

# Medicamentos iSGLT2 na diabetes tipo 2: quão eficientes são no controlo analítico e na antropometria?

David Paraíso Saldanha,<sup>1</sup> Luiz Miguel Santiago,<sup>1,2</sup> Bárbara Oliveiros,<sup>3</sup> João Pestana<sup>4</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a efetividade dos medicamentos inibidores da SGLT2 (iSGLT2) no controlo de pessoa com diabetes tipo 2 (PDM2) pelos valores de hemoglobina A1c (HbA1c), índice de massa corporal (IMC) e perímetro abdominal (PA) após cinco anos de seguimento.

**Métodos:** Estudo observacional de coorte retrospectiva multicêntrica, de 2017 a 2022, efetuado em 2023. Analisaram-se os dados fornecidos pela Administração Regional de Saúde (ARS) do Centro de PDM2 (classificação T90 da ICPC-2) dos Agrupamentos de Centros de Saúde (ACeS) Baixo Mondego e Dão Lafões, de PMD2 escolhidas aleatoriamente e medicadas em 2017 com iSGLT2. Dados de PDM2 em 2017 e 2022, para a data mais próxima do fim do respetivo ano para HbA1c, IMC e PA. Controlo de DM2 para valores de HbA1c:  $\leq 7\%$  e  $\leq 8\%$ .

**Resultados:** Amostra de  $n=264$  pessoas, 59,0% ( $n=156$ ) homens. Verificaram-se variações de 2017 para 2022 na HbA1c de  $7,62 \pm 1,21$  para  $7,56 \pm 1,12$  ( $\Delta = -0,009$ ) ( $p=0,951$ ), no IMC de  $31,65 \pm 8,72$  para  $29,90 \pm 4,56$  ( $\Delta = -0,056$ ) ( $p < 0,001$ ) e no PA de  $104,90 \pm 13,64$  para  $105,58 \pm 11,11$  ( $\Delta = +0,007$ ) ( $p=0,424$ ). Frequência de PMD2 controladas, para HbA1c  $\leq 7\%$  e  $< 65$  anos, de 31,1% em 2017 e de 27,1% em 2022,  $\Delta = -12,9$  ( $p > 0,05$ ) e para HbA1c  $\leq 8\%$  de 74,8% em 2017 e de 73,3% em 2022,  $\Delta = -0,02$  ( $p=0,002$ ).

**Discussão:** Comparando com valores de um estudo prévio, com seguimento a dois anos, verificaram-se reduções em HbA1c e IMC e aumento do PA, provavelmente pelo facto de a sarcopenia reduzir o IMC, que o aumento do PA não contrabalança. A prescrição de iSGLT2 não reduziu a prevalência de PMD2.

**Conclusão:** Verificou-se efetividade dos iSGLT2 na redução da HbA1c e do IMC, ao contrário do PA e da percentagem de PMD2 controladas pelo valor de HbA1c.

**Palavras-chave:** Diabetes mellitus tipo 2; Inibidores da SGLT2; Índice de massa corporal; Perímetro abdominal; Controlo.

## INTRODUÇÃO

A diabetes *mellitus* (DM) é um distúrbio metabólico caracterizado por níveis elevados de glicemia. É uma condição de saúde crónica, de etiologia multifatorial, que pode ser desencadeada por fatores genéticos e/ou ambientais.

Em 2019 mais de 420 milhões de pessoas sofriam de DM em todo o mundo, estimando-se que esse número ultrapasse o meio bilião até 2030.<sup>1</sup> São esperados cerca de 693 milhões de pessoas sofrendo de DM (PDM) em 2045.<sup>2</sup>

Em Portugal, segundo uma publicação de 2019, foi estimada em 2018 uma prevalência de 13,6% de PDM2

com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos (7,7 milhões de indivíduos), significando que mais de um milhão de portugueses neste grupo etário teria diabetes.<sup>3</sup>

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal.

2. Centro de Estudos e Investigação em Saúde da Universidade de Coimbra (CEI-SUC).

3. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Laboratório de Bioestatística e Informática Médica, no iCBR – Coimbra Institute for Clinical and Biomedical Research.

4. USF Topázio, ULS Coimbra.



Para que se institua um tratamento correto é necessário determinar o tipo de DM, o tipo de pessoa e o seu contexto. Existem vários tipos de diabetes; no entanto, a DM tipo 2 (DM2) é o tipo mais comum, representando cerca de 90% dos casos.<sup>4</sup>

A DM2 deve-se quer à diminuição progressiva da produção de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas quer ao aumento da resistência periférica à insulina. De etiologia não cabalmente esclarecida foi comprovada associação entre o risco de desenvolver DM2 e o avançar da idade, a obesidade e o sedentarismo. A maioria das PDM2 tem excesso de peso, obesidade ou, pelo menos, uma grande percentagem de massa gorda a nível abdominal.<sup>5</sup>

Um estilo de vida saudável, envolvendo a prática de exercício físico e um regime alimentar saudável são dois dos três pilares do tratamento da PDM2. A terapia farmacológica é o outro pilar, devendo ser iniciada aquando do diagnóstico, tendo em conta fatores individuais, nomeadamente a multimorbilidade e o conhecimento dos objetivos a atingir.<sup>6</sup>

São vários os fármacos hipoglicemiantes orais aprovados para o tratamento da DM2, entre os quais os inibidores do co-transportador de sódio-glicose-2 (iSGLT2), que estão associados à redução do peso.<sup>7</sup>

O co-transportador de sódio-glicose-2 (SGLT2) é responsável pela reabsorção de glicose nos túbulos proximais renais (cerca de 80-90%). A sua inibição leva a uma redução da glicemia, o que determina o seu uso no tratamento da PDM2.<sup>8</sup>

Os iSGLT2 estão especialmente recomendados para doentes com associada insuficiência cardíaca (IC), melhorando o prognóstico e/ou doença renal crónica (DRC), reduzindo a sua progressão, bem como em todas as PDM2 com doença cardiovascular (DCV) ou com risco cardiovascular (RCV) muito elevado/elevado, contribuindo para uma redução de eventos.<sup>9</sup>

Os quatro iSGLT2 aprovados pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) são comercializados em Portugal, podendo ser usados na terapêutica da DM2: a dapagliflozina, a empagliflozina, a canagliflozina e a ertugliflozina.<sup>10</sup>

Dada a frequência relativa de PDM2 e a crescente utilização prática de iSGLT2 visando um bom controlo metabólico e clínico, bem como de redução das complicações renais e cardiovasculares em PDM2, faz sentido estudar os valores obtidos na utilização popula-

cional, em ambiente diferente do de ensaio clínico, utilizando os registos clínicos efetuados no suporte eletrónico usado em ambiente de medicina geral e familiar, o SClínico, para avaliação da eficiência da terapêutica com iSGLT2.

Desta forma, o presente trabalho teve como objetivo verificar a efetividade dos iSGLT2 a nível analítico (HbA1c) e a nível antropométrico (IMC e PA) e perceber tal impacto na prevalência de controlo de PDM2, tendo em conta dois pressupostos: valor alvo de HbA1c  $\leq 7\%$  para controlo até aos 65 anos e de  $\leq 8\%$  para maiores de 65 anos, como definido no Bilhete de Identidade dos Cuidados de Saúde Primários (BI-CSP).<sup>1,5,11-12</sup>

## MÉTODOS

Realizou-se um estudo observacional de coorte retrospectiva, analisando os dados fornecidos, em anonimato, pelos serviços informáticos da Administração Regional de Saúde (ARS) do Centro, dos Agrupamentos de Centros de Saúde (ACeS) Baixo Mondego e Dão Lafões, duas das seis unidades funcionais administrativas da ARS do Centro, que coordenam os respetivos centros de saúde e nos quais as unidades de trabalho em medicina geral e familiar, como as Unidades de Saúde Familiar ou as Unidades de Cuidados de Saúde Personalizados, prestam cuidados a PDM2. A escolha destes dois ACeS foi aleatória.

A amostra em estudo foi constituída pelas PDM2 de ambos os ACeS (Código T90 da *International Classification for Primary Care-2* – ICPC-2) medicadas com iSGLT2 em 2017 e que mantinham a mesma terapêutica em 31 de dezembro de 2022.

Obteve-se parecer positivo da Comissão de Ética da ARS do Centro e recebidos, para cada PDM2, classe socioeconómica de *Graffar*, sexo, idade, PA, IMC e valor da HbA1c para valores o mais próximos possível do final dos anos de 2017 e de 2022. A caracterização da população foi feita, como a análise dos dados clínicos e antropométricos, assumindo a sua unicidade e não fazendo comparação entre os ACeS.

Definiu-se efetividade como o resultado obtido e registado por profissional de MGF no sistema informático SClínico.

O limiar e controlo de PDM2 foi definido para o valor de  $\leq 7\%$  segundo o constante em relatórios internacionais, tendo-se igualmente realizado análise



**TABELA 1.** Caracterização da amostra quanto ao sexo, idade, índice de Graffar e ACeS

	Frequência	Porcentagem
<b>Sexo</b>		
Masculino	156	59
Feminino	108	41
<b>Idade</b>		
<65 anos	149	56,4
≥65 anos	115	43,6
<b>Índice de Graffar</b>		
Baixo	4	1,5
Médio Baixo	71	29,6
Médio	155	58,7
Médio Alto	30	11,4
Alto	4	1,5
<b>ACeS</b>		
Baixo Mondego	221	83,7
Dão Lafões	43	16,3

Legenda: ACeS = Agrupamento de Centros de Saúde.

segundo o valor de HbA1c de  $\leq 8\%$ , dado o constante em BI-CSP.<sup>11-12</sup>

Na análise estatística dos dados foi utilizado o *software* IBM SPSS® (*Statistical Package for the Social Sciences*), v. 27, tendo-se recorrido ao teste de *Kolmogorov-Smirnov* com correção de significância de *Lilliefors* para avaliar a normalidade da distribuição dos dados numéricos. Foi utilizada estatística inferencial não paramétrica, nomeadamente a Correlação de Postos de *Spearman* e o teste de *Wilcoxon*.

Calculou-se a dinâmica de crescimento da percentagem de PDM2 controlada entre os anos de 2017 e 2022 e aplicou-se o Teste Exato de *Fisher* para determinar se esta foi estatisticamente significativa para os dois valores de corte para o controlo descrito.<sup>11-12</sup>

Considerou-se um nível de significância de probabilidade  $p < 0,01$ .

## RESULTADOS

Estudou-se uma amostra de 264 participantes, dos quais 156 (59%) do sexo masculino, 149 (56,4%) PDM2 com menos de 65 anos e 58,7% com um índice de *Graffar* médio, sendo 221 (83,7%) seguidos no ACeS Baixo Mondego (Tabela 1).

Foi possível obter 262 (95,6%) valores de HbA1c e PA para os anos de 2017 e 2022. Quanto ao IMC, em 2017 havia registo de 243 (92,0%) PDM2 e em 2022 de 251 (95,1%).

De acordo com a Tabela 2 verificou-se que, de 2017 para 2022, houve uma variação dos valores médios da HbA1c de  $7,62 \pm 1,22$  para  $7,56 \pm 1,12$  ( $\Delta = -0,096$ ); do IMC de  $31,65 \pm 8,73$  para  $29,90 \pm 4,56$  ( $\Delta = -0,005$ ) e do PA de  $104,90 \pm 13,64$  para  $105,58 \pm 11,11$  ( $\Delta = 0,006$ ).

O teste de *Kolmogorov-Smirnov* com a Correção de Significância de *Lilliefors* verificou haver distribuição não-normal das variáveis numéricas HbA1c, IMC e PA para os anos de 2017 e 2022 ( $p < 0,001$ ).

Na Tabela 3 são mostrados os valores da correlação de *Spearman*, da diferença entre valores pelo teste de *Wilcoxon* e da dinâmica de crescimento entre 2017 e 2022 para cada uma das variáveis.

Verificou-se uma correlação positiva e significativa entre os conjuntos de variáveis: fraca para HbA1c em 2017 e HbA1c em 2022 ( $\rho = 0,237$  e  $p < 0,01$ ); forte para

**TABELA 2.** Valores da HbA1c, IMC e PA em 2017, quando iniciaram a toma de ISLGT2 e os mesmos valores após 5 anos da toma destes fármacos

	HbA1c 2017	HbA1c 2022	IMC 2017	IMC 2022	PA 2017	PA 2022
<b>N</b>	262	262	243	251	262	262
<b>Média±dp</b>	7,6±1,2	7,6±1,1	31,±8,7	29,9±4,6	104,9±13,6	105,6±11,1
<b>Mediana</b>	7,5	7,5	30,7	29,4	104,0	104,0

Legenda: HbA1c = Hemoglobina glicada; IMC = Índice de massa corporal; PA = Perímetro abdominal; dp = Desvio-padrão.

**TABELA 3.** Correlação entre os valores das variáveis dos anos de 2017 e 2022 e resultados do teste de Wilcoxon e do cálculo da dinâmica de crescimento 2017-2022

		HbA1c em 2022	
HbA1c em 2017	Correlação de <i>Spearman</i>	$\rho$	0,237
		Significância	<0,001
	Teste de <i>Wilcoxon</i>	Z valor	-0,062
		Significância	0,951
Dinâmica de crescimento 2017-2022		-0,009	
		IMC em 2022	
IMC em 2017	Correlação de <i>Spearman</i>	$\rho$	0,871
		Significância	<0,001
	Teste de <i>Wilcoxon</i>	Z valor	-8,685
		Significância	<0,001
Dinâmica de crescimento 2017-2022		-0,056	
		PA em 2022	
PA em 2017	Correlação de <i>Spearman</i>	$\rho$	,820
		Significância	<0,001
	Teste de <i>Wilcoxon</i>	Z valor	-0,800
		Significância	0,424
Dinâmica de crescimento 2017-2022		+0,007	

Legenda:  $\rho$  = Coeficiente da correlação de *Spearman*.

IMC em 2017 e IMC em 2022 ( $\rho=0,871$  e  $p=0,000$ ) e forte PA em 2017 e PA em 2022 ( $\rho=0,820$  e  $p=0,000$ ).

Pelo teste de *Wilcoxon* e cálculo da dinâmica de crescimento 2017-2022 verificou-se que apenas o IMC teve diferença significativa ( $p<0,01$ ), sendo de  $\Delta=-0,056$ . A HbA1c teve  $\Delta=0,009$ , não significativa ( $p=0,951$ ) e quanto ao PA observou-se  $\Delta=0,007$  não significativa ( $p=0,424$ ).

Realizou-se uma análise da prevalência de controlo das PDM2 em função do valor de HbA1c  $\leq 7\%$  para idade <65 anos e de HbA1c  $\leq 8\%$  para idade  $\geq 65$  anos e, de acordo com a Tabela 4, verificou-se dinâmica de crescimento negativa para ambos os valores, em particular na população mais jovem. Não se verificou, entre 2017 e 2022, para menores de 65 anos diferença no controlo ( $p=0,278$ ), teste exato de Fisher e, para idades  $\geq 65$  anos, tal diferença foi significativa ( $p=0,002$ ).

## DISCUSSÃO

Este trabalho visou verificar a efetividade dos iSLGT2 no controlo de PDM2, pelos valores de HbA1c e pelo impacto antropométrico em IMC e PA, bem como na prevalência de PDM2 controladas utilizando os valores alvo de HbA1c de  $\leq 7\%$  e  $\leq 8\%$ , em PDM2 que, ao longo do período em estudo, mantiveram prescrição e dados ativos em ficheiro.

São vários os estudos que afirmam que os iSLGT2 são fármacos com eficácia, influenciando positivamente tanto os valores de HbA1c, como os de IMC e PA, bem como resultados clínicos cardiovasculares.<sup>13-16</sup>

O estudo EMPA-REG verificou que a empagliflozina, em comparação com o placebo, foi associada a um bom controlo glicémico, verificando às 206 semanas de tratamento (3,95 anos) diferenças médias de HbA1c entre os PDM2 nos braços do estudo placebo e empagliflozina 60mg id de -0,36%.

Muitas PDM2 não atingiram as metas glicémicas

**TABELA 4.** Caracterização da amostra quanto a PDM2 controladas e não controladas e tendo como referência dois pressupostos de valores de HbA1c de controlo a  $\leq 7\%$  e a  $\leq 8\%$  e suas dinâmicas de crescimento, segunda a frequência relativa

	HbA1c $\leq 7\%$ , <65 anos (*)		HbA1c $\leq 8\%$ , $\geq 65$ anos (**)	
	2017	2022	2017	2022
C	46 (31,1%)	26 (27,1%)	86 (74,8%)	121 (73,3%)
NC	102 (68,9%)	70 (72,9%)	29 (25,2%)	44 (26,7%)
$\Delta$	-12,9		-0,02	

Legenda: C = Controlados; NC = Não controlados;  $\Delta$  = Dinâmica de crescimento da percentagem de PDM2 controlados entre os anos 2017-2022; (\*)  $p=0,278$  Teste exato de Fisher; (\*\*)  $p=0,002$ , Teste exato de Fisher.



estipuladas pelas diretrizes internacionais ( $\leq 7\%$ ), situando-se o nível médio de HbA1c em 7,81% no grupo que tomou a empaglifozina comparativamente aos 8,16% do grupo placebo.<sup>13</sup>

O estudo CANVAS evidenciou que a diferença média no nível de HbA1c entre o grupo que tomou a canaglifozina e o grupo placebo foi de -0,58% e a diferença média no peso corporal foi de -1,60kg após 338 semanas de seguimento (6,49 anos). No entanto, após esse mesmo número de semanas, os níveis médios de HbA1c dos doentes que tomaram a canaglifozina ficaram-se pelos 8,05% comparativamente aos 8,25% do grupo placebo, não atingindo também os valores  $\leq 7\%$ .<sup>14</sup>

Um estudo da *American Heart Association* revelou que a toma de iSGLT2 resultou numa redução média de 0,39% nos valores de HbA1c e de 2,9 kg após dois anos de toma em comparação com outras medicações.<sup>15</sup>

Os resultados do presente estudo revelam que apenas o IMC teve uma redução estatisticamente significativa, corroborando os dados obtidos por outros estudos.<sup>13,16</sup> A HbA1c teve uma dinâmica de crescimento negativa de 0,009, comparando-se com o já observado.<sup>13-16</sup> O PA revelou uma dinâmica de crescimento não significativa de +0,007. O facto de o IMC ter tido dinâmica de crescimento negativa, contrastando com uma dinâmica positiva de PA, pode, em parte, ser justificado pelo intervalo de cinco anos entre as observações e, durante o qual, a sarcopenia, pela menor atividade física, se terá instalado. E a atividade física, que é uma das armas terapêuticas para o controlo da PDM2, pode reduzir-se à medida que a idade aumenta.

A evolução da prevalência do controlo das PDM2, com o referencial de HbA1c  $\leq 7\%$ , foi de 34% em 2017 para 32,1% em 2022,  $\Delta = -5,50$ ; e para o de HbA1c  $\leq 8\%$ , de 73,7% em 2017 para 74% em 2022,  $\Delta = +0,04$ . Ao ler estes valores, segundo o grupo etário para período de avaliação, verificam-se dinâmicas de crescimento negativas de -12,9 para PDM2 com idade inferior a 65 anos e de -0,02 para idade  $\geq 65$  anos.

Assim, a leitura de situação de controlo deve considerar as diferenças que podem ajudar a perceber estes resultados. A utilização destes relativamente novos e promissores medicamentos no controlo da PDM2 parece, populacionalmente, ser diferente da obtida em ensaios clínicos, por fatores vários que devem agora ser estudados. Como fatores poderemos pensar em menor

atividade física, sarcopenia, menor adesão à terapêutica, diferente literacia, patologias hematológicas, polifarmacoterapia e mesmo alterações alimentares com o aumento da idade. Igualmente deve merecer estudo futuro o aumento do PA, que aqui é assumido como um viés sistemático e que deve ser padronizado na sua forma de avaliação. Ao aumentar, o PA pode significar obesidade visceral, que se sabe ser uma das causas para a insulino-resistência.<sup>11</sup> Os valores da HbA1c, que determinam prevalência e controlo, estão, ainda assim, em linha com os dos estudos EMPA-REG e CANVAS.<sup>13-14</sup>

A leitura dos resultados deve ser, no entanto, cautelosa. Apesar de provirem de uma amostra aleatória de PDM2 do Centro de Portugal podem existir diferenças quanto à sua composição socioeconómica, literacia em diabetes, atividade física e a sua tipologia com outras regiões de Portugal. Também a atividade desenvolvida pelas equipas de saúde em cuidados de saúde primários (e não só dos médicos de MGF que nelas participam) pode ser diferente em função dos contextos organizacionais de cada ACeS. A prescrição de estilos de vida saudáveis e sua adesão são fatores importantes que no presente estudo não foram considerados e que se sabe serem atendidos em ensaios clínicos.<sup>13-14</sup> Devem ainda considerar-se como fatores confundidores, ou mesmo viéses, outras terapêuticas simultâneas, como metformina e análogos de GLP1, que se desconhece. Igualmente são desconhecidos os iSGLT2 prescritos e a sua dose e posologia. No entanto, como nos ensaios clínicos, os resultados foram obtidos adicionando o medicamento ao tratamento farmacológico que as normas nacionais e as *guidelines* aconselhavam à data de prescrição.<sup>17-18</sup> Finalmente, dever-se-á notar o facto de que o estudo decorreu ao longo de cinco anos, incluiu os cerca de dois anos (2020 e 2021) da pandemia a COVID-19 que, por ter sido uma situação atípica em todo o mundo, poderá ter influenciado os resultados. Entre 2017 e 2019, em estudo de semelhante metodologia mas de população de maiores dimensões, verificaram-se melhores valores para HbA1c e IMC, estando o PA pior.<sup>19</sup> Igualmente, e quanto aos registos, deve haver algum cuidado na leitura pela ausência de padronização na mensuração do PA.

No entanto, estes resultados permitem, dada a sua forma de obtenção, perceber o resultado no mundo real dos registos em cuidados de saúde primários, em particular da medicina geral e familiar e, em particular, na



região Centro de Portugal. Não foi possível obter informação sobre a adesão à terapêutica, porque não consta no SCLínico. O estudo de terapêuticas concomitantes e de patologias associadas não foi possível realizar-se por insuficiências nas saídas informáticas, mas o envelhecimento, a multimorbilidade e a polifarmacoterapia serão o padrão.<sup>20-21</sup>

## CONCLUSÃO

Entre 2017 e 2022, os iSLGT2 foram eficientes na redução do IMC e da HbA1c, embora apenas o IMC tenha tido redução significativa, o mesmo não se verificando com o PA, que teve um aumento não significativo.

A prevalência de PMD2 controladas pelo valor limite de HbA1c <7% teve dinâmica de crescimento negativa de -5,6 e um aumento de +0,4 pelo limite de corte de 8%.

Os registos carecem de melhoria de efetivação pela padronização da medição do PA.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Improving diabetes outcomes for all, a hundred years on from the discovery of insulin: report of the Global Diabetes Summit co-hosted by the World Health Organization and the Government of Canada [homepage]. Geneva: WHO; 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240038943>
2. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, 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.
3. Raposo JF. Diabetes: factos e números 2016, 2017 e 2018. *Rev Port Diabetes.* 2020;15(1):19-27.
4. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas [homepage]. 10th ed. IDF; 2021. Available from: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
5. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of care in diabetes – 2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl 1):S19-40.
6. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes – 2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl 1):S140-57.
7. Lajara R. The potential role of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in combination therapy for type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(17):2565-85.
8. Artasensi A, Pedretti A, Vistoli G, Fumagalli L. Type 2 diabetes mellitus: a review of multi-target drugs. *Molecules.* 2020;25(8):1987.
9. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255-323.
10. European Medicines Agency. SGLT2 inhibitors: referral [homepage]. Amsterdam: EMA; 2016 Feb. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/slt2-inhibitors>

11. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 6. Glycemic targets: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl 1):S97-110.
12. Portaria n.º 212/2017, de 19 de julho. *Diário da República. I Série;*(138).
13. 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(22):2117-28.
14. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57.
15. Zhang XL, Zhu QQ, Chen YH, Li XL, Chen F, Huang JA, et al. Cardiovascular safety, long-term noncardiovascular safety, and efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: a systemic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(2):e007165.
16. Lima Jr JC, Moura-Assis A, Cintra RM, Quinaglia T, Velloso LA, Sposito AC. Central role of obesity in endothelial cell dysfunction and cardiovascular risk. *Rev Assoc Med Bras.* 2019;65(1):87-97.
17. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Tratamento da diabetes tipo 2 [homepage]. Lisboa: SPD; [s.d.]. Available from: <https://guidelines.spd.pt/#/>
18. American Diabetes Association. Understanding type 2 diabetes [homepage]. Arlington: ADA; [s.d.]. Available from: <https://diabetes.org/diabetes/type-2>
19. Pinto MM. Diabetes: the influence of pharmacological treatment in disease control and underlying obesity [dissertation]. Coimbra: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2022. Available from: <https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/102412>
20. Prazeres F, Santiago LM. Prevalence of multimorbidity in the adult population attending primary care in Portugal: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2015;25(9):e009287.
21. Simões PA, Santiago LM, Maurício K, Simões JA. Prevalence of potentially inappropriate medication in the older adult population within primary care in Portugal: a nationwide cross-sectional study. *Patient Preference Adherence.* 2019;13:1569-76.

## CONTRIBUTO DOS AUTORES

Conceptualização, DPS, LMS, BO, JP; metodologia, DPS, LMS, BO, JP; *software*, LMS, BO; validação, DPS, LMS, BO; análise formal, LMS, BO; investigação, DPS, LMS; recursos, LMS, JP; curadoria de dados, DPS, LMS; redação do *draft* original, DPS, LMS; redação, revisão e validação do texto final, DPS, LMS, BO, JP; supervisão, LMS, BO, JP. Todos os autores leram e concordaram com a versão final do manuscrito.

## CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir quaisquer conflitos de interesse.

## ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Luiz Miguel Santiago  
E-mail: [luizmiguel.santiago@gmail.com](mailto:luizmiguel.santiago@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0002-9343-2827>

Recebido em 10-04-2023

Aceite para publicação em 01-10-2023



---

## ABSTRACT

### SGLT2 INHIBITORS FOR TYPE 2 DIABETES: HOW EFFICIENT ARE THEY IN THE ANALYTIC AND ANTHROPOMETRIC CONTROL?

**Objective:** To ascertain the five-year effectiveness of SGLT2 inhibitor (iSGLT2) medicines on Type 2 Diabetes Mellitus Persons (T2DMP) on haemoglobin (HbA1c), body mass index (BMI) and abdominal perimeter (AP) values.

**Methods:** Observational multicentric retrospective cohort study, in 2022, analysing data provided by the Regional Health Administration Authority (RHA) of Central for T2DMP (ICPC-2 – T90 classification) of Baixo Mondego and Dão Lafões, Portuguese NHS Primary Care Units clusters, medicated in 2017 with SGLT2i and re-studied in 2022, for closest date to the end of the year. Two values of HbA1c were taken as control cut-offs:  $\leq 7\%$  and  $\leq 8\%$ .

**Results:** A sample of  $n=264$ , 59.0% ( $n=156$ ) male was studied. From 2017 to 2022: HbA1c,  $7.62 \pm 1.21$  to  $7.56 \pm 1.12$  ( $\Delta = -0.8$ ) ( $p=0.951$ ); BMI,  $31.65 \pm 8.72$  to  $29.90 \pm 4.56$  ( $\Delta = -5.5$ ) ( $p < 0.001$ ); and AP,  $104.90 \pm 13.64$  to  $105.58 \pm 11.11$  ( $\Delta = +0.6$ ) ( $p=0.424$ ). The prevalence of controlled PMD2 under 65 years for HbA1c  $\leq 7\%$  in 2017 was 34.0% and in 2022 of 32.1%,  $\Delta = -5.50$ ; and for HbA1c  $\leq 8\%$  for older ones than 65 years of 74.8% in 2017 and of 74.3% in 2022,  $\Delta = -0.02$ .

**Discussion:** Comparing these values with previous ones, an improvement in HbA1c and BMI, and worsening of AP was verified, sarcopenia possibly reducing BMI not balanced by the AP increase.

**Conclusion:** The effectiveness of iSGLT2 in the reduction of HbA1c and BMI was verified, unlike the AP and the frequency of controlled PMD2.

**Keywords:** Type 2 diabetes mellitus; SGLT2 inhibitors; Analytic control; Anthropometric control.

---