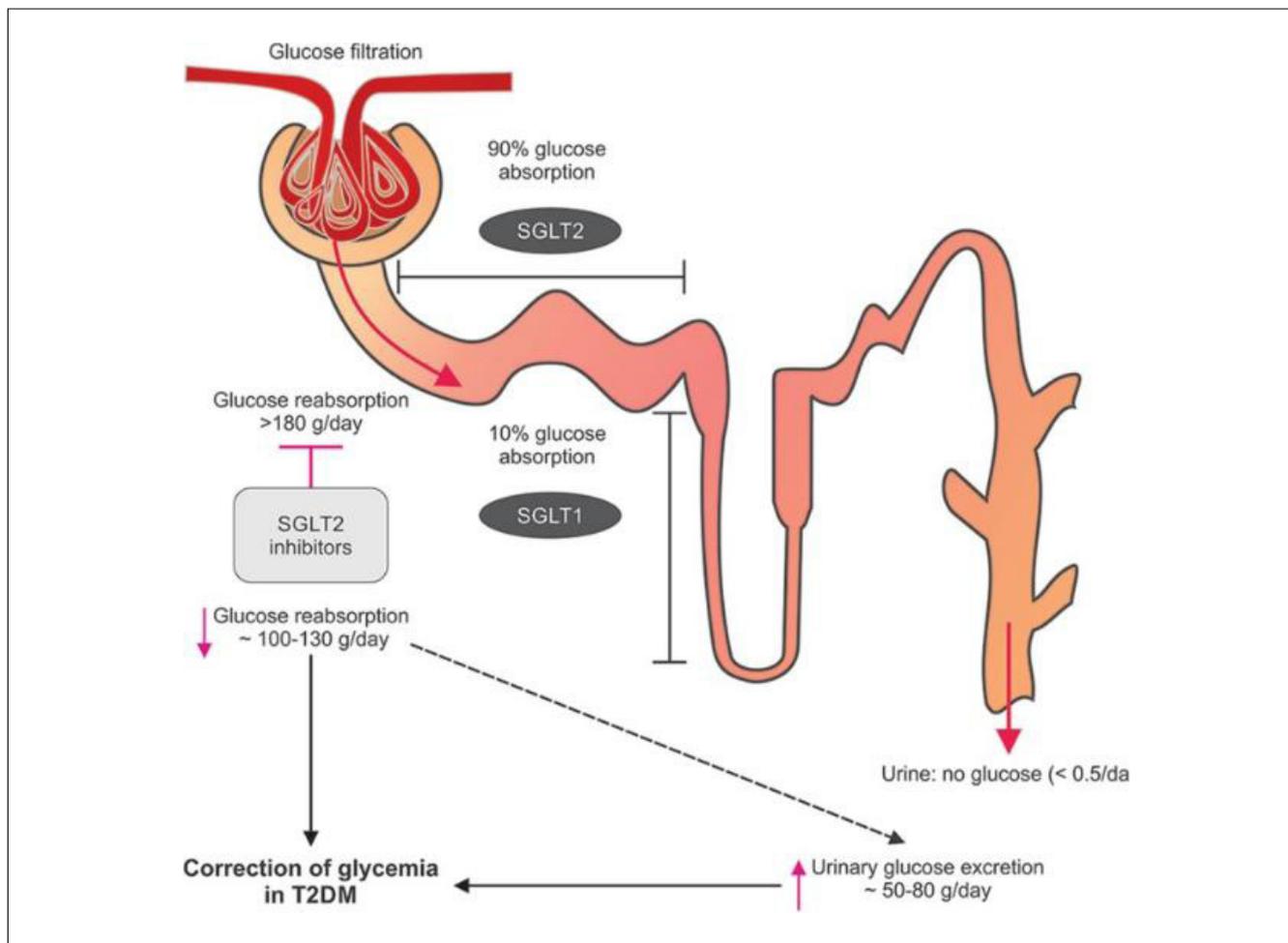


Figura 1 - Ação dos inibidores seletivos do SGLT2 no mecanismo de absorção da glicose na diabetes tipo 2 (adaptado de 28).

Quadro I - Inibidores dos SGLT2 aprovados e em desenvolvimento.

Nome genérico (nome comercial)	Companhia	Local (ano) de aprovação	Referências
Dapagliflozina (Forxiga® / Farxiga®)	Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca	Europa (2012) EUA (2014)	Bailey <i>et al.</i> (32), Ferrannini <i>et al.</i> (33)
Canagliflozina (Invokana®)	Janssen	Europa (2013) EUA (2013) Austrália (2013)	Stenlöv <i>et al.</i> (34), Lavallo-González <i>et al.</i> (35)
Empagliflozina (Jardiance®)	Boehringer Ingelheim	Europa (2014) EUA (2014) Austrália (2014)	Roden <i>et al.</i> (36), Häring <i>et al.</i> (37,38), Fala (39)
Ipragliflozina (Suglat®)	Astellas Pharma, Kotobuki	Japão (2014)	Poole e Dungo (40)
Luseogliflozina (Lusefi®)	Taisho Pharmaceutical	Japão (2014)	Markham e Elkinson (41)
Tofogliflozina (Apleway®, Deberza®)	Kowa Company, Sanofi, Chugai	Japão (2014)	Nagata <i>et al.</i> (42)
Sotagliflozina	Lexicon Pharmaceuticals	Em investigação	Zambrowicz <i>et al.</i> (43)
Ertugliflozina	Merck, Pfizer	Em investigação	Amin <i>et al.</i> (44)
Sotagliflozina	Sanofi, Lexicon Pharmaceuticals	Em investigação	Sands <i>et al.</i> (45)

flozina e da empagliflozina, conduziram a uma tomada de posição da EASD e da ADA referente ao tratamento da diabetes, tendo incluído esta nova classe de fármacos como opção em segunda ou terceira linha. ⁽²¹⁾ Estes fármacos orais estão indicados na terapêutica da diabetes tipo 2 em monoterapia, nos indivíduos em que a dieta e exercício não permitem alcançar um controlo glicémico adequado e que não toleram ou que têm contraindicação para terapêutica com metformina. Igualmente, estão indicados em terapêutica combinada com outros agentes antidiabéticos, incluindo insulina, quando estes, em conjunto com dieta e exercício, não proporcionam um controlo glicémico adequado. ⁽²¹⁾

> EMPAGLIFLOZINA

A empagliflozina é um inibidor competitivo, reversível, altamente potente e seletivo dos SGLT2. É 5.000 vezes mais seletiva para o SGLT2 do que para o SGLT1 sendo, entre os três iSGLT2, o mais seletivo para os SGLT2. A empagliflozina está indicada no tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2, para o controlo da glicemia em adultos em monoterapia ou em terapêutica de associação, sendo a dose diária recomendada de 10 mg mas podendo ser aumentada para 25 mg/dia. ⁽⁴⁶⁾

Considerando a demonstração de eficácia e segurança (que será apresentada de seguida), recentemente, a empagliflozina foi individualizada, face aos outros fármacos da mesma classe, como opção em doentes com DCV estabelecida. Tal foi explanado no algoritmo de gestão da DMT2 apresentado no consenso da *American Association of Clinical Endocrinologists* e do *American College of Endocrinology* (AAACE/ACE) ⁽⁴⁷⁾ e nas recomendações da ADA. ⁽⁴⁸⁾

Numa extensão do ensaio clínico de fase III em monoterapia de empagliflozina 10 e 25 mg e sitagliptina 100 mg *versus* placebo, em que após 24 semanas se verificou uma redução estatisticamente significativa da HbA1c nos grupos a quem foi administrado fármaco comparativamente a placebo, ⁽³⁶⁾ após 76 semanas, a empagliflozina demonstrou redução estatisticamente significativa na HbA1c *versus* placebo (-0,78% e -0,89% nas doses de 10 e 25 mg, respetivamente) e do grupo a fazer empagliflozina 25 mg *versus* sitagliptina (-0,22%). Também se verificaram diferenças, de empagliflozina *versus* placebo, no peso corporal (-1,8 kg e -2,0 kg) e na pressão arterial sistólica (-3,4 mmHg em ambas as doses). ⁽⁴⁹⁾

Nos ensaios clínicos de fase III, de terapêutica de associação de empagliflozina com metformina, metformina e sulfonilureia, ou pioglitazona com ou sem metformina, verificaram-se reduções estatisticamente significativas

da HbA1c, do peso corporal e da pressão arterial sistólica, em comparação com o placebo. ^(37,38,50,51) Já no ensaio comparativo com insulina com ou sem metformina, ⁽⁵²⁾ às 52 semanas, houve uma redução significativa da HbA1c e do peso corporal mas não da pressão arterial sistólica (Quadro II). Nestes ensaios verificou-se, adicionalmente, um ligeiro aumento do colesterol LDL ⁽⁴⁸⁾ e HDL ^(36,49) e reduções na uricemia. ^(36,37)

No ensaio de fase III em que foi administrada empagliflozina 10 e 25 mg com e sem linagliptina 5 mg ou linagliptina 5 mg em associação com metformina durante 24 semanas, verificou-se uma redução mais acentuada na HbA1c no grupo a fazer empagliflozina/linagliptina, comparativamente aos que faziam apenas empagliflozina ou linagliptina associadas a metformina, exceto para o grupo sob empagliflozina 25 mg/linagliptina 5mg *versus* empagliflozina 25 mg. ⁽⁵³⁾

Foram também avaliadas a eficácia e a segurança da empagliflozina, em associação com outra terapêutica antidiabética, em doentes com compromisso no débito de filtrado glomerular (doença renal crónica estágio 2 - débito de filtração glomerular estimada (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² e <90 ml/min/1,73 m², ou estágio 3 - eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² e <60 ml/min/1,73 m²). Nestes, a empagliflozina manteve uma redução estatisticamente significativa na HbA1c, no peso corporal e na pressão arterial às 24 semanas, que se manteve até às 52 semanas. ⁽⁵⁴⁾ Vários estudos demonstraram o efeito favorável da empagliflozina sobre a rigidez arterial e a resistência vascular, adiposidade visceral, albuminúria, níveis de ácido úrico, colesterol LDL e HDL. ^(36-38,50-57)

A incidência global de acontecimentos adversos em doentes tratados com empagliflozina foi semelhante ao observado com placebo. ⁽⁴⁶⁾ Não se verificou aumento do risco de hipoglicemia, em comparação com o placebo, quando usada como monoterapia ou em combinação com agentes insulinosensibilizadores. Já nos estudos em que a empagliflozina foi administrada com sulfonilureias ou insulina, fármacos com elevado risco de hipoglicemia, verificou-se uma maior incidência de hipoglicemia. ^(46,58)

Os efeitos adversos mais consistentemente reportados por indivíduos tratados com empagliflozina foram as infeções micóticas genitais. ^(46,58) A maior incidência deste tipo de infeções é, presumivelmente, atribuído ao aumento da excreção urinária da glicose induzida pelos iSGLT2 estando, também, presente nos outros fármacos desta classe terapêutica. ^(59,60)

A frequência global de episódios de depleção de volume foi semelhante em doentes tratados com empagliflozina e com placebo, mas superior em indivíduos com idade ≥ 75 anos. ⁽⁴⁶⁾

Quadro II - Ensaios clínicos de fase III em terapêutica de associação de empagliflozina com antidiabéticos.

Referência Duração do ensaio	Terapêutica	Hba1c (%)	Peso corporal (kg)	Pressão arterial sistólica (mmHg)
Häring et al. ⁽³⁷⁾ 24 semanas	MET + SU			
	+ EMPA 10 mg	-0,82*	-2,16*	-4,1
	+ EMPA 25 mg	-0,77*	-2,39*	-3,5
	+ Placebo	-0,17	-0,39	-1,4
Häring et al. ⁽³⁸⁾ 24 semanas	MET			
	+ EMPA 10 mg	-0,70*	-2,08*	-4,5*
	+ EMPA 25 mg	-0,77*	-2,46*	-5,2*
	+ Placebo	-0,13	-0,45	-0,4
Ridderstråle et al. ⁽⁵⁰⁾ 104 semanas	MET			
	+ EMPA 25 mg	-0,66*	-3,1*	-3,1*
	+ GLIM 1-4 mg	-0,55	1,3	2,5
Kovacs et al. ⁽⁵¹⁾ 24 semanas	PIO ± MET			
	+ EMPA 10 mg	-0,59*	-1,62*	-3,14
	+ EMPA 25 mg	-0,72*	-1,47*	-4,00
	+ Placebo	-0,11	-0,34	0,72
Rosenstock et al. ⁽⁵²⁾ 52 semanas	INS ± MET			
	+ EMPA 10 mg	-1,18*	-1,95*	-3,4
	+ EMPA 25 mg	-1,27*	-2,04*	-3,8
	+ Placebo	-0,81	0,44	-2,9
DeFronzo et al ⁽⁵³⁾ 24 semanas	MET			
	+ EMPA 10 mg + LINA 5 mg	-1,24*§	-2,7*	-
	+ EMPA 25 mg – LINA 5 mg	-1,08*	-2,0*	-
	+ EMPA 10 mg	-0,83	-2,3	-
	+ EMPA 25 mg	-0,95	-2,1	-
	+ LINA 5 mg	-0,67	-0,8	-

EMPA: empagliflozin; GLIM: glimepirida; INS: insulina; LINA: linagliptina; MET: metformina; PIO: pioglitazona; SU: sulfonilureia; *: diferença estatisticamente significativa versus placebo/ glimepirida / linagliptina 5mg; §: diferença estatisticamente significativa versus empagliflozina 10 mg

> EMPA-REG OUTCOME®: MUDANÇA DE PARADIGMA NO TRATAMENTO DA DIABETES

Em 2008, a *Food and Drug Administration* (FDA) estabeleceu, através do documento "*Guidance for industry: diabetes mellitus — evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes*", ⁽⁶¹⁾ a necessidade de demonstrar que uma nova terapêutica antidiabética não estaria associada a um risco aumentado de eventos adversos cardiovasculares graves (*Major Adverse Cardiovascular Events - MACE*). Tal decisão levou ao desenvolvimento de vários ensaios clínicos de resultados cardiovasculares (*Cardiovascular Outcome Trial - CVOT*) na área da diabetes. Os estudos deveriam incluir, nos seus *endpoints*, a mortalidade por causa cardiovascular, enfarte agudo do miocárdio (EAM), acidente vascular cerebral (AVC), hospitalizações por síndrome coronária aguda ou procedimentos urgentes de revas-

cularização, em populações com maior risco cardiovascular, mais idosas e com algum grau de insuficiência renal. ⁽⁶²⁾ Em 2012, esta *guidance* foi, igualmente, adotada pela *European Medicines Agency* (EMA).

Desde 2008 e até à data, foram desenvolvidos mais de quinze CVOTs, dez dos quais avaliaram a eficácia de fármacos da classe dos agonistas do recetor do GLP1 e iS-GLT2, tendo sido publicados os resultados de quatro ensaios (Quadro III). ⁽⁶²⁻⁶⁶⁾

O ensaio EMPA-REG OUTCOME®, ⁽⁶⁴⁾ CVOT de avaliação da empagliflozina, foi implementado no sentido de dar resposta à *guidance* da FDA. Este foi um ensaio clínico realizado em 590 centros de 42 países, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, desenhado para avaliar a não-inferioridade mas com a possibilidade de testar superioridade. ⁽⁶⁷⁾ O EMPA-REG OUTCOME® avaliou o efeito da empagliflozina (10 mg ou 25 mg, uma vez por dia) comparativamente a placebo, ambos

Quadro III - CVOTs pós 2008 na classe terapêutica dos inibidores dos GLP1 e SGLT2.

Ensaio	Estado (duração/data prevista de finalização)	Fármaco	Classe terapêutica	Intervenção	Endpoint primário	N	Publicação de resultados
ELIXA	Finalizado (2,1 anos)	Lixisenatido	iGLP1	Lixisenatido vs. Placebo	Morte CV, EAM, AI, ou AVC	6076	Pfeffer <i>et al.</i> ⁽⁶³⁾
EMPA-REG OUTCOME	Finalizado (3,1 anos)	Empagliflozin	iSGLT2	Empagliflozina 10 mg vs. Empagliflozina 25 mg vs. Placebo	Morte CV, EAM, ou AVC	7028	Zinman <i>et al.</i> ⁽⁶⁴⁾
LEADER	Finalizado (3,8 anos)	Liraglutido	iGLP1	Liraglutido vs. Placebo	Morte CV, EAM, ou AVC	9340	Marso <i>et al.</i> ⁽⁶⁵⁾
SUSTAIN-6	Finalizado (1,99 anos)	Semaglutido	iGLP1	Semaglutido 0.5 mg vs. Semaglutido 1.0 mg vs. Placebo	Morte CV, EAM, ou AVC	3299	Marso <i>et al.</i> ⁽⁶⁶⁾
EXSCEL	Ongoing (2018)	Exenatida	iGLP1	Exenatida 1x semana vs. Placebo	Morte CV, EAM, ou AVC	14000	–
REWIND	Ongoing (2018)	Dulaglutido	iGLP1	Dulaglutide vs. Placebo	Morte CV, EAM, ou AVC	9622	–
FREEDOM ITCA 650	Finalizado (2016)	Exenatido via DUROS®	iGLP1	ITCA 650 (exenatido via DUROS®) vs. Placebo	Morte CV, EAM, AI, AVC ou hospitalização por AI	4156	–
DECLARE-TIMI	Ongoing (2019)	Dapagliflozina	iSGLT2	Dapagliflozina 10 mg vs. Placebo	Morte CV, EAM, ou AVC	17150	–
ERCV Ertugliflozin trial	Ongoing (2019)	Ertugliflozina	iSGLT2	Ertugliflozina 5 mg vs. Ertugliflozina 15 mg vs. Placebo	Morte CV, EAM, ou AVC	3900	–
CANVAS	Ongoing (2017)	Canagliflozina	iSGLT2	Canagliflozina 100 mg vs. Canagliflozina 300 mg vs. Placebo	Morte CV, EAM, AI, ou AVC	4331	–
PIONEER	Finalizado (2016)	Semaglutido	iGLP1	Samaglutido vs. Placebo	Morte CV, EAM, ou AVC	3297	–
CREDENCE	Ongoing (2019)	Canagliflozina	iSGLT2	Canagliflozina 300 mg vs. Placebo	DRC + Morte CV e hospitalização por IC	4331	–
HARMONY Outcomes	Ongoing (2019)	Albiglutido	iGLP1	Albiglutido vs. Placebo	Morte CV, EAM, ou AVC	9400	–

EMPA: empagliflozina; GLIM: glimepirida; INS: insulina; LINA: linagliptina; MET: metformina; PIO: pioglitazona; SU: sulfonilureia; *: diferença estatisticamente significativa versus placebo/ glimepirida / linagliptina 5mg; †: diferença estatisticamente significativa versus empagliflozina 10 mg

em associação com o tratamento *standard* (antidiabéticos, anti-hipertensores e antilipidémicos) na ocorrência de um compósito de 3 pontos MACE - morte por causa cardiovascular, AVC não fatal ou EAM não fatal. Foram incluídos 7020 indivíduos com diabetes tipo 2, índice de massa corporal $\leq 45 \text{ kg/m}^2$, HbA1c entre $\geq 7\%$ e $\leq 10\%$ e doença cardiovascular estabelecida (história de enfarte do miocárdio prévio, doença arterial coronária, AVC, angina instável ou doença arterial periférica obstrutiva).⁽⁶⁴⁾ Outros *endpoints* do estudo incluíam, também, a ocorrência de um compósito de 4 pontos MACE - morte de causa cardiovascular, EAM não fatal, AVC não fatal ou internamento devido a angina instável e, isoladamente, a ocorrência de morte de causa cardiovascular, EAM não fatal, AVC não fatal, internamento devido a insuficiência cardíaca e mortalidade geral. Para obter um poder estatístico $\geq 90\%$ seria necessário, pelo menos, a ocorrência de 691 eventos cardiovasculares na população

selecionada (estudo *event-driven*). Contudo, esse número foi ultrapassado com registo de 772 eventos.⁽⁶⁴⁾ A análise dos dados do EMPA-REG OUTCOME® (Figura 2 e Quadro IV)⁽⁶⁴⁾ demonstrou uma redução significativa do risco de ocorrência de eventos cardiovasculares no grupo sob empagliflozina (N = 4687), independentemente da dose utilizada (10 ou 25 mg), com demonstração de superioridade face a placebo (N = 2333) na ocorrência do *endpoint* primário de 3 pontos MACE - 10,5% *versus* 12,1% ($p = 0,0382$). Este resultado foi, em grande parte, impulsionado por uma redução de 38% na mortalidade cardiovascular (3,7% *versus* 5,9%; $p < 0,001$). Adicionalmente, verificou-se uma significativa redução de 32% no número de mortes por qualquer causa nos doentes sob terapêutica com empagliflozina (5,7% *versus* 8,3%; $p < 0,001$). O estudo demonstrou, ainda, não inferioridade da empagliflozina, comparativamente a placebo, no *endpoint* secundário (12,8% *versus*

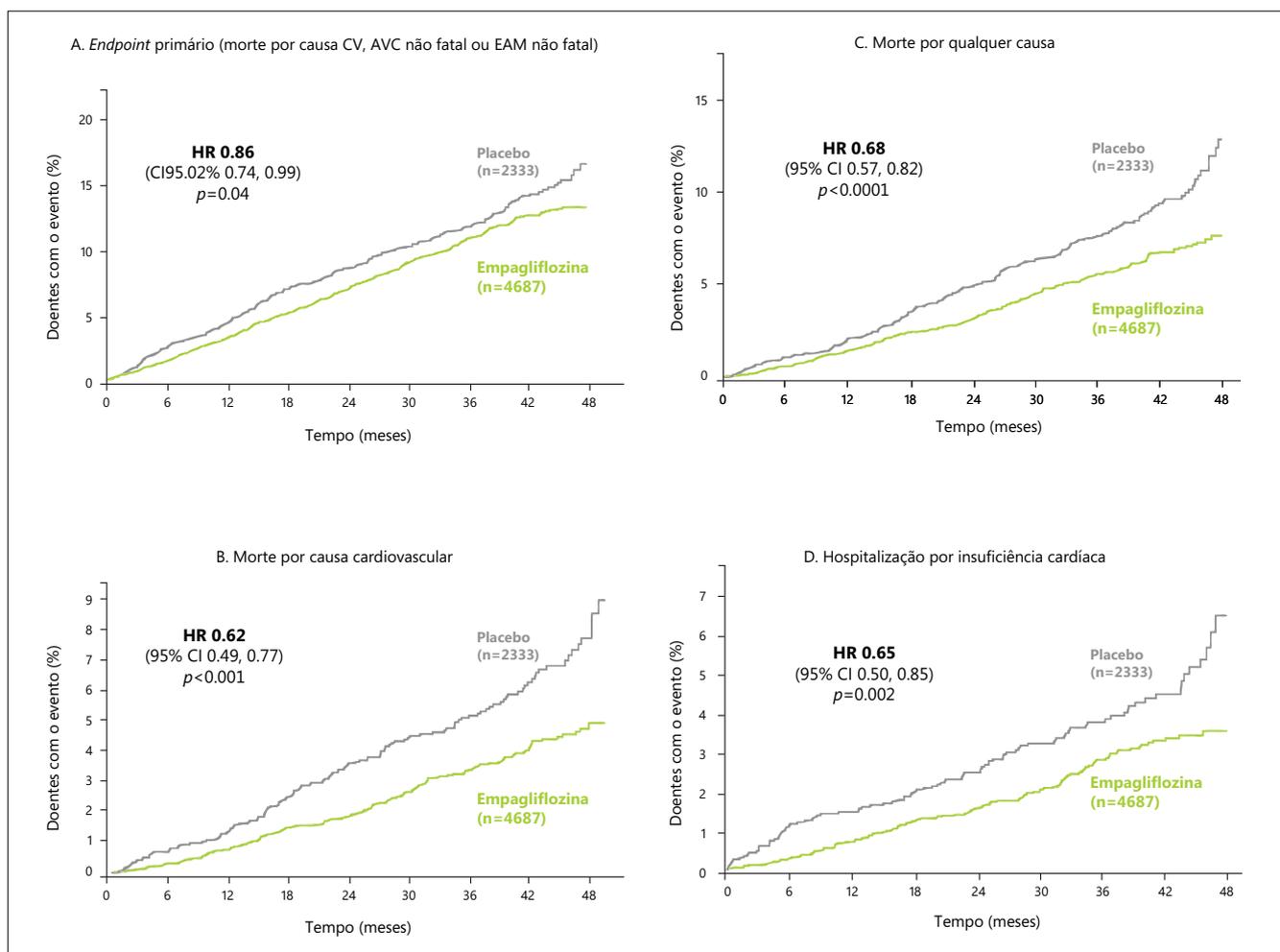


Figura 2A, 2B, 2C, 2D - Outcomes do ensaio EMPA-REG OUTCOME® (adaptado de 64).

Quadro IV - Outcomes cardiovasculares e eventos adversos do ensaio EMPA-REG OUTCOME® (adaptado de 64).

Nome genérico (nome comercial)	Empagliflozina (N=4687)	Placebo (N=2333)	p
Outcomes CV	10,5%	12,1%	p<0,001*; p=0,04§
Endpoint primário (morte por causa CV, AVC não fatal ou EAM não fatal)			
Endpoint secundário (endpoint primário + hospitalização por AI)	12,8%	14,3%	p<0,001*
AVC não fatal			
EAM não fatal	2,6%	3,2%	p=0,16
Morte por qualquer causa	4,5%	5,2%	p=0,22
Morte por causa CV	5,7%	8,3%	p<0,001*
Hospitalização por IC	3,7%	5,9%	p<0,001*
	2,7%	4,1%	p=0,002
Eventos Adversos			
Qualquer EA	90,2%	91,7%	n.s.
EA Grave	38,2%	42,3%	p<0,001
Infeção genital	6,4%	1,8%	p<0,001
Infeção do trato urinário	18,0%	18,1%	p<0,001
Hipoglicemia	27,8%	27,8%	n.s.
Depleção de volume	5,1%	4,9%	n.s.
Insuficiência renal aguda	6,6%	5,2%	n.s.
Fraturas ósseas	3,8%	3,9%	p<0,01
Cetoacidose	0,1%	<0,1%	n.s.
Eventos tromboembólicos	0,9%	0,6%	n.s.

AI: angina instável; AVC: acidente vascular cerebral; CV: cardiovascular; EA: evento adverso; EAM: enfarte agudo do miocárdio; IC: insuficiência cardíaca; *: não inferioridade; §: superioridade; n.s.: não significativo

sus 14,3%; p < 0,001). Adicionalmente, verificou-se uma redução de 35% nas hospitalizações por IC nos indivíduos tratados com empagliflozina (2,7% versus 4,1%; p = 0,0017) ⁽⁶⁴⁾. Assim, o tratamento de 1000 doentes com DMT2 e DCV estabelecida com empagliflozina durante 3 anos permitiria salvar 25 vidas e evitar 25 mortes por causa cardiovascular e 14 hospitalizações por IC. Por outro lado, seria necessário tratar 39 doentes com DMT2 e DCV estabelecida com empagliflozina, durante 3 anos, para prevenir uma morte (mortalidade por todas as causas). ⁽⁶⁴⁾

Nos dados do EMPA-REG OUTCOME® foi, ainda, documentada uma melhoria, face a placebo, nos seguintes parâmetros: HbA1c, peso corporal, pressão arterial sistólica e colesterol HDL; tal melhoria foi evidente nos doentes a fazer empagliflozina 10 ou 25 mg. ⁽⁶⁴⁾

A empagliflozina mostrou um bom perfil de segurança e de tolerabilidade (Quadro IV), com uma taxa de incidência de eventos adversos comparável aos doentes sob placebo, para todos os eventos analisados, à exceção das infeções genitais. Conforme esperado para os fármacos desta classe, verificou-se uma incidência supe-

rior de infeções genitais em homens e mulheres a fazer empagliflozina, porém sem diferenças no que concerne a infeções urinárias. ⁽⁶⁴⁾

Considerando a elevada prevalência de IC associada a diabetes, com impacto ao nível das hospitalizações e mortalidade e a falta de *guidelines* terapêuticas para estes casos, foi feita uma análise posterior do EMPA-REG OUTCOME® em que se pretendeu avaliar, mais detalhadamente, os resultados referentes a insuficiência cardíaca. ⁽⁶⁸⁾ Esta análise demonstrou que o grupo medicado com empagliflozina apresentou menos hospitalizações por IC ou mortes cardiovasculares, no global e nas várias análises por subgrupos, independentemente de diagnóstico prévio de IC, sexo, idade, etnia, taxa de filtração glomerular, existência de medicação antilipidémica (incluindo estatinas) e medicação cardiovascular. ⁽⁶⁸⁾ Com uma redução de 34% destes eventos no grupo a fazer empagliflozina, bastaria tratar 35 doentes durante 3 anos para evitar uma hospitalização por IC ou morte cardiovascular; esta redução é de 28% nos doentes com IC estabelecida e de 37% nos doentes sem IC à data de início da terapêutica. ⁽⁶⁸⁾

Uma outra análise dos dados do EMPA-REG OUTCOME® recaiu sobre os *endpoints* microvasculares, mais especificamente sobre a progressão da doença renal. (69) Os resultados mostraram que a terapêutica com empagliflozina em combinação com o tratamento habitual/recomendado está associada a uma redução de 39% na incidência ou progressão da nefropatia diabética (definida como aparecimento *de novo* de macroalbuminúria, duplicação de creatinemia, início de terapêutica substitutiva da função renal ou morte de causa renal) - 12,7% de aparecimento ou agravamento de nefropatia no grupo sob empagliflozina *versus* 18,8% no grupo controlo - e a uma menor ocorrência de eventos renais clinicamente relevantes, nomeadamente progressão para macroalbuminúria, duplicação do valor da creatinemia, início da terapêutica dialítica ou morte por doença renal. (69) Não houve diferença, estatisticamente significativa, na evolução para albuminúria em doentes normoalbuminúricos no momento de entrada no estudo. Os benefícios renais foram transversais aos diversos estádios de taxa de filtração glomerular estimada e graus de albuminúria, mesmo nos doentes com pressão arterial controlada e naqueles já sob terapêutica com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAII) (69). Os doentes com doença renal crónica (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) medicados com empagliflozina também beneficiaram de reduções significativas no *endpoint* cardiovascular primário e na morte de causa cardiovascular. (69)

Uma vez que os efeitos renais não constituíam um *endpoint* primário/secundário do presente estudo, no futuro, serão necessários estudos desenhados especificamente para *endpoints* renais. Tais estudos deverão esclarecer, efetivamente, a real importância e magnitude da nefroproteção com esta classe de fármacos, sobretudo naqueles doentes com maior risco de progressão da nefropatia.

> **OUTCOMES E PLAUSIBILIDADE BIOLÓGICA/MECANISMOS**

Os mecanismos de ação da empagliflozina subjacentes à redução da mortalidade cardiovascular e ao seu efeito benéfico nas hospitalizações por IC são, ainda, desconhecidos. (64) Muitas teorias têm sido propostas, nomeadamente a existência de um efeito cardioprotetor da empagliflozina através da ativação de vias não clássicas do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), o facto de a empagliflozina poder representar um novo tipo de diurético osmótico com efeitos benéficos cardiovasculares, a indução da utilização de substrato

energético alternativo pelo músculo cardíaco ou o papel que o glucagon poderia apresentar na modulação da função e da reserva energética cardíacas. (70)

Uma vez que não se verificaram diferenças, estatisticamente significativas, entre os dois braços do estudo na ocorrência de EAM e AVC e que as melhorias nos *outcomes* cardiovasculares enunciados eram já patentes no final das primeiras semanas do estudo, a hipótese de um efeito direto antiaterogénico não parece ser a mais consistente. Assim, os mecanismos hemodinâmicos específicos ou os efeitos metabólicos sobre o músculo cardíaco constituirão hipóteses explicativas mais plausíveis. (70-72)

Sattar *et al* consideram que, apesar de serem necessários mais estudos que avaliem os mecanismos dos iSGLT2, incluindo populações com diferentes graus de risco cardiovascular, o benefício cardiovascular da empagliflozina poderá estar relacionado com o modo como induz a diurese (perdas de glicose e sódio), havendo uma redução da progressão para insuficiência renal e uma diminuição da deterioração da função renal. (71) As alterações hemodinâmicas e os efeitos renais são suscetíveis de ser benéficos em doentes com disfunção cardíaca clínica ou subclínica já que, de acordo com os autores, haverá uma melhoria na função cardíaca sistólica e diastólica e, subsequentemente, um menor risco de hospitalização por IC e morte súbita. (71)

Dados recentes, com estudos em animais, sugerem que a empagliflozina tem uma ação cardíaca direta e que este facto poderá estar na base dos resultados observados no EMPA-REG OUTCOME®. (73) Este estudo está em linha com um outro, em humanos, que explorou o potencial efeito favorável da empagliflozina na melhoria da função diastólica, em que se verificaram alterações benéficas na massa do ventrículo esquerdo e na função diastólica de indivíduos com diabetes tipo 2 e DCV estabelecida, depois de iniciar empagliflozina. (74)

O efeito hemodinâmico decorrente da redução da pressão arterial sistémica e melhoria do estado congestivo cardiorrenal, fruto da ação diurética e natriurética, pode justificar, parcialmente, os benefícios renais à semelhança dos benefícios nos *outcomes* cardiovasculares. Adicionalmente, foi proposto que os iSGLT2, ao contrariar o estado hiperabsortivo do túbulo proximal do indivíduo com DMT2, poderiam limitar a hiperfiltração decorrente da ativação da mácula densa pela menor oferta distal de sódio. (75,76)

> **CONCLUSÃO**

Com o EMPA-REG OUTCOME®, a empagliflozina foi o

primeiro iSGLT2 a demonstrar uma redução de morbili-dade cardiovascular em indivíduos com DMT2 com elevado risco cardiovascular. A espetacularidade dos resultados advém do facto de que os benefícios cardiovasculares foram evidentes logo pouco tempo depois do início do tratamento com empagliflozina e de que ocorreram apesar da plêiade de fármacos indutores de proteção cardiovascular com que os doentes se encontravam medicados (nomeadamente estatinas, IECA/ARAI e antiagregantes/anticoagulantes). Adicionalmente, os dados apresentam a empagliflozina como uma alternativa no tratamento de indivíduos com DMT2 e IC para os quais, até à realização deste estudo, havia falta de evidência sobre o efeito que os fármacos anti-hiperglicémicos poderiam ter na progressão da IC. (64) Por outro lado, há 15 anos que não se verificavam resultados benéficos como os do EMPA-REG OUTCOME® em estudos com terapêuticas específicas para a doença renal diabética, (77) em que a evidência se tem limitado ao benefício no controlo da pressão arterial, controlo da glicemia e utilização de IECA ou ARA II nos doentes com albuminúria.

Porém, são necessários estudos mecanísticos que permitam esclarecer, de forma congruente, quais os mecanismos através das quais se obtêm os benefícios cardiovasculares e renais na terapêutica com empagliflozina. Algumas *guidelines* para a terapêutica da diabetes tipo 2 recomendam, agora, que os inibidores de SGLT2 com benefícios cardiovasculares comprovados sejam priorizados em indivíduos que não atinjam os alvos glicémicos e que apresentem doença cardiovascular aterosclerótica. (21,24,78-80)

Novos estudos irão demonstrar se os efeitos cardioprotetores e, aparentemente, nefroprotetores verificados são resultado da ação específica da empagliflozina ou comuns à classe dos iSGLT2.

O EMPA-REG OUTCOME® abriu uma nova era no tratamento e gestão da DMT2 adicionando a proteção cardiovascular ao efeito anti-hiperglicémico dos fármacos, benefício já incluído ao nível da indicação da empagliflozina e assumido por várias sociedades científicas internacionais. Tal vem de acordo com o que está espelhado nas recomendações ADA/EASD/SPD para o tratamento da pessoa com diabetes tipo 2: a redução abrangente do risco cardiovascular deverá constituir um foco principal da abordagem terapêutica, pelo que a redução da HbA1c *per se* não constitui o objetivo final. <

Patrocínios:

Este trabalho teve o apoio não restritivo da Boehringer Ingelheim e da Lilly.

BIBLIOGRAFIA

1. Introduction. *Diabetes Care*. 2016; 39 Suppl 1: S1-2.
2. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388: 1545-1602.
3. Zhang P, Zhang X, Brown J, Vistisen D, Sicree R, Shaw J, et al. Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010; 87: 293-301.
4. Takian A, Kazempour-Ardebili S. Diabetes Dictating Policy: An Editorial Commemorating World Health Day 2016. *Int J Health Policy Manag*. 2016; 5: 571-573.
5. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 7th edition. 2015.
6. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. *Diabetes: Factos e Números – O Ano de 2014 – Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes*. Lisboa. 2015.
7. Balakumar P, Maung-U K, Jagadeesh G. Prevalence and prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Pharmacol Res*. 2016; 113: 600-609.
8. Emerging Risk Factors Collaboration., Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010; 375: 2215-22.
9. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willeit P, et al. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA*. 2015; 314: 52-60.
10. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC Jr. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 699-703.
11. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al, Hemingway H. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3: 105-13.
12. Thomas MC, Weekes AJ, Broadley OJ, Cooper ME, Mathew TH. The burden of chronic kidney disease in Australian patients with type 2 diabetes (the NEFRON study). *Med J Aust*. 2006; 185:140-4.
13. Plantinga LC, Crews DC, Coresh J, Miller ER 3rd, Saran R, Yee J, et al; CDC CKD Surveillance Team. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Apr; 5(4): 673-82.
14. van der Meer V, Wielders HP, Grootendorst DC, de Kanter JS, Sijpkens YW, Assendelft WJ, et al. Chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus type 2 or hypertension in general practice. *Br J Gen Pract*. 2010; 60: 884-90.
15. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney

- disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet*. 2012; 380: 807-14.
16. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998; 352: 837-53.
 17. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998; 352: 854-65.
 18. 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.
 19. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 298-304.
 20. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012; 35: 1364-79.
 21. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2015; 58: 429-42.
 22. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, et al. ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013; 34: 3035-87.
 23. American Diabetes Association. 5. Glycemic Targets. *Diabetes Care*. 2016; 39 Suppl 1: S39-46.
 24. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 1; 37(29): 2315-81.
 25. American Diabetes Association. 8. Cardiovascular Disease and Risk Management. *Diabetes Care*. 2016; 39 Suppl 1: S60-71.
 26. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med*. 2010; 27: 136-42.
 27. 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.
 28. Kim Y, Babu AR. Clinical potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2012; 5: 313-27.
 29. Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences. *Diab Vasc Dis Res*. 2015; 12: 78-89.
 30. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013; 159: 262-74.
 31. Berhan A, Barker A. Sodium glucose cotransport 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *BMC Endocr Disord*. 2013; 13: 58.
 32. 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: 223-33.
 33. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care*. 2010; 33: 2217-24.
 34. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, Jodar E, Alba M, Edwards R, et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: findings from the 52-week CANTATA-M study. *Curr Med Res Opin*. 2014; 30: 163-75.
 35. Lavalle-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, Tong C, Qiu R, Canovatchel W, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia*. 2013; 56: 2582-92.
 36. Roden M, Weng J, Eilbracht J, Delafont B, Kim G, Woerle HJ, et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013; 1: 208-19.
 37. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Woerle HJ, et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, ran-

- domized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2013; 36: 3396-404.
38. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Broedl UC, et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2014; 37: 1650-9.
 39. Fala L. Jardiance (Empagliflozin), an SGLT2 Inhibitor, Receives FDA Approval for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes. *Am Health Drug Benefits*. 2015; 8: 92-5.
 40. Poole RM, Dungo RT. Ipragliflozin: first global approval. *Drugs*. 2014; 74: 611-7.
 41. Markham A, Elkinson S. Luseogliflozin: first global approval. *Drugs*. 2014; 74: 945-50.
 42. Nagata T, Fukuzawa T, Takeda M, Fukazawa M, Mori T, Nihei T, et al. Tofogliflozin, a novel sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, improves renal and pancreatic function in db/db mice. *Br J Pharmacol*. 2013; 170: 519-31.
 43. Zambrowicz B, Freiman J, Brown PM, Frazier KS, Turnage A, Bronner J, et al. LX4211, a dual SGLT1/SGLT2 inhibitor, improved glycemic control in patients with type 2 diabetes in a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther*. 2012; 92: 158-69.
 44. Amin NB, Wang X, Jain SM, Lee DS, Nucci G, Rusnak JM. Dose-ranging efficacy and safety study of ertugliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes on a background of metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2015; 17: 591-8.
 45. Sands AT, Zambrowicz BP, Rosenstock J, Lapuerta P, Bode BW, Garg SK, et al. Sotagliflozin, a Dual SGLT1 and SGLT2 Inhibitor, as Adjunct Therapy to Insulin in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38: 1181-8.
 46. Jardiance®. Resumo das características do medicamento. EMA. 08/12/2016.
 47. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive type 2 Diabetes Management Algorithm - 2017 Executive Summary. *Endocr Pract*. 2017; 23: 207-38.
 48. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care*. 2017; 40: S64-S74.
 49. Roden M, Merker L, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, Kim G, et al. Safety, tolerability and effects on cardiometabolic risk factors of empagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a double-blind extension of a Phase III randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2015; 14: 154.
 50. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC, et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2: 691-700.
 51. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, et al. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16: 147-58.
 52. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014; 37: 1815-23.
 53. DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ, et al. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Care*. 2015; 38: 384-93.
 54. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2: 369-84.
 55. Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ, et al. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2015; 17: 936-48.
 56. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, Green A, Salsali A, Broedl UC, et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care*. 2015; 38: 420-8.
 57. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, Crowe S, Woerle HJ, Broedl UC, 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.
 58. Shubrook JH, Bokaie BB, Adkins SE. Empagliflozin in the treatment of type 2 diabetes: evidence to date. *Drug Des Devel Ther*. 2015; 9: 5793-803.
 59. Munir KM, Davis SN. Differential pharmacology and clinical utility of empagliflozin in type 2 diabetes. *Clin Pharmacol*. 2016; 8: 19-34.
 60. Dailey G. Empagliflozin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: An overview of safety and efficacy based on Phase 3 trials. *J Diabetes*. 2015; 7: 448-61.
 61. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for industry: diabetes mellitus — evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes (<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf>).
 62. Schnell O, Rydén L, Standl E, Ceriello A; D&CVD EASD Study Group. Current perspectives on cardiovascular outcome trials in diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2016; 15: 139.

63. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2015; 373: 2247-57.
64. 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.
65. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375: 311-22.
66. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1834-44.
67. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. FDA Briefing Document - Endocrine and Metabolic Drug Advisory Committee Meeting. June 28, 2016 (<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM508422.pdf>).
68. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J.* 2016; 37: 1526-34.
69. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375: 323-34.
70. Oral EA. Closing the knowledge gap on cardiovascular disease in type 2 diabetes: the EMPA-REG OUTCOME trial and beyond. *Drugs Context.* 2016; 5: 212299.
71. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, Preiss D, McMurray JJ. SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia.* 2016; 59: 1333-9.
72. Schernthaner G, Schernthaner-Reiter MH, Schernthaner GH. EMPA-REG and Other Cardiovascular Outcome Trials of Glucose-lowering Agents: Implications for Future Treatment Strategies in Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther.* 2016; 38: 1288-98.
73. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RC, Fiolet JW, Stienen GJ, Coronel R, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na(+) through inhibition of the cardiac Na(+)/H(+) exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia.* 2016.
74. Verma S, Garg A, Yan AT, Gupta AK, Al-Omran M, Sabongui A, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass and Diastolic Function in Individuals With Diabetes: An Important Clue to the EMPA-REG OUTCOME Trial? *Diabetes Care.* 2016.
75. Vallon V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Annu Rev Med.* 2015; 66: 255-70.
76. Vallon V. Tubular Transport in Acute Kidney Injury: Relevance for Diagnosis, Prognosis and Intervention. *Nephron.* 2016; 134: 160-6.
77. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, 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.
78. American Diabetes Association. 7. Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care.* 2016;39 Suppl 1: S52-9.
79. National Institute for Health and Care Excellence 2015. Empagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes. March 25, 2015 (<http://nice.org.uk/guidance/ta336>).
80. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update. *Can J Diabetes.* 2016; 40: 193-5.