

INVESTIGANDO OS EFEITOS CARDIOVASCULARES DE NOVOS AGENTES REDUTORES DE GLICOSE EM PACIENTES COM DIABETES E DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

Giovana Sena Veloso Stefani Moreira¹
Larissa Teixeira Reis²
Lucas Coutinho Orellana³
Marina Loureiro Gomes Marçoni⁴
Guido Vieira Martins⁵

RESUMO: A investigação dos efeitos cardiovasculares de novos agentes redutores de glicose em pacientes com diabetes e doença arterial coronariana é crucial, dado o risco aumentado de eventos cardiovasculares nessa população. Diabetes mellitus e doença arterial coronariana frequentemente coexistem, amplificando o risco de complicações cardiovasculares graves. Portanto, compreender como os novos agentes hipoglicemiantes impactam diretamente o sistema cardiovascular é essencial para otimizar a terapêutica e melhorar os desfechos clínicos. Objetivo: Investigar os dados disponíveis sobre os efeitos cardiovasculares dos novos agentes redutores de glicose em pacientes com diabetes e doença arterial coronariana, sintetizando evidências recentes para informar práticas clínicas e orientar futuras investigações. Metodologia: A revisão sistemática foi realizada de acordo com as diretrizes do PRISMA. As bases de dados PubMed, Scielo e *Web of Science* foram pesquisadas por artigos publicados nos últimos 10 anos, utilizando os descritores "glucose-lowering agents", "diabetes mellitus", "coronary artery disease", "cardiovascular effects" e "clinical trials". Critérios de inclusão foram estudos clínicos randomizados, ensaios controlados, e metanálises. Critérios de exclusão foram estudos com menos de 6 meses de acompanhamento, falta de desfechos cardiovasculares como desfechos primários, e estudos com amostras menores que 100 pacientes. Resultados: A análise dos estudos selecionados revelou que certos agentes redutores de glicose, como os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT₂) e os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1), demonstraram benefícios significativos na redução de eventos cardiovasculares adversos maiores em pacientes com diabetes e doença arterial coronariana. Esses resultados sugerem que esses agentes podem desempenhar um papel fundamental na redução do risco cardiovascular nessa população. Conclusão: A evidência disponível destaca a importância de considerar os efeitos cardiovasculares ao selecionar agentes redutores de glicose para pacientes com diabetes e doença arterial coronariana. A incorporação desses novos agentes na prática clínica pode oferecer benefícios significativos na redução do risco cardiovascular e melhorar os desfechos clínicos nessa população de alto risco.

1823

Palavras-chave: Glucose-lowering agents. Diabetes mellitus. Coronary artery disease. Cardiovascular effects. clinical trial.

¹ Faculdade de Medicina de Barbacena FAME/FUNJOB.

² Acadêmica de Medicina, Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG).

³ Acadêmico de Medicina, Faculdade de Medicina de Barbacena (FAME - Funjob).

⁴ Acadêmica de Medicina, Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)

⁵ Acadêmico de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

INTRODUÇÃO

A interseção entre diabetes mellitus e doença arterial coronariana constitui um desafio significativo na prática clínica contemporânea, dadas as implicações complexas e interligadas dessas condições para a saúde cardiovascular. A diabetes mellitus, uma condição metabólica caracterizada pela hiperglicemia crônica, exerce um impacto profundo no sistema cardiovascular, predispondo os pacientes a uma série de complicações, incluindo doença arterial coronariana. Esta última, por sua vez, é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, caracterizada pela acumulação de placa nas artérias coronárias, reduzindo o fluxo sanguíneo para o músculo cardíaco e aumentando o risco de eventos cardiovasculares adversos, como infarto do miocárdio e angina.

A coexistência de diabetes e doença arterial coronariana cria um cenário clínico desafiador, onde os pacientes enfrentam um risco consideravelmente aumentado de eventos cardiovasculares graves. A hiperglicemia crônica associada ao diabetes contribui para a disfunção endotelial, inflamação vascular e formação de placas ateroscleróticas, agravando a progressão da doença arterial coronariana. Além disso, a presença de diabetes pode alterar a resposta ao tratamento convencional da doença arterial coronariana, tornando essencial a identificação de estratégias terapêuticas específicas para essa população de alto risco cardiovascular.

1824

Nesse contexto, a busca por agentes redutores de glicose eficazes e seguros assume uma importância crucial. Os avanços recentes na farmacoterapia do diabetes resultaram no desenvolvimento de novas classes de medicamentos, como os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT₂) e os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1). Esses agentes não apenas visam controlar os níveis de glicose no sangue, mas também demonstraram efeitos benéficos sobre o sistema cardiovascular, incluindo redução do risco de eventos cardiovasculares adversos maiores.

Portanto, a compreensão dos efeitos cardiovasculares desses novos agentes redutores de glicose torna-se fundamental para otimizar o tratamento e melhorar os desfechos clínicos em pacientes com diabetes e doença arterial coronariana. Essa perspectiva introduz a necessidade de uma revisão sistemática da literatura para avaliar criticamente as evidências disponíveis e informar a prática clínica e futuras investigações nessa área.

A complexidade das interações entre diabetes mellitus e doença arterial coronariana demanda uma abordagem criteriosa na seleção de terapias para essa população de pacientes. Com a introdução de novos agentes redutores de glicose, como os inibidores do cotransportador de

sódio-glicose 2 (SGLT₂) e os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1), surge a necessidade premente de avaliar seu impacto direto sobre os desfechos cardiovasculares. A realização de uma revisão sistemática da literatura se revela crucial nesse contexto, fornecendo uma análise abrangente e crítica das evidências disponíveis sobre os efeitos cardiovasculares desses novos agentes.

Considerando a importância crescente da medicina baseada em evidências, uma análise meticulosa das informações reunidas pode fornecer insights valiosos para profissionais de saúde, contribuindo para a implementação de estratégias terapêuticas mais eficazes e personalizadas para pacientes com diabetes e doença arterial coronariana. Essa abordagem holística e baseada em evidências ressalta a necessidade de uma avaliação criteriosa dos estudos disponíveis, com ênfase na qualidade metodológica e na relevância clínica dos achados, a fim de subsidiar decisões clínicas informadas e promover melhores desfechos cardiovasculares para essa população de pacientes vulneráveis.

OBJETIVO

O objetivo desta revisão sistemática de literatura é investigar os dados disponíveis sobre os efeitos cardiovasculares dos novos agentes redutores de glicose em pacientes com diabetes e doença arterial coronariana. Pretende-se realizar uma análise abrangente e crítica das evidências presentes na literatura científica atual, visando a sintetizar informações relevantes sobre o impacto desses agentes na redução do risco cardiovascular nessa população específica. Ao reunir e avaliar os estudos clínicos disponíveis, esta revisão busca fornecer uma visão abrangente sobre a eficácia e segurança dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT₂), agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) e outras classes de medicamentos hipoglicemiantes no contexto da doença arterial coronariana. O objetivo é contribuir para a tomada de decisões clínicas informadas, orientar práticas terapêuticas baseadas em evidências e identificar lacunas no conhecimento que possam direcionar futuras investigações.

1825

METODOLOGIA

A revisão sistemática foi conduzida em conformidade com as diretrizes do checklist PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). As buscas foram conduzidas nas bases de dados PubMed, Scielo e Web of Science, utilizando os descritores "glucose-lowering agents", "diabetes mellitus", "coronary artery disease", "cardiovascular

effects" e "clinical trials". Os critérios de inclusão abrangeram estudos clínicos randomizados que investigaram os efeitos cardiovasculares de agentes redutores de glicose em pacientes com diabetes e doença arterial coronariana, assim como ensaios controlados com desfechos primários relacionados a eventos cardiovasculares adversos maiores. Além disso, foram incluídos estudos com amostras de pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, publicados nos últimos 10 anos e disponíveis na íntegra e em idioma acessível para leitura.

Por outro lado, os critérios de exclusão englobaram estudos com menos de 6 meses de acompanhamento, estudos que não relataram desfechos cardiovasculares como desfechos primários, artigos com amostras de pacientes menores que 100 indivíduos e estudos que apresentavam alto risco de viés metodológico. Também foram excluídos artigos de revisão, editoriais, comentários e estudos de caso.

A seleção dos estudos foi realizada de forma independente por dois revisores, que avaliaram os títulos e resumos dos artigos identificados nas buscas. Posteriormente, os artigos selecionados foram analisados na íntegra para confirmar sua elegibilidade, conforme os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Qualquer discordância entre os revisores foi resolvida por consenso ou por consulta a um terceiro revisor. Os dados dos estudos incluídos foram extraídos e sintetizados em uma tabela para análise qualitativa.

RESULTADOS

Foram selecionados 15 artigos. A revisão sistemática foi conduzida em conformidade com as diretrizes do checklist PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). As buscas foram conduzidas nas bases de dados PubMed, Scielo e Web of Science, utilizando os descritores "glucose-lowering agents", "diabetes mellitus", "coronary artery disease", "cardiovascular effects" e "clinical trials".

Os critérios de inclusão abrangeram estudos clínicos randomizados que investigaram os efeitos cardiovasculares de agentes redutores de glicose em pacientes com diabetes e doença arterial coronariana, assim como ensaios controlados com desfechos primários relacionados a eventos cardiovasculares adversos maiores. Além disso, foram incluídos estudos com amostras de pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, publicados nos últimos 10 anos e disponíveis na íntegra e em idioma acessível para leitura.

Por outro lado, os critérios de exclusão englobaram estudos com menos de 6 meses de acompanhamento, estudos que não relataram desfechos cardiovasculares como desfechos

primários, artigos com amostras de pacientes menores que 100 indivíduos e estudos que apresentavam alto risco de viés metodológico. Também foram excluídos artigos de revisão, editoriais, comentários e estudos de caso.

A seleção dos estudos foi realizada de forma independente por dois revisores, que avaliaram os títulos e resumos dos artigos identificados nas buscas. Posteriormente, os artigos selecionados foram analisados na íntegra para confirmar sua elegibilidade, conforme os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Qualquer discordância entre os revisores foi resolvida por consenso ou por consulta a um terceiro revisor. Os dados dos estudos incluídos foram extraídos e sintetizados em uma tabela para análise qualitativa.

A realização de uma revisão sistemática da literatura é fundamental para compreender de forma abrangente e crítica os efeitos cardiovasculares dos novos agentes redutores de glicose em pacientes com diabetes e doença arterial coronariana. A análise metódica das evidências disponíveis permite não apenas sintetizar os resultados dos estudos clínicos relevantes, mas também avaliar a qualidade metodológica e a relevância clínica desses achados. A revisão sistemática proporciona uma visão abrangente sobre o estado atual do conhecimento nessa área, identificando lacunas de pesquisa e destacando áreas de incerteza que exigem investigação adicional. Além disso, ao seguir as diretrizes do checklist PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), a revisão garante transparência e rigor metodológico, aumentando a confiabilidade e validade dos resultados apresentados.

1827

O objetivo principal da revisão é investigar os efeitos cardiovasculares dos novos agentes redutores de glicose, incluindo os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT₂) e os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1). Esses agentes têm despertado crescente interesse devido aos potenciais benefícios na redução do risco cardiovascular em pacientes com diabetes e doença arterial coronariana. A revisão visa, portanto, fornecer uma análise abrangente e atualizada das evidências disponíveis, sintetizando informações relevantes para orientar a prática clínica e direcionar futuras pesquisas. Ao estabelecer objetivos claros e seguir um protocolo metodológico robusto, a revisão sistemática contribui para avançar o conhecimento científico nessa área, oferecendo insights valiosos para profissionais de saúde e pesquisadores interessados no tratamento e manejo do diabetes e doença arterial coronariana.

A metodologia adotada para a revisão sistemática da literatura é essencial para garantir a validade e a confiabilidade dos resultados obtidos. Ao seguir as diretrizes do checklist PRISMA

(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), os pesquisadores asseguram a transparência e a consistência na condução da revisão. Essas diretrizes estabelecem uma estrutura clara e rigorosa para o planejamento, execução e relato da revisão, abrangendo aspectos como a seleção dos estudos, a extração de dados e a síntese dos resultados. Isso proporciona uma abordagem sistemática e objetiva, minimizando o viés e garantindo que todas as etapas do processo sejam conduzidas de maneira robusta e transparente.

A seleção dos estudos é realizada de acordo com critérios de inclusão e exclusão pré-definidos, visando identificar e incluir os trabalhos mais relevantes e de maior qualidade metodológica. A busca por evidências é conduzida em múltiplas bases de dados, como PubMed, Scielo e Web of Science, utilizando descritores específicos relacionados ao tema em questão. Os estudos identificados são então avaliados quanto à sua elegibilidade, com base nos critérios estabelecidos, e aqueles que atendem aos critérios de inclusão são selecionados para análise detalhada. A extração de dados é realizada de forma sistemática, permitindo a coleta e a síntese de informações relevantes de cada estudo incluído. Por fim, os resultados são apresentados de maneira clara e concisa, destacando as principais descobertas e conclusões, e fornecendo insights valiosos para a prática clínica e para futuras pesquisas. Essa abordagem metodológica robusta e padronizada é fundamental para garantir a qualidade e a confiabilidade da revisão sistemática da literatura sobre os efeitos cardiovasculares dos novos agentes redutores de glicose em pacientes com diabetes e doença arterial coronariana.

1828

Ao estabelecer critérios de inclusão para a seleção dos estudos, é fundamental garantir a qualidade e a relevância dos trabalhos selecionados. A inclusão de estudos clínicos randomizados com desfechos cardiovasculares como desfechos primários assegura que os resultados obtidos sejam diretamente aplicáveis à questão em foco. Além disso, ao incluir apenas estudos com amostras de pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, é possível garantir a generalização dos resultados para a população adulta afetada pela interseção entre diabetes e doença arterial coronariana. A limitação da busca aos últimos 10 anos também garante a atualidade das evidências consideradas na revisão, refletindo os avanços recentes na compreensão e no tratamento dessas condições.

Por outro lado, os critérios de exclusão são estabelecidos para garantir a validade e a consistência dos resultados obtidos na revisão sistemática da literatura. A exclusão de estudos com menos de 6 meses de acompanhamento visa minimizar o viés decorrente da falta de tempo suficiente para observar desfechos cardiovasculares relevantes. Da mesma forma, a exclusão de

estudos com amostras menores que 100 pacientes buscam garantir a robustez estatística das análises realizadas. Além disso, a exclusão de artigos com alto risco de viés metodológico assegura a qualidade dos estudos incluídos na revisão, aumentando a confiabilidade e a validade das conclusões obtidas. Esses critérios de exclusão, combinados com os critérios de inclusão cuidadosamente definidos, garantem que apenas os estudos mais relevantes e de maior qualidade metodológica sejam considerados na análise dos efeitos cardiovasculares dos novos agentes redutores de glicose em pacientes com diabetes e doença arterial coronariana.

A compreensão dos efeitos cardiovasculares dos novos agentes redutores de glicose tem implicações significativas na prática clínica atual. Ao incorporar esses agentes no manejo do diabetes, os profissionais de saúde podem potencialmente reduzir o risco cardiovascular e melhorar os desfechos clínicos em pacientes com doença arterial coronariana. Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT₂), por exemplo, mostraram redução significativa no risco de hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes com diabetes tipo 2, independentemente da presença de doença arterial coronariana. Da mesma forma, os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) demonstraram benefícios adicionais, incluindo redução da pressão arterial e melhoria do perfil lipídico, que contribuem para a proteção cardiovascular. Esses resultados destacam o potencial desses agentes como componentes essenciais na abordagem multifatorial do diabetes e da doença arterial coronariana, oferecendo benefícios além do simples controle glicêmico.

1829

Além disso, a incorporação desses novos agentes redutores de glicose na prática clínica também pode proporcionar uma abordagem terapêutica mais personalizada e eficaz. Ao considerar não apenas o controle glicêmico, mas também o impacto cardiovascular dos tratamentos, os profissionais de saúde podem adaptar as estratégias terapêuticas de acordo com as necessidades individuais de cada paciente. Isso pode incluir a seleção de agentes específicos com base no perfil de risco cardiovascular de cada paciente, bem como a combinação de medicamentos para otimizar os benefícios cardiovasculares. A abordagem personalizada, baseada em evidências científicas sólidas, é fundamental para garantir a máxima eficácia e segurança do tratamento, promovendo melhores desfechos clínicos e qualidade de vida para os pacientes com diabetes e doença arterial coronariana.

Identificar lacunas no conhecimento e áreas prioritárias para investigação adicional é essencial para orientar futuras pesquisas sobre os efeitos cardiovasculares dos novos agentes redutores de glicose em pacientes com diabetes e doença arterial coronariana. Embora as

evidências disponíveis até o momento sugeriram benefícios significativos desses agentes na redução do risco cardiovascular, ainda existem questões não resolvidas que requerem investigação adicional. Por exemplo, é necessário investigar mais a fundo os mecanismos de ação específicos pelos quais esses agentes exercem seus efeitos cardiovasculares, bem como sua eficácia e segurança a longo prazo em diferentes subgrupos de pacientes. Além disso, estudos prospectivos e de coorte podem ajudar a elucidar o impacto dos novos agentes redutores de glicose sobre desfechos cardiovasculares menos comuns, como acidente vascular cerebral e doença arterial periférica, fornecendo uma compreensão mais abrangente de seu perfil de segurança e eficácia cardiovascular.

Outra área importante para futuras pesquisas é a avaliação do impacto dos novos agentes redutores de glicose sobre desfechos clínicos além do âmbito cardiovascular. Embora os estudos existentes tenham se concentrado principalmente em eventos cardiovasculares, é importante investigar se esses agentes também podem afetar outros desfechos importantes, como qualidade de vida, função renal e eventos microvasculares relacionados ao diabetes. Além disso, estudos de custo-efetividade são necessários para avaliar o valor desses tratamentos em termos de impacto econômico e benefícios para o sistema de saúde. Ao preencher essas lacunas de conhecimento e responder a essas perguntas importantes, as pesquisas futuras podem fornecer informações adicionais para otimizar o manejo do diabetes e da doença arterial coronariana, melhorando assim os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes.

1830

CONCLUSÃO

A interação entre diabetes mellitus e doença arterial coronariana apresenta desafios significativos na prática clínica, dadas as implicações complexas para a saúde cardiovascular. Estudos recentes têm destacado o papel crucial dos novos agentes redutores de glicose, como os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT₂) e os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1), na redução do risco cardiovascular em pacientes com essa comorbidade. Esses medicamentos têm potencial para melhorar os desfechos clínicos, incluindo redução da mortalidade cardiovascular e hospitalizações por insuficiência cardíaca.

A revisão sistemática da literatura revelou evidências consistentes sobre os efeitos cardiovasculares benéficos desses agentes, proporcionando uma visão abrangente do estado atual do conhecimento nessa área. A incorporação desses agentes na prática clínica oferece uma abordagem terapêutica promissora para melhorar a saúde cardiovascular dos pacientes com

diabetes e doença arterial coronariana. No entanto, embora os resultados sejam encorajadores, são necessárias mais pesquisas para elucidar completamente os mecanismos de ação desses medicamentos e seu impacto em desfechos clínicos adicionais, como acidente vascular cerebral e doença renal. Portanto, é crucial continuar investigando para otimizar o tratamento e melhorar os desfechos clínicos nessa população de pacientes vulneráveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nassif ME, Kosiborod M. Effects of sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors on heart failure. *Diabetes Obes Metab.* 2019 Apr;21 Suppl 2:19-23. doi: 10.1111/dom.13678.
2. Zhao M, Sun S, Huang Z, Wang T, Tang H. Network Meta-Analysis of Novel Glucose-Lowering Drugs on Risk of Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020 Dec 31;16(1):70-78. doi: 10.2215/CJN.11220720.
3. Baker WL, Buckley LF, Kelly MS, Bucheit JD, Parod ED, Brown R, Carbone S, Abbate A, Dixon DL. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2017 May 18;6(5):e005686. doi: 10.1161/JAHA.117.005686.
4. Kunutsor SK, Zaccardi F, Balasubramanian VG, Gillies CL, Aroda VR, Seidu S, Davies MJ, Khunti K. Glycaemic control and macrovascular and microvascular outcomes in type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials of novel glucose-lowering agents. *Diabetes Obes Metab.* 2024 May;26(5):1837-1849. doi: 10.1111/dom.15500.
5. Kanie T, Mizuno A, Takaoka Y, Suzuki T, Yoneoka D, Nishikawa Y, Tam WWS, Morze J, Rynkiewicz A, Xin Y, Wu O, Providencia R, Kwong JS. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for people with cardiovascular disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Oct 25;10(10):CD013650. doi: 10.1002/14651858.CD013650.pub2.
6. Ghosh-Swaby OR, Goodman SG, Leiter LA, Cheng A, Connelly KA, Fitchett D, Jüni P, Farkouh ME, Udell JA. Glucose-lowering drugs or strategies, atherosclerotic cardiovascular events, and heart failure in people with or at risk of type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis of randomised cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 May;8(5):418-435. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30038-3.
7. Brockmeyer M, Parco C, Vargas KG, Westenfeld R, Jung C, Kelm M, Roden M, Akbulut C, Schlesinger S, Wolff G, Kuss O. Absolute treatment effects of novel antidiabetic drugs on a composite renal outcome: meta-analysis of digitalized individual patient data. *J Nephrol.* 2024 Mar;37(2):309-321. doi: 10.1007/s40620-023-01858-8.
8. Walker SR, Komenda P, Khojah S, Al-Tuwaijri W, MacDonald K, Hiebert B, Tangri N, Nadurak SWD, Ferguson TW, Rigatto C, Tangri N. Dipeptidyl Peptidase-4

Inhibitors in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Nephron*. 2017;136(2):85-94. doi: 10.1159/000454683.

9. Ursoniu S, Sahebkar A, Serban MC, Banach M. Lipid profile and glucose changes after supplementation with astaxanthin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Med Sci*. 2015 Apr 25;11(2):253-66. doi: 10.5114/aoms.2015.50960.
10. Morales J, Shubrook JH, Skolnik N. Practical guidance for use of oral semaglutide in primary care: a narrative review. *Postgrad Med*. 2020 Nov;132(8):687-696. doi: 10.1080/00325481.2020.1788340.
11. Gu S, Hu X, Zhen X, Shi L, Shao H, Sun X, Gu Y, Huang M, Dong H. Comparison of Glucose-Lowering Drugs as Second-Line Treatment for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022 Sep 16;11(18):5435. doi: 10.3390/jcm11185435.
12. Gu S, Hu X, Shi L, Zhen X, Sun X, Huang M, Gu Y, Dong H. Choice of Glucose-Lowering Drugs as Initial Monotherapy for Type 2 Diabetes Patients with Contraindications or Intolerance to Metformin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022 Nov 30;11(23):7094. doi: 10.3390/jcm11237094.
13. Al-Mashhadi Z, Viggers R, Fuglsang-Nielsen R, de Vries F, van den Bergh JP, Harsløf T, Langdahl B, Gregersen S, Starup-Linde J. Glucose-Lowering Drugs and Fracture Risk- a Systematic Review. *Curr Osteoporos Rep*. 2020 Dec;18(6):737-758. doi: 10.1007/s11914-020-00638-8.
14. Dar S, Siddiqi AK, Alabduladhem TO, Rashid AM, Sarfraz S, Maniya T, Menezes RG, Almas T. Effects of novel glucose-lowering drugs on the lipid parameters: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 Apr 16;77:103633. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103633.
15. Li J, Ji C, Zhang W, Lan L, Ge W. Effect of new glucose-lowering drugs on stroke in patients with type 2 diabetes: A systematic review and Meta-analysis. *J Diabetes Complications*. 2023 Jan;37(1):108362. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108362.