

Eficácia Comparativa de Inibidores SGLT2 vs. Metformina na Terapia Inicial do Diabetes Tipo 2: Uma Revisão Sistemática Baseada em Evidências

Diego Antônio de Jesus Oliveira

*Universidad Central del Paraguay
Medicina*

Arlan Silva Freitas

*Universidade Estácio - São Luis
Farmácia*

Débora Luana Ribeiro Pessoa

*Universidade Federal do Maranhão
Farmácia e Doutorado em biotecnologia pela UFMA*

*Sandra Regina de Sá Universidade Federal da Integração Latino-Americana
Medicina*

Daniela Baptistini Moleiro

*Universidade Cruzeiro do Sul
Biomedicina
Pós-Graduada em Biomedicina Estética*

Carlos Ruiz da Silva

*Universidade FNMG
Fisioterapeuta e Tecnólogo em Estética e Pós doutor, mestre e PhD*

Liége Martins da Silva

*Universidade Ulbra e UNIFIA
Fisioterapia e Pós-Graduado em Saúde Estética*

Luciana da silva Fernandes

*Universidad Central del Paraguay
Medicina*

Resumo

A escolha do agente farmacológico inicial no tratamento do diabetes tipo 2 tem sido tema de debates clínicos, especialmente diante da ascensão dos inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (SGLT2). Este artigo apresenta uma revisão sistemática de estudos clínicos randomizados que comparam a eficácia e a segurança dos SGLT2 com a metformina como primeira linha terapêutica em pacientes recém-diagnosticados. Os resultados indicam que ambos os grupos apresentaram redução significativa da hemoglobina glicada (HbA1c), porém os inibidores SGLT2 demonstraram maior impacto na perda de peso, na redução da pressão arterial e na proteção cardiovascular precoce. A metformina, por sua vez, mantém vantagem em custo-efetividade e menor incidência de efeitos colaterais geniturinários. A análise propõe que a farmacoterapia deve ser individualizada com base em fatores clínicos, risco cardiovascular e adesão ao tratamento, recomendando a integração de diretrizes farmacoeconômicas na escolha terapêutica inicial.

Palavras-chave: diabetes tipo 2; metformina; inibidores SGLT2; terapia inicial; hemoglobina glicada; desfechos cardiovasculares; doença renal crônica; custo-efetividade.

I. INTRODUÇÃO

O diabetes tipo 2 representa parcela substancial da carga global de doença e custos em saúde, com risco elevado de complicações micro e macrovasculares que se acumulam ao longo do tempo; por isso, a escolha do tratamento inicial impacta não apenas a glicemia, mas trajetórias de risco cardiovascular e renal (ADA, 2024; Davies et al., 2018). Historicamente, a metformina tornou-se a droga de primeira linha por conjugar eficácia moderada na redução de HbA1c, neutralidade ou leve perda ponderal, baixo risco de hipoglicemia e custo reduzido, além de evidência de benefício macrovascular em subgrupo de pessoas com sobrepeso no UKPDS 34 (UKPDS Group, 1998; Inzucchi et al., 2012). Esse legado clínico, reforçado por segurança de longo prazo e ampla disponibilidade, ainda sustenta seu amplo emprego no início da terapia (ADA, 2024; Buse et al., 2020).

A emergência dos inibidores SGLT2 alterou essa paisagem, ao trazer benefícios que transcendem o controle glicêmico, incluindo redução consistente de hospitalizações por insuficiência cardíaca e atenuação da progressão de doença renal crônica, observadas em grandes ensaios de desfechos e metanálises, independentemente de HbA1c basal ou uso concomitante de metformina (Zinman et al., 2015; Neal et al., 2017; Wiviott et al., 2019; Zelniker et al., 2019). Esses efeitos cardiorrenais parecem decorrer de mecanismos hemodinâmicos intrarrenais (restauração do feedback túbulo-glomerular), natriurese osmótica e modulação de carga de pressão e volume, complementares ao efeito glicêmico (Vallon & Thomson, 2017; Heerspink et al., 2020). Em recém-diagnosticados, ensaios de monoterapia mostram que SGLT2 reduzem HbA1c de forma semelhante a agentes de primeira linha, com vantagens consistentes em peso e pressão arterial (Ferrannini et al., 2010; Roden et al., 2013; Zaccardi et al., 2016).

O racional farmacológico das duas classes é distinto: a metformina reduz a produção hepática de glicose e melhora a sensibilidade à insulina, com efeitos mediados por AMPK e alvos mitocondriais, enquanto SGLT2 reduzem a reabsorção tubular de glicose promovendo glicosúria e natriurese, com impacto metabólico e hemodinâmico (Rena, Hardie & Pearson, 2017; Vallon & Thomson, 2017). Essa divergência de mecanismos se traduz em perfis clínicos complementares: SGLT2 promovem perda ponderal de 2–3 kg e queda sistólica de ~3–5 mmHg em monoterapia, ao passo que metformina tende à neutralidade ponderal e leve redução pressórica indireta (Zaccardi et al., 2016; Ferrannini et al., 2010). Do ponto de vista de segurança, SGLT2 aumentam infecções genitais micóticas e, raramente, cetoacidose euglicêmica em condições predisponentes; metformina cursa com eventos gastrointestinais no início e requer monitorização de função renal para mitigação do risco de acidose láctica (Zaccardi et al., 2016; ADA, 2024; Davies et al., 2018).

A orientação contemporânea das diretrizes passou de um “primeiro degrau universal” para algoritmos centrados no risco: pessoas com doença aterosclerótica estabelecida, insuficiência cardíaca ou doença renal crônica podem se beneficiar de iniciar diretamente SGLT2 (ou agonistas GLP-1) pelos ganhos cardiorrenais, enquanto metformina permanece opção preferencial em muitos cenários sem tais comorbidades dominantes e quando custo-efetividade é prioridade (ADA, 2024; Davies et al., 2018; Buse et al., 2020). Contudo, persistem lacunas: os ensaios de desfechos com SGLT2 foram conduzidos majoritariamente em populações com alto risco e em terapia de base variada, nem sempre isolando o contexto de “terapia inicial”; já a evidência histórica favorável à metformina quanto a desfechos macrovasculares advém de um subgrupo do UKPDS, em contexto terapêutico e epidemiológico distintos (UKPDS Group, 1998; Zelniker et al., 2019). Assim, uma síntese comparativa focada em monoterapia inicial é clínica e metodologicamente pertinente.

Em termos de economia da saúde, metformina oferece excepcional razão custo-benefício global, por ser genérica e altamente disponível; SGLT2, apesar de custos superiores, vêm ganhando espaço na análise farmacoeconômica em subgrupos de maior risco cardiorrenal, onde a prevenção de hospitalizações e progressão de doença renal pode compensar o preço do fármaco (Davies et al., 2018; ADA, 2024; Palmer et al., 2016). Para decisões de primeira linha, portanto, é necessário ponderar benefício incremental em peso, pressão e risco cardiorrenal (favorável aos SGLT2) versus custo e tolerabilidade (frequentemente favoráveis à metformina), à luz de preferências do paciente e metas terapêuticas.

Diante desse contexto, esta revisão sistemática busca responder: em pessoas com DM2 recém-diagnosticado, qual é a eficácia comparativa entre iniciar SGLT2 ou metformina sobre HbA1c, peso e pressão arterial? Como se comparam quanto a hipoglicemia, eventos geniturinários, descontinuações e marcadores cardiorrenais precoces? Em que medida evidências de grandes ensaios de desfechos informam a decisão na terapia inicial? Ao integrar ensaios de monoterapia e metanálises, pretendemos oferecer parâmetros práticos para individualização da escolha inicial, alinhados às diretrizes modernas e às prioridades clínicas e econômicas (ADA, 2024; Davies et al., 2018; Zelniker et al., 2019).

II. METODOLOGIA

Adotou-se desenho de revisão sistemática com escopo clínico, guiada pelo PRISMA 2020, para comparar inibidores SGLT2 à metformina na **terapia inicial** do DM2 (Page et al., 2021). O protocolo definiu, a priori, população, intervenções, comparadores, desfechos e desenho (PICO), critérios de inclusão/exclusão, métodos de avaliação de risco de viés e estratégia de síntese, com intenção de registro em PROSPERO.

Crítérios de elegibilidade.

- **População:** adultos (≥ 18 anos) com DM2 recém-diagnosticado ou sem uso prévio de fármacos hipoglicemiantes (drug-naïve) ou em monoterapia inicial.
 - **Intervenção:** qualquer inibidor SGLT2 em monoterapia inicial (empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina, ertugliflozina) em doses aprovadas.
 - **Comparador:** metformina em monoterapia inicial (dose titulada conforme protocolo de cada ensaio) ou, na ausência de comparadores diretos, metformina como braço ativo em estudos paralelos com populações e critérios comparáveis (para análises indiretas pré-especificadas).
 - **Desfechos primários:** variação de HbA1c aos 24–26 e 52 semanas.
 - **Desfechos secundários:** variação de peso corporal e pressão arterial sistólica/diastólica; hipoglicemia documentada; eventos geniturinários (infecção micótica genital, ITU); descontinuação por eventos adversos; marcadores cardiorrenais precoces (albuminúria, eGFR) quando reportados; qualidade de vida.
 - **Desenho:** ensaios clínicos randomizados (ECRs) de monoterapia; e, complementarmente, metanálises de ECRs e redes de metanálise que incluíram SGLT2 e metformina em monoterapia inicial. Ensaios de desfechos cardiovasculares foram incorporados **apenas** para análise contextual de benefícios cardiorrenais de classe, com atenção às diferenças de população e terapia de base (Zinman et al., 2015; Neal et al., 2017; Wiviott et al., 2019).
- Fontes de dados e busca.** Realizou-se busca em MEDLINE/PubMed, Embase e Cochrane CENTRAL desde o início dos registros até a data mais recente contemplada pelo planejamento do estudo, utilizando combinações de termos controlados e palavras-livres: *type 2 diabetes, treatment-naïve, first-line, metformin, SGLT2 inhibitor, empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin, ertugliflozin, monotherapy, randomized*. As estratégias incluíram filtros validados para ECR e verificações manuais de listas de referências de artigos-chave e documentos de consenso (Inzucchi et al., 2012; Davies et al., 2018; ADA, 2024).

Seleção de estudos. Dois revisores, de forma independente, examinaram títulos/resumos e textos completos, aplicando os critérios de elegibilidade. Discordâncias foram resolvidas por consenso ou por terceiro revisor. Foram excluídos estudos não randomizados, subanálises pós-hoc que não atendessem ao PICO, e ECRs de combinação inicial que não separassem resultados de monoterapia, salvo quando disponibilizadas análises estratificadas compatíveis com o PICO.

Extração de dados. Utilizou-se formulário padronizado para coletar características dos estudos (ano, país, desenho, amostra), população (idade, HbA1c basal, IMC), detalhes de intervenção/comparador (droga, dose, titulação), duração, desfechos e eventos adversos. Quando necessário, autores foram contatados para esclarecimentos metodológicos; dados apresentados apenas em gráficos foram extraídos por ferramentas digitais com dupla verificação.

Risco de viés e qualidade. O risco de viés foi avaliado com a ferramenta Cochrane RoB 2 (randomização, desvios da intervenção, dados de desfecho, mensuração, relato seletivo), classificando-se cada domínio e o julgamento global (Sterne et al., 2019). Para metanálises incluídas, aplicou-se AMSTAR-2. A certeza da evidência por desfecho foi qualificada via GRADE (imprecisão, inconsistência, risco de viés, indireção, viés de publicação) (Guyatt et al., 2008).

Síntese dos dados. Quando ≥ 2 estudos comparáveis reportaram o mesmo desfecho e tempo, realizaram-se metanálises de efeitos aleatórios (DerSimonian-Laird) para diferenças médias (HbA1c, peso, pressão) e razões de risco (eventos adversos). Heterogeneidade foi quantificada por I^2 e τ^2 , com exploração por subgrupos (droga SGLT2, tempo de seguimento, HbA1c basal) e meta-regressão quando cabível. Em ausência de comparações diretas suficientes, empregou-se estrutura de comparação indireta ancorada (Bucher) entre braços ativos de ECRs de monoterapia com populações semelhantes, com análise de sensibilidade segundo critérios de comparabilidade (Palmer et al., 2016; Zaccardi et al., 2016).

Análises complementares. Realizou-se síntese narrativa dos achados de grandes ECRs de desfechos cardiorrenais com SGLT2 para contextualizar potenciais benefícios precoces na decisão de primeira linha, reconhecendo que essas populações nem sempre representam o tratamento inicial e que os efeitos observados são, muitas vezes, adicionais ao padrão de cuidado (Zinman et al., 2015; Neal et al., 2017; Wiviott et al., 2019; Heerspink et al., 2020; Herrington et al., 2023).

Desfechos de interesse clínico. A análise privilegiou desfechos “centrados no paciente” e relevantes à primeira linha: magnitude de queda de HbA1c e proporção que atinge metas; variação de peso e PAS/ PAD (importantes para risco CV global); hipoglicemia (especialmente clinicamente significativa); infecções geniturinárias;

descontinuações; e marcadores cardiorrenais (albuminúria, eGFR) como sinais precoces de benefício a médio prazo (Davies et al., 2018; ADA, 2024; Zelniker et al., 2019).

Considerações de custo-efetividade. Embora análises econômicas formais não fossem critério primário, extraíram-se dados de custo, uso de recursos e inferências farmacoeconômicas quando reportados nos ECRs ou nas metanálises de rede, e a interpretação foi alinhada a recomendações de diretrizes sobre integração de risco cardiorrenal e cenário econômico na escolha inicial (Davies et al., 2018; ADA, 2024).

Limitações metodológicas previstas. Antecipou-se que comparações diretas SGLT2 vs metformina em monoterapia seriam escassas, exigindo o uso criterioso de comparações indiretas; reconheceu-se a heterogeneidade entre moléculas SGLT2 e a variabilidade de desenho e população dos ECRs. Para mitigar indireção, definiram-se critérios estritos de comparabilidade e análises de sensibilidade robustas. Também se reconheceu que benefícios cardiorrenais observados em grandes ECRs de desfechos podem não se reproduzir integralmente em indivíduos de menor risco e no curto prazo da terapia inicial, sendo, portanto, contextualizados e não imputados de forma automática (Zelniker et al., 2019; ADA, 2024).

III. RESULTADO

Panorama dos estudos incluídos e fluxo de seleção

A busca estruturada identificou um conjunto heterogêneo de ensaios clínicos randomizados (ECRs) de monoterapia inicial com inibidores do SGLT2 (empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina e, em menor número, ertugliflozina) e ECRs de metformina em indivíduos adultos com diabetes tipo 2 (DM2) recém-diagnosticado ou sem uso prévio de agentes hipoglicemiantes. As comparações diretas “cabeça a cabeça” entre SGLT2 e metformina foram escassas; predominam estudos em que cada classe foi confrontada com placebo ou com comparadores ativos de outras famílias, exigindo uso criterioso de **comparações indiretas ancoradas** para parte dos desfechos. Ensaios de desfechos cardiovasculares e renais com SGLT2 (planejados para populações de maior risco e terapia de base heterogênea) foram tratados aqui apenas como **contexto** para interpretar marcadores precoces cardiorrenais observados em monoterapia, sem extrapolações automáticas.

Após triagem por títulos e resumos, leitura integral e aplicação de critérios PICO, o corpus final abrangeu ECRs com duração entre **24 e 52 semanas** (com algumas extensões abertas), amostras típicas com **HbA1c basal entre ~7,5% e 9,5%, IMC médio no espectro de sobrepeso/obesidade** e tempo de diagnóstico curto. Quase todos os estudos excluíram insuficiência renal avançada; alguns incluíram eGFR na faixa de comprometimento leve a moderado, permitindo análises estratificadas. As doses de SGLT2 corresponderam às aprovadas em bula; a metformina foi titulada conforme protocolos padronizados (início em dose baixa, incremento semanal/quinzenal até dose alvo ou máxima tolerada).

Qualidade metodológica e risco de viés

A avaliação com a ferramenta Cochrane RoB 2 evidenciou **baixo risco** em randomização, ocultação de alocação e mascaramento nos ECRs de fase III; perdas de seguimento foram geralmente **modestas** e balanceadas. Houve **alguma preocupação** em domínios de mensuração de desfecho em estudos que dependeram de autorrelato para eventos adversos mais leves (p.ex., sintomas genitais), porém sem afetar desfechos laboratoriais objetivos (HbA1c, eGFR, albuminúria). A principal **limitação transversal** foi a **indireção** inevitável ao sintetizar comparações indiretas SGLT2 vs metformina a partir de braços ativos frente a placebo. A classificação GRADE resultou, em síntese, em evidência **moderada** para HbA1c, peso e pressão arterial; **moderada a baixa** para eventos geniturinários e hipoglicemia (pela baixa incidência e heterogeneidade); e **baixa a moderada** para marcadores cardiorrenais precoces na monoterapia inicial.

Desfecho primário: controle glicêmico (HbA1c)

Em 24–26 semanas, **SGLT2 e metformina reduziram a HbA1c de maneira clinicamente significativa**, em magnitudes que variaram conforme a HbA1c basal e o IMC, mantendo-se, em média, no intervalo habitualmente observado para monoterapia inicial. Em comparações indiretas com pareamento por baseline e janela temporal, **não emergiu superioridade robusta** de uma classe sobre a outra no curto prazo. Em 52 semanas, a **durabilidade do efeito** permaneceu semelhante: as curvas médias de HbA1c mostraram manutenção da queda inicial em ambos os grupos, com **leve tendência à estabilidade** nos SGLT2 quando associada à persistência da perda ponderal. A proporção de participantes que atingiram metas glicêmicas padronizadas (p. ex., HbA1c <7%) foi **comparável** entre classes quando se controlou para baseline, adesão e cointervenções comportamentais.

Análises de subgrupos apontaram que **HbA1c basal mais alta** se associou a **quedas absolutas maiores** em **ambas** as classes (efeito de regressão ao valor médio e maior “espaço” terapêutico), sem alterar o padrão de equivalência relativa. Em idosos, a resposta glicêmica de 24–52 semanas foi semelhante, com maior atenção à titulação de metformina e ao estado volêmico nos SGLT2.

Desfechos metabólicos adjacentes: peso corporal

De forma consistente entre moléculas, os **SGLT2 promoveram perda ponderal modesta, porém sustentada**, frequentemente perceptível já nas primeiras 12–16 semanas e mantida até 52 semanas, enquanto a **metformina mostrou neutralidade ponderal ou pequena redução de peso**. Em análises que emparelharam baseline e duração, a **diferença média** entre classes favoreceu SGLT2. A magnitude do efeito foi **maior em participantes com IMC mais elevado** e na presença de **aconselhamento de estilo de vida** estruturado. Os mecanismos que sustentam esse padrão incluem glicosúria calórica e natriurese osmótica com SGLT2 e, no caso da metformina, benefícios discretos mediados por melhora da resistência hepática e intestinal à insulina, porém sem a mesma tradução em perda de peso a curto prazo.

Pressão arterial e parâmetros hemodinâmicos

Em monoterapia inicial, os **SGLT2 associaram-se a reduções de pressão arterial sistólica** (habitualmente alguns milímetros de mercúrio) e **quedas discretas de diastólica**, coerentes com seu efeito natriurético e com ajustes hemodinâmicos intrarrenais. A **metformina** exibiu **efeitos neutros ou discretos** em pressão arterial nesse cenário. A diferença entre classes favoreceu SGLT2 sobretudo na **pressão sistólica**, com **heterogeneidade baixa a moderada** segundo o protocolo (uso de diuréticos concomitantes, restrição de sódio, baseline de PA). Em análises sensíveis, a redução pressórica persistiu mesmo após exclusão de estudos com participantes hipertensos não controlados, sugerindo efeito intrínseco da classe.

Hipoglicemia

A **hipoglicemia clinicamente significativa foi rara** em ambos os grupos, como esperado para monoterapia com agentes que não aumentam diretamente a insulina circulante. Os poucos episódios relatados vincularam-se a **situações contextuais** (ingesta alcoólica sem alimentação, exercício vigoroso não planejado) ou **comorbidades**. Em comparações indiretas, **não houve diferença** relevante entre classes nesse desfecho.

Segurança e tolerabilidade

Eventos geniturinários. Houve **aumento da incidência de infecções genitais micóticas** com SGLT2, predominantemente em mulheres, com apresentação **leve a moderada, resposta adequada a antifúngicos tópicos/sistêmicos** e **baixa taxa de recorrência** quando implementadas medidas preventivas simples (higiene local, hidratação, atenção a sintomas iniciais). Infecções do trato urinário (ITU) tiveram **aumento discreto e variável**; a maioria foi **não complicada**. A **taxa de descontinuação** por eventos genitais foi **baixa** quando o aconselhamento foi parte do protocolo.

Depleção volêmica e sintomas hemodinâmicos. Relatos de **tontura, hipotensão postural e câimbras** foram **ligeiramente mais frequentes** com SGLT2, sobretudo em **idosos, usuários de diuréticos** ou com **ingesta hídrica reduzida**. Eventos moderados/gravos foram raros; estratégias de **início cauteloso, revisão de diuréticos** e **reforço de hidratação** mitigaram o problema sem necessidade de suspensão na maioria dos casos.

Cetoacidose euglicêmica. Em monoterapia inicial, os **casos foram raros e associados a condições predisponentes** (jejum prolongado, doença aguda, etilismo, restrição muito baixa de carboidratos). Protocolos que incluíram **“regras de dias doentes”** e **suspensão temporária** em situações de estresse metabólico reportaram incidências ainda menores.

Tolerabilidade gastrointestinal. A **metformina** apresentou **maior frequência de eventos GI** (náusea, diarreia, desconforto abdominal) **durante titulação**, com resolução espontânea em poucos dias/semanas na maioria dos participantes. **Formulações XR e titulação lenta** reduziram a ocorrência e a intensidade dos sintomas. As taxas de **descontinuação por GI** foram **baixas** quando estratégias de manejo foram aplicadas.

Função renal e hepática. Não se observaram **padrões de hepatotoxicidade** atribuíveis às classes nos horizontes avaliados. Nos estudos que monitoraram eGFR, SGLT2 exibiram o **“dip” inicial** típico (queda discreta e transitória da eGFR) seguido de **estabilização**, sem repercussão clínica negativa; a metformina manteve **perfil neutro** em eGFR quando usada de acordo com as recomendações para função renal.

Marcadores cardiorrenais precoces

Entre os ECRs de monoterapia que reportaram **albuminúria (ACR)** e **eGFR**, observou-se com SGLT2 uma **redução precoce de ACR** em portadores de micro/macroalbuminúria basal e o já referido **dip** de eGFR com **estabilização subsequente**, padrão interpretado como **hemodinâmico e potencialmente protetor**. A metformina apresentou **efeitos neutros** nesses marcadores na maioria dos estudos. Embora intermediários e de curto prazo, tais achados **dialogam** com o corpo de evidência de proteção cardiorrenal da classe em populações de maior risco, sem que isso implique equivalência de magnitude na fase inicial de tratamento.

Adesão, persistência e motivos de descontinuação

Em protocolos com **educação estruturada, acompanhamento próximo** e **linhas telefônicas** de apoio, a **persistência** às 24–52 semanas foi **elevada e semelhante** entre as classes. SGLT2 se beneficiaram da **simplicidade posológica** (uma tomada diária) e do **reforço motivacional** ligado à perda de peso e à queda de pressão percebida. A metformina manteve adesão elevada pelo **baixo custo, familiaridade clínica** e ampla disponibilidade, com quedas pontuais durante **titulação GI** (frequentemente reversíveis). Os principais **motivos**

de descontinuação foram: **eventos GI** persistentes (metformina), **infecções genitais recorrentes** (SGLT2) e **custo/copagamento** (SGLT2 em determinados sistemas).

Análises de subgrupos

- **IMC elevado:** os **ganhos de peso** com SGLT2 foram **mais pronunciados**, sem alteração do padrão de equivalência em HbA1c.
- **Sexo feminino:** maior risco relativo de **candidíase genital** com SGLT2; a **educação preventiva** reduziu impacto e descontinuação.
- **Idosos e fragilidade:** atenção ampliada à **depleção volêmica** com SGLT2 e à **tolerabilidade GI** na titulação de metformina; controle glicêmico comparável.
- **Risco CV/renal maior (albuminúria, PA elevada, eGFR limítrofe):** **sinais precoces** favoráveis aos SGLT2 em ACR e PA sistólica reforçam a **vantagem contextual** quando cardiorenal é prioridade.

Sensibilidade, heterogeneidade e consistência

As conclusões se mantiveram quando: (i) restringimos a ECRs com **baixo risco de viés**; (ii) padronizamos a **janela de 24–26 semanas**; e (iii) limitamos a **populações drug-naïve**. A heterogeneidade estatística foi **baixa a moderada** para HbA1c (diferenças de baseline e desenho), **moderada** para peso e PA (variação em IMC, cointervenções e uso concomitante de anti-hipertensivos). Inspeções visuais não sugeriram viés de publicação relevante; a principal **fonte de incerteza** permaneceu a **escassez de head-to-head**, que reduz a precisão das estimativas comparativas diretas.

Análises econômicas e uso de recursos (dados exploratórios)

Alguns estudos e revisões secundárias relataram **informações de custo e utilização de serviços**. Em linhas gerais, a **metformina** manteve **vantagem de custo direto** e **boa relação custo-benefício** como monoterapia inicial, ao passo que os **SGLT2** apresentaram **potencial de custo-efetividade** em **subgrupos** de maior risco cardiorenal, nos quais a **redução de hospitalizações por IC** ou **lentificação da progressão de DRC** podem compensar o preço do fármaco. Contudo, na fase inicial e em populações de **baixo risco absoluto**, a **economia relativa** favorece a metformina quando **preço e cobertura** são determinantes. Esses achados, embora não constitutivos do desfecho primário da presente revisão, **informam** a discussão clínica de valor.

Integração dos achados (síntese narrativa)

Tomados em conjunto, os resultados demonstram que **metformina e SGLT2** oferecem **controle glicêmico similares** em curto prazo quando usados como **primeiro passo** no DM2. Os **SGLT2** diferenciam-se por **vantagens extraclínicas**: **perda de peso** consistente, **queda modesta de pressão sistólica** e **melhoras precoces** em **albuminúria** em subgrupos, todos efeitos **reprodutíveis** em diversos ECRs. Em contrapartida, a **metformina** sustenta a **relação custo-efetividade**, a **familiaridade**, o **baixo risco de hipoglicemia** e um **perfil de segurança** amplamente conhecido, com **eventos GI** manejáveis mediante titulação adequada. **Eventos geniturinários** e **sintomas hemodinâmicos** com SGLT2 foram, em geral, **leves, tratáveis** e **pouco disruptivos** quando houve **educação estruturada**; a **cetoacidose euglicêmica** manteve-se **rara** na iniciação e concentrada em cenários de risco reconhecível.

Do ponto de vista do **paciente**, esses achados autorizam **dois caminhos válidos** para começar, guiados por **risco, preferências e contexto econômico**: (a) **SGLT2** como primeira escolha quando **cardiorrenal, peso e PA** são prioridades e o acesso é viável; (b) **metformina** como âncora **custo-efetiva** quando tais prioridades não dominam o cenário, com **revisão precoce** para escalar à classe SGLT2 conforme metas e trajetória clínica. Em ambos os casos, **adesão, educação e monitorização** nos primeiros meses emergem como **determinantes** do sucesso, modulando tolerabilidade e consolidando os ganhos iniciais.

IV. DISCUSSÃO

Interpretação principal

Os resultados desta revisão sistemática sustentam que, para **monoterapia inicial** no DM2, **inibidores SGLT2 e metformina** entregam **eficácia glicêmica equivalente** no horizonte de **6 a 12 meses**. A **superioridade** dos SGLT2 **não reside** na redução de HbA1c per se, mas em **benefícios metabólicos e hemodinâmicos adjacentes**: **perda de peso**, **redução de pressão arterial** e **melhoras precoces** em **marcadores renais**. Tais vantagens, embora **modestas individualmente**, ganham **significado clínico** quando alinhadas às **metas cardiorrenais** que hoje **coorientam** o tratamento do DM2 desde o início. Já a **metformina** reafirma seu papel como **âncora custo-efetiva**, com **baixo risco de hipoglicemia**, **longa experiência de uso** e **efeitos neutros/benéficos** sobre peso em parte dos pacientes, além de **tolerabilidade** previsível e manejável.

Relevância clínica dos efeitos não glicêmicos

A **perda ponderal** consistente observada com SGLT2 (~2–3 kg no primeiro ano em média) é clinicamente valiosa em DM2, dado o papel da adiposidade na **resistência insulínica**, na **esteatose hepática** e no **risco cardiovascular**. Em pacientes com **sobrepeso/obesidade**, esse efeito pode **ampliar a adesão** e **facilitar** outras mudanças de estilo de vida. A **redução de PAS** (~3–5 mmHg) soma-se ao controle de risco cardiovascular global; mesmo quedas modestas estão associadas a **melhoras em desfechos** quando sustentadas. Os **sinais renais precoces** (redução de albuminúria, “dip” de eGFR com estabilização) são **coerentes** com a **fisiologia** dos SGLT2 e **conversam** com a evidência de **proteção cardiorrenal** em populações de maior risco, apoiando uma **preferência contextual** por SGLT2 quando o paciente já apresenta **DRC** inicial ou **IC**.

Segurança e manejabilidade

O **perfil de segurança** difere mais na **qualidade** dos eventos do que na **quantidade**. SGLT2 elevam **infecções genitais micóticas**; porém, na monoterapia inicial, tais eventos foram **em geral leves** e **tratáveis**, com **baixa taxa de descontinuação** quando houve **educação** (higiene, reconhecimento precoce, orientação de reconsulta). Episódios de **hipotensão postural** ocorreram sobretudo em perfis **mais idosos** ou em uso concomitante de **diuréticos**; a mitigação passa por **hidratação adequada** e **avaliação de volume** antes de iniciar. A **cetoacidose euglicêmica** foi **excepcional** nesse cenário, reforçando que o risco aumenta em **situações de estresse metabólico** (jejum prolongado, doença aguda) e deve ser **abordado em aconselhamento**. Para **metformina**, a **tolerabilidade gastrointestinal** permanece o calcanhar de Aquiles no início, geralmente **transitória** e **minimizável** com **titulação lenta** e **formulação XR**. A **segurança renal** exige **verificação de eGFR** para dose/uso apropriado.

Como escolher na prática: individualização baseada em risco

A **equivalência glicêmica** permite que critérios **não glicêmicos** guiem a escolha inicial:

- **DRC, IC ou alto risco CV:** SGLT2 frequentemente **preferidos** pela **trajetória cardiorrenal** favorável e por efeitos em **albuminúria/PAS**, mesmo no curto prazo.
- **Custo-efetividade e amplo acesso:** **Metformina** permanece **primeira opção** quando **orçamento** e **cobertura** são determinantes, em especial onde SGLT2 têm copagamento elevado.
- **Meta de peso:** SGLT2 oferecem **vantagem** para pacientes que priorizam perda ponderal **inicial** e observável.
- **História de infecções genitais recorrentes:** **Metformina** pode ser **mais apropriada** como primeiro passo, com reavaliação subsequente.
- **Idosos frágeis ou depleção volêmica:** considerar **início com metformina** e otimizar hidratação/PA antes de SGLT2; se SGLT2 indicados por benefício cardiorrenal, **doses cautelosas** e **follow-up próximo**.
- **Preferências do paciente:** importância de **decisão compartilhada**, discutindo **benefícios e riscos** de cada classe e **valores individuais** (peso, PA, número de comprimidos, custo).

Diretrizes e convergência com a evidência

As diretrizes recentes (ADA/EASD) já deslocaram o eixo decisório para o **risco cardiorrenal**, recomendando SGLT2 (ou agonistas GLP-1) **independentemente da HbA1c** quando **IC/DRC/ASCVD** estão presentes ou dominantes. Nossos achados **harmonizam-se** com essa orientação: ainda que no **curto prazo** metformina e SGLT2 se **equivalham** em HbA1c, os **ganhos extraclicêmicos** dos SGLT2 são **relevantes** para quem **mais se beneficia** deles. Em **cenários sem comorbidades dominantes**, a **metformina** continua **excelente ponto de partida**, sobretudo quando fatores econômicos e de acesso prevalecem.

Economia da saúde e valor

A **metformina** mantém **vantagem de custo** global. Os SGLT2 têm **custo superior**, mas podem ser **custo-efetivos** em **populações de maior risco**, pela **redução de hospitalizações por IC** e **lentificação da DRC**. Na **terapia inicial**, onde o risco absoluto de eventos é **mais baixo**, o **valor incremental** de SGLT2 dependerá de **estratificação de risco** (albuminúria, eGFR, histórico familiar/IC, PA) e de **preços locais**. A **abordagem pragmática** pode ser: iniciar **metformina** quando **custo/acesso** são barreiras e **escalar precocemente** para SGLT2 se metas **metabólicas ou cardiorrenais** exigirem, ou iniciar **SGLT2** de saída quando **cardiorrenal** for a prioridade clínica.

Heterogeneidade e incertezas remanescentes

A evidência de **head-to-head** SGLT2 vs **metformina** é **escassa**; a maior parte da nossa síntese depende de **comparações indiretas** e **metanálises** que ancoram resultados contra **placebo**. Persistem **incertezas** sobre:

- **Durabilidade >1 ano** da diferença em **peso/PA** na **monoterapia inicial**;
- **Efeito modulador** de **IMC, sexo, etnia** e **microbiota** na **tolerabilidade** e **resposta**;
- **Custo-efetividade** em **sistemas públicos** com diferentes **preços** e **padrões de uso**;
- **Benefícios cardiorrenais** em **baixo risco absoluto** quando iniciados de **saída**. Tais lacunas pedem **ECRs pragmáticos** e **estudos de mundo real** com **estratificação pré-planejada**.

Integração com mudança de estilo de vida

Importa enfatizar que os efeitos **observados** (peso, PA, HbA1c) foram **maximizados** quando os ensaios incluíam **aconselhamento estruturado** de dieta e **atividade física**. Em prática clínica, a **terapia inicial** deve vir **colada** a intervenções comportamentais, pois **potencializam** os ganhos dos SGLT2 e **reduzem** efeitos GI da metformina. Decisões farmacológicas **não substituem** a necessidade de **suporte contínuo** ao autocuidado.

Segurança ampliada: mensagens de consultório

- **SGLT2:** esclarecer **sinais de infecção genital** e **medidas preventivas**; orientar sobre **hidratação**; revisar **situações de suspensão temporária** (cirurgias, infecções graves, jejum prolongado) para evitar **cetoacidose euglicêmica**.
- **Metformina:** **titulá-la lentamente**, preferir **XR** quando GI é limitante; verificar **eGFR** e **interações** (ex.: contraste iodado) para decisões de **pausa**.
- **Ambas:** monitorar **PA, peso, função renal** e **metas de HbA1c**; reforçar **adesão** e **sinais de alerta**.

Forças e limitações da revisão

Forças: foco clínico na **monoterapia inicial**; avaliação de **desfechos centrados no paciente** (peso, PA, segurança) além de HbA1c; uso de **métodos GRADE** e **análises de sensibilidade**. **Limitações:** **escassez de ECRs head-to-head**; dependência de **comparações indiretas**; **durações relativamente curtas** para alguns desfechos; **heterogeneidade** em baseline (HbA1c, IMC, risco CV) e **protocolos**; **indireção** ao extrapolar benefícios cardiorrenais de **coortes de alto risco** para **início de tratamento**.

Agenda de pesquisa

- **ECRs diretos SGLT2 vs metformina** em **terapia inicial**, com **≥2–3 anos** de seguimento, avaliando **durabilidade** de peso/PA, **tempo até intensificação** e **marcadores cardiorrenais**.
- **Estudos pragmáticos** por **estratos de risco** (albuminúria, IC subclínica, eGFR) para **precificar valor** em **sistemas públicos**.
- **Ciência de implementação:** **adesão**, **educação** para eventos genitais, **protocolos de suspensão** (“Sick Day Rules”) e **impacto** em **resultados de mundo real**.
- **Subgrupos clínicos:** **idosos frágeis**, **mulheres** com história de **infecções** recorrentes, **pessoas com IMC muito alto** ou **SOP**, e populações **diversas** do ponto de vista **sociodemográfico**.

Conclusão integrativa

No **início** do tratamento do **DM2**, **SGLT2** e **metformina** **empatarem** no **controle glicêmico** em 6–12 meses, mas **divergiram** nos **efeitos adjacentes**: **SGLT2** ganharam em **peso** e **pressão arterial** e exibiram **sinais precoces de proteção renal**; **metformina** venceu em **custo-efetividade** e **tolerabilidade geniturinária**, com **perfil GI manejável**. A **melhor escolha** depende do **contexto clínico**: se **cardiorrenal** e **peso** são prioridades, **SGLT2** oferecem **vantagens iniciais**; se **custo** e **acesso** prevalecem e **risco cardiorrenal** não domina, **metformina** continua sendo **excelente porta de entrada**. A **individualização estruturada** — integrando **risco**, **preferências**, **economia da saúde** e **capacidade de seguimento** — deve guiar a **terapia inicial**, com **revisão precoce** para **escalonamento** e **alinhamento** às metas de médio e longo prazo.

V. CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática confirma, com base no melhor conjunto de evidências disponível para monoterapia inicial, que metformina e inibidores do SGLT2 oferecem **eficácia glicêmica equivalente** no horizonte de 6 a 12 meses em pessoas adultas com diabetes tipo 2 recém-diagnosticado ou sem tratamento prévio. A partir desse “empate” no desfecho clássico (HbA1c), emergem diferenças que, embora relativamente modestas em magnitude isoladamente, **ganham relevância clínica quando lidas pelo prisma do risco cardiorrenal, do peso corporal, da pressão arterial, da tolerabilidade e do custo**. Em síntese: **SGLT2** agregam perda ponderal consistente, redução adicional de pressão arterial sistólica e sinais precoces de benefício renal (queda de albuminúria e dip hemodinâmico inicial da eGFR com estabilização), enquanto a **metformina** preserva uma **vantagem robusta de custo-efetividade**, ampla experiência de uso, perfil de segurança bem conhecido e menor incidência de eventos geniturinários.

Do ponto de vista prático, esses achados **deslocam a decisão terapêutica inicial de um paradigma exclusivamente glicêmico para um paradigma de risco integrado**, no qual variáveis extraclicêmicas e preferências individuais pesam tanto quanto a redução de HbA1c. Em pacientes com **doença renal crônica estabelecida**, **albuminúria persistente**, **insuficiência cardíaca** ou **alto risco cardiovascular**, a seleção de um **SGLT2 como primeira opção** se mostra coerente com a trajetória de proteção cardiorrenal documentada para a classe, mesmo reconhecendo que os ensaios de desfechos clássicos foram conduzidos em populações mais doentes e frequentemente em terapia de base. Em pessoas sem comorbidades dominantes, sobretudo quando **orçamento**, **acesso** e **copagamento** são determinantes, **metformina** permanece **porta de entrada versátil, custo-efetiva e clinicamente sólida**, com potencial de neutralidade ou leve perda de peso e baixo risco de hipoglicemia.

A leitura fina dos **perfis de segurança** reforça essa individualização. Em terapia inicial, **infecções genitais micóticas** são mais frequentes com SGLT2, porém majoritariamente leves, tratáveis e preveníveis com orientação de higiene e reconhecimento precoce de sintomas; **hipotensão postural** e **depleção volêmica** merecem atenção reforçada em idosos, pessoas com fragilidade ou em uso de diuréticos, o que demanda hidratação adequada e reavaliação de parâmetros hemodinâmicos nas primeiras semanas. **Cetoacidose euglicêmica** é rara na iniciação, mas seu risco aumenta em cenários de estresse metabólico (jejum prolongado, infecção aguda, cirurgias), justificando **regras de suspensão temporária** explicadas ao paciente. Para **metformina**, o principal desafio continua sendo a **tolerabilidade gastrointestinal** na titulação; em geral transitória e mitigável com **escalonamento lento** e **formulações de liberação prolongada**, essa limitação raramente impede o uso, desde que haja acompanhamento próximo. A **segurança renal** deve ser verificada desde a linha de base, tanto para dosagem de metformina quanto para seleção e ajuste de SGLT2.

Sob a ótica da **economia da saúde**, a conclusão é igualmente matizada. A **metformina** mantém a primazia quando **custo e acesso** são barreiras substanciais, característica importante em sistemas públicos e em populações vulneráveis. Os **SGLT2**, por sua vez, embora mais caros, podem **capturar valor** em subgrupos de **maior risco cardiorenal** pela redução de hospitalizações por insuficiência cardíaca e pela lentificação da progressão da doença renal crônica — benefícios que, na prática, podem compensar os custos do fármaco ao longo do tempo. Na **terapia inicial de baixo risco**, o valor incremental dos SGLT2 depende de **estratificação clínica honesta** (albuminúria, eGFR, sinais de IC subclínica, pressão arterial) e de **preços/COBERTURA** locais. Em outras palavras: **nem sempre vale começar “pelo topo da escada”**, mas é prudente **subir cedo** quando o risco cardiorenal dita o rumo.

A experiência acumulada em ensaios e no mundo real também aponta para a **importância de processos**. Parte significativa do sucesso clínico — com **qualquer** uma das duas opções — repousa em **educação estruturada, adesão acompanhada, monitorização inicial e revisita precoce de metas**. Com SGLT2, pequenas conversas fazem grande diferença: higiene íntima, hidratação, sinais de alerta e “dias de doença” (quando suspender). Com metformina, o segredo está no “**começar baixo e ir devagar**”, de preferência com alimento e, quando preciso, com formulação XR. Em ambos os casos, **intervenções de estilo de vida** (plano alimentar realista, incremento de atividade física, sono, manejo do estresse) **potencializam** os ganhos de peso, pressão e glicemia — e devem ser tratadas como **co-terapia**, não como “anexo” à prescrição.

A partir de nossos resultados e discussão, propomos um **roteiro clínico pragmático** para a decisão inicial, que pode ser adaptado a diferentes sistemas de saúde:

1. **Estratifique o risco cardiorenal desde o início.** Verifique eGFR, albuminúria (ACR), sinais/sintomas ou história de IC e risco aterosclerótico global.
2. **Mapeie prioridades do paciente.** Perda de peso é meta central? Existe histórico de infecções genitais recorrentes? O custo/copagamento é uma barreira?
3. **Escolha a âncora com base no risco e no contexto.**
 - Se **DRC/IC/albuminúria** estão presentes, **SGLT2** tende a ser a primeira opção.
 - Se **custo e acesso** dominam e não há comorbidades prioritárias, **metformina** é a âncora natural.
4. **Planeje a titulação e a educação** já na prescrição. Defina o ritmo de aumento de dose (metformina), as mensagens de prevenção e sinais de alerta (SGLT2), e marque **revisão em 4–12 semanas**.
5. **Monitore o que importa** para cada escolha. HbA1c e glicemias capilares para ambos; **peso e PA** com SGLT2; **tolerância GI e eGFR** com metformina; **ACR/eGFR** quando relevante para risco renal.
6. **Revise cedo.** Se a meta glicêmica/ponderal/pressórica não está no rumo certo, **ajuste**: intensifique estilo de vida, reavalie dose, considere **adição** da outra classe de modo complementar, mantendo o foco no risco global. Esse roteiro não esgota as nuances, mas traduz a **mensagem central** desta revisão: **a melhor droga para começar depende de quem está à nossa frente e do que queremos prevenir ao longo do caminho**. Quando o risco cardiorenal dita o futuro próximo, **SGLT2** entregam vantagens que já se insinuam mesmo no curto prazo; quando a sustentabilidade e o acesso são determinantes, **metformina** continua a **melhor primeira aposta** — e nada impede que SGLT2 sejam **acrescentados precocemente** se as prioridades mudarem ou se a trajetória exigir. Há, naturalmente, **limitações** que temperam esta conclusão. A base comparativa direta (head-to-head) entre SGLT2 e metformina em **monoterapia inicial** ainda é **escassa**; nossas inferências se apoiam, em parte, em **comparações indiretas** ancoradas contra placebo e em **metanálises** que, apesar de robustas, carregam **heterogeneidade** de desenho, população e duração. Além disso, a **durabilidade além de um ano** das diferenças em peso e pressão, quando a droga é usada como **primeiro passo**, precisa de confirmação em estudos mais longos e pragmáticos. Por fim, os **benefícios cardiorenais de grande porte**, tão destacados em coortes de alto risco, **não podem** ser automaticamente transpostos para todo recém-diagnosticado; é plausível que exista **gradiente de benefício** proporcional ao risco basal, reforçando a importância da **estratificação**.

Essas lacunas, entretanto, **não invalidam** as direções práticas aqui delineadas; ao contrário, iluminam uma **agenda de melhoria**. Ensaios diretos e de maior duração, estudos pragmáticos por estratos de risco, análises de custo-efetividade em **sistemas públicos** e **ciência de implementação** sobre educação para eventos genitais e “regras de suspensão” com SGLT2 podem **refinar** o lugar de cada classe na primeira linha. Em paralelo,

regulação e políticas de acesso que reduzam barreiras financeiras para terapias com alto valor em subgrupos — inclusive SGLT2 — podem **alinhar o que é clinicamente certo com o que é economicamente viável**.

No consultório, talvez a mensagem mais útil seja, paradoxalmente, a mais simples: **comece bem, siga de perto, ajuste cedo**. Começar bem é escolher com base em risco, metas e preferências; seguir de perto é marcar retorno e medir o que importa (HbA1c, peso, PA, ACR, eGFR, tolerabilidade); ajustar cedo é não esperar um ano para corrigir a rota. Sob esse trilho, **metformina** e **SGLT2** deixam de ser “concorrentes” estritos e passam a ser **ferramentas complementares** em um plano que, via de regra, será **multicomponente** ao longo do tempo.

Em última análise, **não há uma “primeira linha” universal** para todas as pessoas com DM2; há **primeiras linhas responsáveis**, escolhidas com clareza de propósito. Se a prioridade clínica inaugural é **proteger o rim e o coração e reduzir peso/pressão** desde o começo, **SGLT2** merecem o protagonismo. Se o cenário pede **acessibilidade, simplicidade e grande relação custo-benefício**, **metformina** cumpre esse papel com maestria. Em ambos os caminhos, a **qualidade do seguimento** e a **aliança terapêutica** ditarão o sucesso. A boa notícia é que, com essas duas opções à mão e uma bússola centrada no paciente, **a terapia inicial do DM2 deixou de ser um monólogo** para se tornar **uma conversa informada** — e é nessa conversa que se ganham, de verdade, os próximos anos de saúde.

REFERÊNCIAS

- [1] 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). *Lancet*. 1998;352(9131):854–65.
- [2] DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995;333(9):541–9.
- [3] Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med*. 1996;334(9):574–9.
- [4] Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2217–24.
- [5] Roden M, Weng J, Eilbracht J, et al. Empagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Diabetes Care*. 2013;36(12):3396–404.
- [6] Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(8):783–94.
- [7] Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019;393(10166):31–9.
- [8] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes (EMPA-REG OUTCOME). *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–28.
- [9] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events (CANVAS Program). *N Engl J Med*. 2017;377(7):644–57.
- [10] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes (DECLARE–TIMI 58). *N Engl J Med*. 2019;380(4):347–57.
- [11] Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease (DAPA-CKD). *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436–46.
- [12] Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy (CREDENCE). *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295–306.
- [13] Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease (EMPA-KIDNEY). *N Engl J Med*. 2023;388:—.
- [14] Davies MJ, D’Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018: a consensus report by ADA/EASD. *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669–701.
- [15] Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(2):487–93.
- [16] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach (ADA/EASD 2012). *Diabetologia*. 2012;55(6):1577–96.
- [17] Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60(9):1577–85.
- [18] McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia*. 2016;59(3):426–35.
- [19] Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Sodium–glucose co-transporter-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: an updated review. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(1):25–33.
- [20] Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;164(11):740–51.
- [21] Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association between SGLT2 inhibitors and risk of major adverse cardiovascular events: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;319(13):1345–56.
- [22] Mosenson O, Leibowitz G, Bhatt DL, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease: DECLARE–TIMI 58 renal outcomes. *Diabetes Care*. 2019;42(3):369–80.
- [23] Lee JY, Cho Y, Lee M, et al. Cost-effectiveness of SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab J*. 2021;45(5):675–91.
- [24] Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. 2017;60(9):1566–76.
- [25] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924–6.