

SGLT-2i para a prevenção de eventos cardiovasculares em portadores com *Diabetes mellitus* tipo 2

SGLT-2i for the prevention of cardiovascular events in patients with type 2 Diabetes mellitus

SGLT-2i para la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2

Recebido: 18/05/2022 | Revisado: 12/06/2022 | Aceito: 14/06/2022 | Publicado: 15/06/2022

Wellington Felipe do Nascimento Barros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3254-7903>

Centro Universitário São Miguel, Brasil

E-mail: wellingtonfelipe1933@gmail.com

Fábio Henrique Portella Corrêa de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2337-3489>

Centro Universitário São Miguel, Brasil

E-mail: fportella@gmail.com

Resumo

Objetivo: Abordar a utilização dos SGLT-2i para a prevenção de eventos cardiovasculares em portadores com diabetes mellitus tipo 2. **Materiais e Métodos:** Trata-se de um estudo descritivo, do tipo revisão integrativa da literatura. As buscas literárias ocorreram a partir de artigos indexados na SciELO, PubMed e MEDLINE, este último via BVS, no idioma em inglês entre 2017 a 2022 (últimos 5 anos). Para a realização das buscas, foram considerados termos em DeSC e MeSH em associação com operadores booleanos: (Diabetes Mellitus, Type 2) AND (Cardiovascular Diseases) AND (Prevention) AND (Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors). **Resultados:** No geral, as análises dos estudos revelaram benefícios em diversos desfechos cardiovasculares. Os SGLT-2i reduziram ECAM, o composto de (morte cardiovascular e HIC), infarto do miocárdio não fatal, HIC ou IC, morte cardiovascular, morte por todas as causas, porém, sem eficácia nos eventos cerebrovasculares. Analisando os resultados cardiovasculares, foram descobertos proteção nos eventos renais, com diminuição na progressão da albuminúria, insuficiência renal e compostos renais. Verificando os subgrupos de pacientes, os SGLT-2i diminuíram vários eventos cardiovasculares principalmente nos indivíduos com IC, DCV, função renal reduzida e DRC, notando-se neste último, melhoras nos eventos renais. Comparações dos SGLT-2i versus outros agentes antidiabéticos realizaram-se, na qual se observaram menores riscos em diferentes eventos cardiovasculares e renais com os SGLT-2i. **Conclusão:** De fato, a prevenção em diversos desfechos cardiovasculares foi comprovada com os SGLT-2i nos portadores de diabetes mellitus tipo 2.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus Tipo 2; Doenças cardiovasculares; Ensino em saúde; Prevenção de doenças; Inibidores do Transportador 2 de Sódio-Glicose.

Abstract

Objective: To address the use of SGLT-2i for the prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. **Materials and Methods:** This is a descriptive, integrative literature review. Literary searches took place from articles indexed in SciELO, PubMed and MEDLINE, the latter via BVS, in english between 2017 and 2022 (last 5 years). To perform the searches, terms in DeSC and MeSH were considered in association with Boolean operators: (Diabetes Mellitus, Type 2) AND (Cardiovascular Diseases) AND (Prevention) AND (Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors). **Results:** Overall, study analyzes revealed benefits in a variety of cardiovascular outcomes. SGLT-2i reduced MACE, the composite of (cardiovascular death and ICH), non-fatal myocardial infarction, ICH or HF, cardiovascular death, all-cause death, but without efficacy on cerebrovascular events. Analyzing the cardiovascular results, protection in renal events was found, with a decrease in the progression of albuminuria, renal failure and renal compounds. Checking the subgroups of patients, SGLT-2i decreased several cardiovascular events, mainly in individuals with HF, CVD, reduced renal function and CKD, noting in the latter, improvements in renal events. Comparisons of SGLT-2i versus other antidiabetic agents were performed, in which lower risks were observed in different cardiovascular and renal events with SGLT-2i. **Conclusion:** In fact, prevention in several cardiovascular outcomes was proven with SGLT-2i in patients with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: Diabetes Mellitus, Type 2; Cardiovascular Diseases; Health teaching; Disease prevention; Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors.

Resumen

Objetivo: Abordar el uso de SGLT-2i para la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. **Materiales y Métodos:** Se trata de una revisión bibliográfica descriptiva e integradora. Las búsquedas

literarias se realizaron a partir de artículos indexados en SciELO, PubMed y MEDLINE, este último vía BVS, en inglés entre 2017 y 2022 (últimos 5 años). Para realizar las búsquedas se consideraron términos en DeSC y MeSH en asociación con operadores booleanos: (Diabetes Mellitus, Type 2) AND (Cardiovascular Diseases) AND (Prevention) AND (Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors). Resultados: En general, los análisis del estudio revelaron beneficios en una variedad de resultados cardiovasculares. SGLT-2i redujo MACE, el compuesto de (muerte cardiovascular e ICH), infarto de miocardio no fatal, ICH o HF, muerte cardiovascular, muerte por cualquier causa, pero sin eficacia en eventos cerebrovasculares. Analizando los resultados cardiovasculares se encontró protección en eventos renales, con disminución en la progresión de albuminuria, insuficiencia renal y compuestos renales. Revisando los subgrupos de pacientes, SGLT-2i disminuyó varios eventos cardiovasculares, principalmente en individuos con IC, ECV, función renal reducida y ERC, notándose en estos últimos mejorías en los eventos renales. Se realizaron comparaciones de SGLT-2i frente a otros agentes antidiabéticos, en las que se observaron menores riesgos en diferentes eventos cardiovasculares y renales con SGLT-2i. Conclusión: De hecho, la prevención en varios resultados cardiovasculares se demostró con SGLT-2i en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Palabras clave: Diabetes Mellitus Tipo 2; Enfermedades cardiovasculares; Enseñanza em salud; Prevención de enfermedades; Inhibidores del Cotransportador de Sodio-Glucosa 2.

1. Introdução

O diabetes mellitus (DM) é um distúrbio metabólico que se apresenta na presença de hiperglicemia. Cerca de 90-95% dos diabéticos são acometidos pelo Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2). A prevalência para esse tipo aumentou de 150 milhões em 2000 para mais de 450 milhões em 2019 e esse número tende a aumentar para 700 milhões até o ano de 2045 (Artasensi et al., 2020; Magkos et al., 2020; Petersmann et al., 2018; Veelen et al., 2020).

As doenças cardiovasculares (DCV) estão associadas ao diabetes, afetando 32,2% das pessoas com essa enfermidade. Os indivíduos com DM2 em comparação com a população ausente dessa patologia apresentam riscos de morte e eventos cardiovasculares entre 2-4 vezes a mais. Isso pode ser comprovado através de dados estatísticos, onde 20,1% das mortes totais geradas pelas DCV acometem indivíduos sem diabetes em contrapartida aos 47,2% com diabetes (Einarson et al., 2018; Rawshani et al., 2018).

Devido aos efeitos adversos com o aumento de eventos cardiovasculares a partir da utilização da rosiglitazona, os medicamentos diabéticos despertaram a necessidade de estudos em segurança cardiovascular para serem aprovados. Por conta dessa questão, em 2008, a Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos da América (FDA) e a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) regulamentaram a necessidade de que fossem realizados estudos clínicos de segurança cardiovascular para os novos antidiabéticos que viriam a ser lançados no mercado (Aguiar et al., 2019).

Recentemente, novos agentes redutores de glicose, em especial os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT-2i) foram lançados no mercado. Seu mecanismo ocorre através da inibição da reabsorção de glicose na região proximal do túbulo renal, localização responsável pela reabsorção de 90% da glicose. Além do efeito de classe, outros resultados foram observados, como redução do peso corporal e da pressão arterial, fatores essenciais para os riscos cardiovasculares (Baruah et al., 2019; Dharmalingam et al., 2020; Giugliano et al., 2021).

A predisposição genética e problemas relacionados ao estilo de vida, como sedentarismo, alimentação rica em carboidratos e gorduras, acabam levando os indivíduos a desenvolverem o DM2, que é o principal contribuinte para o número de pessoas com diabetes. Essa doença é uma das principais questões de saúde pública no mundo devido às complicações macrovasculares e microvasculares. Diante dessa perspectiva, os SGLT-2i, tornaram-se uma nova opção terapêutica favorável para os portadores com DM2, visto que efeitos extras dessa classe de fármaco atuaram na melhora dos desfechos cardiovasculares (Himanshu et al., 2020; Kawade et al., 2020; Lu et al., 2020; Tan et al., 2019).

A partir desta questão, este trabalho pretende responder à pergunta norteadora: os SGLT-2i são capazes de promoverem a prevenção de eventos cardiovasculares em portadores com diabetes mellitus tipo 2?

Portanto, o presente trabalho tem como objetivo abordar a utilização dos SGLT-2i para a prevenção de eventos cardiovasculares em portadores com diabetes mellitus tipo 2.

2. Materiais e Métodos

Trata-se de um estudo descritivo, do tipo revisão integrativa da literatura, realizado a partir das seguintes etapas: identificação do tema e desenvolvimento da pergunta norteadora; estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão, análise e seleção dos estudos; interpretação dos dados e resultados; apresentação da revisão. A questão norteadora foi: “os SGLT-2i são capazes de promoverem a prevenção de eventos cardiovasculares em portadores com diabetes mellitus tipo 2?”.

As buscas literárias ocorreram a partir de artigos indexados na biblioteca virtual brasileira da *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), internacional da *National Library of Medicine* (PubMed) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), este último via portal regional da biblioteca virtual em saúde (BVS).

Os critérios de inclusão foram estudos com revisões sistemáticas e meta-análises, que contivesse resumos e textos completos disponíveis publicados no idioma em inglês e que tivesse relação com a temática proposta, indexados nos referidos bancos de dados e portal, publicados entre 2017 a 2022 (últimos 5 anos).

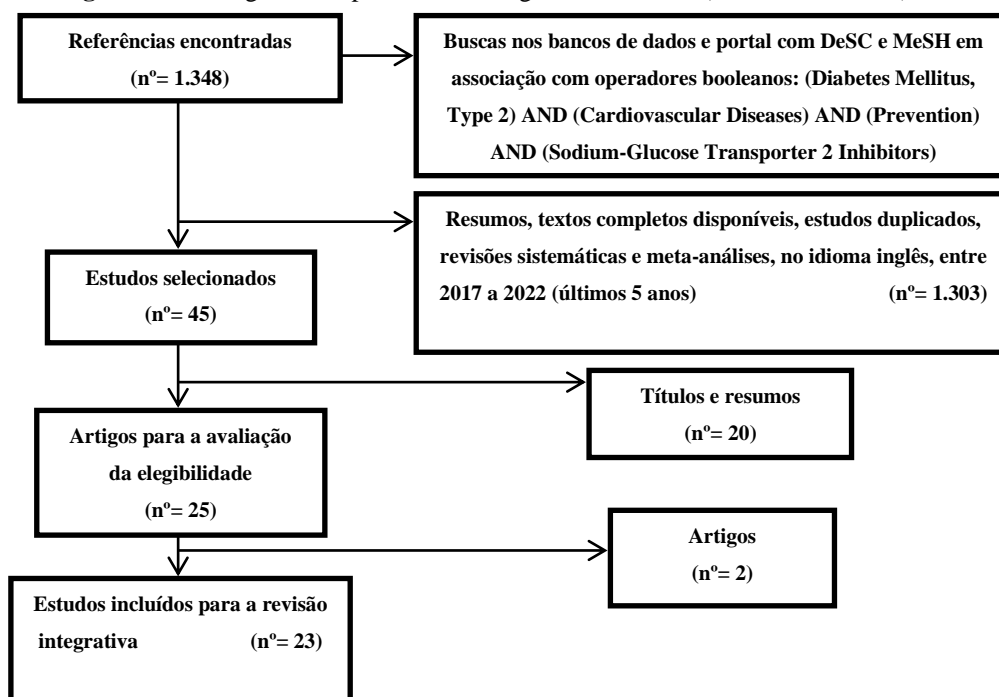
Os critérios de exclusão foram de títulos, resumos, textos duplicados e artigos completos disponíveis que não abordassem o tema proposto e todos que não foram mencionados nos critérios de inclusão. Com relação aos textos duplicados, foram excluídos estudos duplicados da SciELO e BVS, considerando apenas os artigos que estavam contidos na base de dados da PubMed para a devida análise.

Para a realização das buscas, foram considerados termos em DeSC (Descritores em Ciências da Saúde) e MeSH (*Medical Subject Headings*) em associação com operadores booleanos: (Diabetes Mellitus, Type 2) AND (Cardiovascular Diseases) AND (Prevention) AND (Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors).

Diante dos trabalhos selecionados, aqueles artigos em periódicos com Fator de Impacto ≥ 5 , serviram de base para fundamentar e responder à questão norteadora.

Na Figura 1, é demonstrado um fluxograma do processo de triagem dos estudos (inclusão/exclusão) para consequentemente elaboração deste artigo.

Figura 1 – Fluxograma do processo de triagem dos estudos (inclusão/exclusão).



Fonte: Autoria própria (2022).

3. Resultados

A Tabela 1 descreve a síntese dos artigos selecionados de acordo com os autores/ano, título, periódico/fator de impacto e os principais resultados encontrados.

Tabela 1 – Síntese dos Artigos Selecionados (n°= 23).

Autores/Ano	Título	Periódico/Fator de Impacto	Principais Resultados
Chen et al., (2021)	Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure Benefit More From Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor: A Systematic Review and Meta-Analysis	Frontiers in Endocrinology/5.555	Pacientes com DM2 e IC obtiveram reduções nos riscos do composto de (morte cardiovascular e HIC), HIC, morte cardiovascular e morte por todas as causas. Esses dois últimos, não obtiveram resultados significantes em pacientes com DM2 sem IC.
C. Li et al., (2021)	Cardiovascular outcomes associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: A real-world systematic review and meta-analysis	PloS One/3.24	SGLT-2 inhibitors reduce the risk of cerebrovascular/cardiovascular outcomes and mortality: A systematic review and meta-analysis of retrospective cohort studies
Mascolo et al., (2021)	Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors with and without metformin: A meta-analysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes	Pharmacological Research/7.658	Em comparação com outros medicamentos hipoglicemiantes, SGLT-2i reduziram o risco de ECAM, morte por todas as causas, HIC, infarto do miocárdio, morte cardiovascular, IC, mas sem validação na fibrilação atrial e angina instável.
Neuen et al., (2021)	Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, All-Cause Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Adults with Type 2 Diabetes: A Bayesian Meta-Analysis and Meta-Regression	Diabetes, Obesity and Metabolism/6.577	Por meio de comparações procedidas com SGLT-2i, DPP-4i e não SGLT-2i, foram constatados que os SGLT-2i reduziram os riscos de AVC não fatal, ECAM, HIC, infarto do miocárdio não fatal, morte cardiovascular e morte por todas as causas.
Odutayo et al., (2021)	Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials	Journal of the American Heart Association/5.501	Os SGLT-2i reduziram os riscos de ECAM, o composto de (morte cardiovascular e HIC), HIC, morte cardiovascular, morte por todas as causas, além de diminuir os riscos na piora da função renal, doença renal terminal e morte renal.
Palmer et al., (2021)	Surrogate cardiovascular outcomes with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in women: An updated meta-analysis	BMJ/39.89	A maioria dos agentes dos SGLT-2i evidenciaram reduções na morte por todas as causas, morte cardiovascular e HIC. Em contraste a esses resultados, observou-se evidência aumentada no AVC com empagliflozina.
Patoulas et al., (2021)	Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes:	Indian Heart Journal/1.363	Os SGLT-2i reduziram morte por todas as causas, morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, HIC, insuficiência renal, sem resultados significantes da eficácia sobre o AVC.
			Estudos realizados apenas com a população de mulheres, não demonstraram resultados significantes dos SGLT-2i na redução de ECAM, no entanto, resultados positivos na diminuição dos riscos do composto de (morte cardiovascular e HIC), principalmente naquelas com IC com fração reduzida foram relatadas.
			Os SGLT-2i não se mostraram conclusivos na redução dos riscos de infarto do miocárdio e AVC, no entanto, foi conclusivo na redução do ECAM, o

Qiu et al., (2021)	A meta-analysis with trial sequential analysis	Medicine/1.889	composto de (morte cardiovascular e HIC), morte por todas as causas, morte cardiovascular, HIC e progressão da função renal.
Tsai et al., (2021)	Effects of SGLT2 inhibitors on stroke and its subtypes in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis	Scientific Reports/4.380	Não foram demonstrados resultados significantes sobre o AVC total e nos subtipos de AVC (fatal, não fatal, isquêmico ou ataque isquêmico transitório) com os SGLT-2i. O único desfecho positivo encontrado foi no subtipo de AVC hemorrágico, com redução de 50%.
Uneda et al., (2021)	Systematic review and meta-analysis for prevention of cardiovascular complications using GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors in obese diabetic patients	Scientific Reports/4.380	Demonstrou-se uma tendência de proteção cardíaca nos pacientes obesos com DM2 e que fizeram uso dos SGLT-2i.
Yamada et al., (2021)	Cardiovascular and renal outcomes with SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis	Cardiovascular Diabetology/9.951	Reduções no ECAM e eventos renais foram associados aos SGLT-2i nos pacientes com DM2 e DRC.
A. Zhang et al., (2021)	Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Reduce the Risk of Heart Failure Hospitalization in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	Frontiers in Endocrinology/5.555	Os SGLT-2i diminuíram os casos de HIC e reduções nas taxas de ECAM foram observadas. Além disso, observou-se que poderiam reduzir os desfechos de morte cardiovascular, contudo, sem significância nos resultados de morte por todas as causas.
Zhao et al., (2021)	Gliflozins for the prevention of stroke in diabetes and cardiorenal diseases: A meta-analysis of cardiovascular outcome trials	Medicine/1.889	As gliflozinas atuaram reduzindo o risco de AVC e ECAM nos portadores de DM2 com DRC. Além disso, reduções nos riscos de ECAM dos pacientes independente de estarem com IC e doença cardiovascular aterosclerótica foram relatadas.
Arnott et al., (2020)	Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis	Journal of the American Heart Association/5.501	Reduções em ECAM, morte cardiovascular, infarto do miocárdio, HIC, o composto de (morte cardiovascular e HIC) e morte por todas as causas foram observadas de forma geral e nos subgrupos de pacientes com (DCV, função renal reduzida e IC).
W. Li et al., (2020)	SGLT2 inhibitors and atrial fibrillation in type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis of 16 randomized controlled trials	Cardiovascular Diabetology/9.951	SGLT-2i reduziram riscos de eventos por fibrilação atrial e flutter atrial, morte por todas as causas, IC, não observando diferenças nos riscos de eventos cerebrovasculares.
Qiu et al., (2020)	Effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on major adverse cardiovascular events in type 2 diabetes by race, ethnicity, and region: A meta-analysis	Medicine/1.889	Os SGLT-2i reduziram o risco de ECAM em diversos subgrupos de acordo com a raça, etnia e região, porém, essas reduções não foram observadas no grupo de indivíduos negros.
Fei et al., (2019)	Cardiovascular outcomes in trials of new antidiabetic drug classes: a network meta-analysis	Cardiovascular Diabetology/9.951	Na comparação com outros antidiabéticos, os SGLT-2i diminuíram o ECAM, morte cardiovascular, morte por todas as causas, HIC e eventos renais.

Zelniker et al., (2019)	Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcomes trials	Circulation/29.690	Os SGLT-2i reduziram o ECAM dos pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica. Além disso, atuaram diminuindo os riscos de infarto do miocárdio, morte cardiovascular, HIC, compostos renais, mas sem efeitos sobre o AVC.
Zou et al., (2019)	Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes: A meta-analysis	Medicine/1.889	Os SGLT-2i ocasionaram reduções nos desfechos de ECAM, infarto do miocárdio e morte cardiovascular. Além disso, o mesmo resultado foi visto num comparativo com terapia complementar de SGLT-2i versus outros hipoglicemiantes. Em comparação a outros hipoglicemiantes, os SGLT-2i foram associados a menores riscos de morte por todas as causas, HIC, o composto de (morte cardiovascular e HIC), infarto do miocárdio e AVC.
Kosiborod et al., (2018)	Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study	Journal of the American College of Cardiology/24.094	Observou-se resultados positivos em ECAM, infarto do miocárdio não fatal, HIC, morte por todas as causas e proteção na progressão da albuminúria e insuficiência renal com os SGLT-2i.
Rådholm et al., (2018)	Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular disease, death and safety outcomes in type 2 diabetes—a systematic review	Diabetes Research and Clinical Practice/5.602	SGLT-2i foram capazes de reduzir a morte por todas as causas, ECAM, infarto do miocárdio não fatal, (IC ou HIC). Em contrapartida, não se mostraram eficazes no AVC não fatal, fibrilação atrial e angina instável.
Usman et al., (2018)	Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis	European Journal of Preventive Cardiology/7.804	Reduções no ECAM, infarto do miocárdio não fatal, HIC, morte por todas as causas, morte cardiovascular, o composto de (morte cardiovascular e HIC) e diminuição na progressão da albuminúria foram relatadas. Porém, os SGLT-2i não se mostraram significativos no AVC não fatal.
X. Zhang et al., (2018)	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	Journal of the American Heart Association/5.501	

Fonte: Autoria própria (2022).

4. Discussão

Neste primeiro momento, houve uma compilação de diversos artigos que abordaram de forma ampla os efeitos farmacológicos dos SGLT-2i para diversos desfechos cardiovasculares nos portadores com DM2.

De maneira geral, os estudos conduzidos por Neuen et al. (2021), Qiu et al. (2021), A. Zhang et al. (2021), Zhao et al. (2021), Arnott et al. (2020), Zou et al. (2019), Rådholm et al. (2018), Usman et al. (2018) e X. Zhang et al. (2018), demonstraram que os SGLT-2i foram responsáveis pela redução dos eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM).

Para os desfechos na hospitalização por insuficiência cardíaca (HIC) ou insuficiência cardíaca (IC), Chen et al. (2021), Neuen et al. (2021), Odutayo et al. (2021), Palmer et al. (2021), Qiu et al. (2021), A. Zhang et al. (2021), Arnott et al. (2020), W. Li et al. (2020), Zelniker et al. (2019), Rådholm et al. (2018), Usman et al. (2018) e X. Zhang et al. (2018), relataram diminuições para esses resultados.

Em conformidade com W. Li et al. (2020), as taxas de IC foram menores com dapagliflozina e canagliflozina, sem diferença no efeito com empagliflozina e para Usman et al. (2018), essas reduções foram significantes com canagliflozina e empagliflozina, com nenhuma diferença significativa com a dapagliflozina.

Adentrando nos riscos de morte cardiovascular, Neuen et al. (2021), Odutayo et al. (2021), Palmer et al. (2021), Qiu et al. (2021), A. Zhang et al. (2021), Arnott et al. (2020), Zelniker et al. (2019), Zou et al. (2019) e X. Zhang et al. (2018), revelaram menores riscos para esse evento cardiovascular.

Com relação ao encontrado sobre o composto dos desfechos de (morte cardiovascular e HIC), Chen et al. (2021), Neuen et al. (2021), Qiu et al. (2021), Arnott et al. (2020) e X. Zhang et al. (2018), confirmaram respectivamente essas diminuições neste composto.

De acordo com Neuen et al. (2021), Odutayo et al. (2021), Palmer et al. (2021), Qiu et al. (2021), Arnott et al. (2020), W. Li et al. (2020), Rådholm et al. (2018), Usman et al. (2018) e X. Zhang et al. (2018), os SGLT-2i atuaram reduzindo as mortes por todas as causas, mas sem modificações estatisticamente para A. Zhang et al. (2021).

Sobre o infarto do miocárdio não fatal, Palmer et al. (2021), Arnott et al. (2020), Rådholm et al. (2018), Usman et al. (2018) e X. Zhang et al. (2018), através dos achados, descreveram reduções sobre esse risco. Indo de encontro a esses desfechos, os trabalhos de Zelniker et al. (2019) e Zou et al. (2019), evidenciaram tais diminuições no infarto do miocárdio, porém, sem especificar se seria não fatal. Diferentemente destes autores, Qiu et al. (2021) demonstraram dados inconclusivos na diminuição do infarto do miocárdio.

Em uma análise sobre o acidente vascular cerebral (AVC) total e em seus subtipos (fatal, não fatal, isquêmico ou ataque isquêmico transitório), Tsai et al. (2021), a partir de seus dados, denotaram que os SGLT-2i não surtiram efeitos significantes sobre esses eventos. O único achado positivo encontrado foi no subtipo de AVC hemorrágico, com redução de 50%.

Essa pesquisa corrobora com os dados de Palmer et al. (2021), Usman et al. (2018) e X. Zhang et al. (2018), pela qual os SGLT-2i se mostraram ineficazes no AVC não fatal, Zelniker et al. (2019), sem eficácia no AVC, Qiu et al. (2021), expressando respostas inconclusivas na diminuição do AVC e W. Li et al. (2020), expondo nenhuma alteração nos eventos cerebrovasculares (AVC hemorrágico e isquêmico).

Todavia, Odutayo et al. (2021), retrataram forte evidência entre alguns SGLT-2i, especialmente a canagliflozina nas diminuições do AVC, enquanto que mesmo com poucas evidências e de forma inconclusiva, agentes como a empagliflozina resultaram em aumento do AVC.

Através de W. Li et al. (2020), os riscos sobre os eventos de fibrilação atrial e flutter atrial foram reduzidos. Esses dados discordam com os de Usman et al. (2018), que provaram ineficácia na fibrilação atrial. Além disso, Usman et al. (2018), deixaram claro a ineficiência na angina instável.

Abordando o período de tratamento, W. Li et al. (2020), ressaltaram que o seguimento terapêutico mais longo, acima de 2 anos de acompanhamento, derivou de maiores reduções na fibrilação atrial e flutter atrial, visto que, quando comparado a uma terapia de duração abaixo desse intervalo de tempo, o efeito farmacológico exercido foi insignificante.

A avaliação entre os diferentes tipos de agentes na fibrilação atrial e flutter atrial na pesquisa de W. Li et al. (2020), realçaram dapagliflozina obtendo diminuições significantes sobre esses riscos, ao passo que canagliflozina e empagliflozina não se provaram significantes diante dessa perspectiva.

A respeito dos eventos renais advindos como consequência da utilização dos SGLT-2i, Neuen et al. (2021), através dos compilados obtidos, observaram benefícios na redução dos riscos da progressão da função renal, doença renal terminal e morte renal. Já no agrupado de Qiu et al. (2021), essas melhoras se deram principalmente sobre os riscos da piora da função renal.

Por meio das informações fornecidas por Palmer et al. (2021), a contribuição dos SGLT-2i foi essencialmente reduzindo a insuficiência renal dos pacientes, que vai de encontro ao descoberto por Rådholm et al. (2018). Além disso, Rådholm et al. (2018), associaram uma proteção na progressão da albuminúria, correlacionando aos destacados por X. Zhang et al. (2018).

Ainda sobre os desfechos renais anteriores, Zelniker et al. (2019), avaliando um composto amplo sobre a função renal, incluindo (piora da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), doença renal terminal ou morte por causas renais), concluiu consecutivamente que os SGLT-2i foram eficientes e alcançaram 38% nessa redução, alcançando um impulsionamento ainda menor em até 45% nos riscos de agravamento.

Além de avaliar de forma global os resultados cardiovasculares nos indivíduos com DM2, foi analisada a eficácia dos SGLT-2i em diversos subgrupos nestes pacientes.

Zhao et al. (2021), investigando as gliflozinas nos portadores de DM2 com doença renal crônica (DRC), viram que essa classe de medicamentos atenuaram o ECAM nesses enfermos, mas não nos pacientes sem DRC. As informações de Zhao et al. (2021), confirmam com os de Yamada et al. (2021), referindo-se aos menores riscos do ECAM nos grupos com DRC.

Já Arnott et al. (2020), apontaram que os pacientes com função renal reduzida, diferentemente daqueles com função renal preservada, se beneficiaram alcançando maiores reduções nos riscos de ECAM. Aferindo Zhao et al. (2021), diminuições no ECAM dos portadores foram verificadas independentemente do estado de IC e DCV estabelecida.

Perfazendo o estudo de Zelniker et al. (2019), nenhuma expressão no tratamento dos indivíduos com múltiplos fatores de risco para DCV se fez presente, em contraposição, uma diminuição de 14% na taxa de ECAM foi presenciada nos portadores com DCV estabelecida.

Explorando os desfechos de ECAM por raça, etnia e região, Qiu et al. (2020), atestaram menores riscos na raça branca, asiática, outras raças, na etnia hispânica e não hispânica, para grupos das regiões da América do Norte, América Central/Sul, Europa e Ásia-Pacífico. Ainda assim, reduções no grupo da raça negra não foram observadas.

Patoulias et al. (2021) desempenharam uma síntese com apenas a população de mulheres. Neste apanhado, ratificaram que os SGLT-2i não se fizeram efetivamente sobre o ECAM. Considerando Uneda et al. (2021), que reuniram estudos de pacientes com DM2 e obesidade, os SGLT-2i tenderam a melhorar o ECAM deste grupo.

Retomando com Chen et al. (2021), elucidando os sujeitos com DM2 e IC, provaram que os SGLT-2i revelaram-se serem capazes de reduzirem HIC, morte cardiovascular, morte por todas as causas e o composto de (morte cardiovascular e HIC). Contudo, não se constataram melhoras sobre os desfechos de morte cardiovascular e morte por todas as causas nos indivíduos sem IC.

Poucas foram às alterações na efetividade dos SGLT-2i entre os pacientes com e sem DCV estabelecida, entretanto, ambos os grupos associaram-se a menores riscos de morte cardiovascular, HIC, o composto de (morte cardiovascular e HIC), infarto do miocárdio e AVC nas pesquisas de Kosiborod et al. (2018).

Contrariando Kosiborod et al. (2018), Arnott et al. (2020) não verificaram diferenças quanto à eficácia dos SGLT-2i nos indivíduos com e sem DCV, salvo beneficiamento maior na morte cardiovascular das pessoas com DCV.

No grupo de mulheres estudado por Patoulias et al. (2021), a terapêutica dos SGLT-2i no composto de (morte cardiovascular e HIC) não se produziu consideravelmente satisfatória. Apesar de uma redução de 21% no composto anterior, estas foram induzidas basicamente pela IC com fração reduzida.

Independente de estarem com IC no início do estudo, Arnott et al. (2020), averiguaram diminuições nos riscos de HIC e para todos os outros desfechos cardiovasculares de forma semelhante nos participantes com e sem IC.

Diante do exposto por Zhao et al. (2021), as gliflozinas reduziram o AVC dos portadores com DRC, mas não naqueles sem DRC. O mesmo se validou sem resultância significativa nos indivíduos independentemente do estado de IC e DCV estabelecida.

Os fatos descritos anteriormente por Zhao et al. (2021), fortalece ao encontrado por Arnott *et al.* (2020), que elucida proteção no AVC daqueles com função renal reduzida e não nos pacientes com função renal preservada. Para mais, Yamada et al. (2021), expuseram diminuições nos riscos de eventos renais dos indivíduos com DRC.

Comparações entre os SGLT-2i com outros agentes antidiabéticos foram realizadas para certificar a efetividade nos eventos cardiovasculares.

C. Li et al. (2021), em comparação a outros medicamentos hipoglicemiantes (inibidores do DPP-4 (DPP-4i), metformina, sulfonilureias, agonistas do receptor do GLP-1, tiazolidinedionas e insulina), os SGLT-2i reduziram o ECAM, HIC, morte cardiovascular, morte por todas as causas, infarto do miocárdio, IC, sem evidenciação na fibrilação atrial e angina instável.

Da mesma forma que C. Li et al. (2021), Kosiborod et al. (2018) investigando os SGLT-2i versus outros agentes redutores de glicose, este último incluindo (classe de medicamentos orais ou injetáveis), esclareceram que os SGLT-2i estiveram associados a menores riscos de HIC, morte por todas as causas, o composto de (morte cardiovascular e HIC), infarto do miocárdio e AVC.

Adição de SGLT-2i a agentes antidiabéticos (não SGLT-2i) comparado a terapia com outros hipoglicemiantes, mostrou que a terapia complementar de SGLT-2i fez diminuir ECAM, infarto do miocárdio, morte cardiovascular, exceto AVC isquêmico e morte por todas as causas em Zou et al. (2019).

Comparando indiretamente os SGLT-2i com os agonistas do receptor do GLP-1 em pacientes com ou sem obesidade, Uneda et al. (2021), não relataram alterações significantes na diminuição do ECAM entre as duas classes de fármacos.

Semelhante ao identificado por Uneda et al. (2021), Yamada et al. (2021), num comparativo indireto, agora em indivíduos com DRC, observaram que nenhuma variação significativa em menores riscos do ECAM se traduziram entre os SGLT-2i e agonistas do receptor do GLP-1. Entretanto, reduções consideráveis com os SGLT-2i nos riscos de eventos renais se evidenciaram versus agonistas do receptor do GLP-1.

Fei et al. (2019) compararam de forma indireta três classes farmacológicas. Os SGLT-2i ocasionaram diminuições importantes sobre o ECAM, HIC, morte por todas as causas, morte cardiovascular e composto renal (doença renal terminal, morte por insuficiência renal e diminuição sustentada de 40% na taxa de eGFR) versus DPP-4i, com reduções ainda mais proeminentes sobre HIC e composto renal do que os agonistas do receptor do GLP-1 quando comparado aos DPP-4i.

Num comparativo entre SGLT-2i, DPP-4i e não SGLT-2i (todos os antidiabéticos, menos os SGLT-2i), Mascolo et al. (2021) provaram menores riscos dos SGLT-2i no ECAM, AVC não fatal, infarto do miocárdio não fatal, HIC, morte cardiovascular e morte por todas as causas diante dos DPP-4i e não SGLT-2i.

5. Conclusão

De fato, a prevenção em diversos desfechos cardiovasculares foi comprovada com os SGLT-2i de maneira geral, nos subgrupos e na comparação a outros agentes redutores de glicose nos portadores de DM2. Mesmo com tantas evidências demonstrando as eficácias para vários resultados cardiovasculares, não ficou claro o benefício na fibrilação atrial e angina instável, o que requer mais pesquisas para sua compreensão. Além disso, as análises evidenciaram ineficácia nos eventos cerebrovasculares.

Destrinchando os desfechos cardiovasculares, descobriram-se benefícios renais associados aqueles pacientes com maiores comprometimentos renais. Esses achados ajudam a entender e a direcionar os SGLT-2i a grupos de indivíduos que

podem se beneficiar deste tratamento, mas para isso, mais estudos são necessários para verificação e direcionamento terapêutico dessa classe farmacológica para cada situação nos portadores com DM2. Até o momento, diversas diretrizes recomendam o uso dos SGLT-2i nos portadores de DM2 com DCV estabelecida ou que possuam alto risco de desenvolver DCV.

Apesar deste trabalho trazer uma significativa contribuição para estudos na respectiva, sugerem-se trabalhos futuros avaliando os efeitos de cada fármaco da classe dos SGLT-2i nos eventos cardiovasculares, afim de compreender se há uma diferença quanto da efetividade de cada medicamento para vários desfechos de interesse. Pode-se propor também estudos avaliando diretamente o efeito dos SGLT-2i para comprovação e validação frente à positividade a outros agentes hipoglicemiantes. Finalmente, a segurança farmacológica dos SGLT-2i não foi verificada e para assegurar a saúde constantemente do paciente, pesquisas nesta temática são necessárias.

Referências

- Aguiar, C., Duarte, R., & Carvalho, D. (2019). Nova abordagem para o tratamento da diabetes: da glicemia à doença cardiovascular. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 38(1), 53-63. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2018.03.013>
- Arnott, C., Li, Q., Kang, A., Neuen, B. L., Bompont, S., Lam, C., Rodgers, A., Mahaffey, K. W., Cannon, C. P., Perkovic, V., Jardine, M. J., & Neal, B. (2020). Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*, 9(3), e014908. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014908>
- Artasensi, A., Pedretti, A., Vistoli, G., & Fumagalli, L. (2020). Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(8), 1987. <https://doi.org/10.3390/molecules25081987>
- Baruah, M. P., Makkar, B. M., Ghatnatti, V. B., & Mandal, K. (2019). Sodium Glucose Co-transporter-2 Inhibitor: Benefits beyond Glycemic Control. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 23(1), 140-149. https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_160_17
- Chen, C., Peng, H., Li, M., Lu, X., Huang, M., Zeng, Y., & Dong, G. (2021). Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure Benefit More From Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 664533. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.664533>
- Dharmalingam, M., Aravind, S. R., Thacker, H., Paramesh, S., Mohan, B., Chawla, M., Asirvatham, A., Goyal, R., Shembalkar, J., Balamurugan, R., Kadam, P., Alva, H., Kodgule, R., Tandon, M., Vaidyanathan, S., Pendse, A., Gaikwad, R., Katare, S., Suryawanshi, S., & Barkate, H. (2020). Efficacy and Safety of Remogliflozin Etabonate, a New Sodium Glucose Co-Transporter-2 Inhibitor, in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Trial. *Drugs*, 80(6), 587-600. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01285-0>
- Einarson, T. R., Acs, A., Ludwig, C., & Panton, U. H. (2018). Economic burden of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic review. *Value in Health*, 21(7), 881-890. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.12.019>
- Fei, Y., Tsoi, M. F., & Cheung, B. (2019). Cardiovascular outcomes in trials of new antidiabetic drug classes: a network meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*, 18(1), 112. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0916-z>
- Giugliano, D., Longo, M., Scappaticcio, L., Caruso, P., & Esposito, K. (2021). Sodium-glucose transporter-2 inhibitors for prevention and treatment of cardiorenal complications of type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, 20(1), 17. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01213-w>
- Himanshu, D., Ali, W., & Wamique, M. (2020). Type 2 diabetes mellitus: pathogenesis and genetic diagnosis. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 19(2), 1959-1966. <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00641-x>
- Kawade, D., Dhote, N., Bahadurkar, P., Hiradewe, P., & Shahu, N. (2020). Current scenario of type II Diabetes Mellitus. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 9(5), 329-349. <https://doi.org/10.20959/wjpr20205-17259>
- Kosiborod, M., Lam, C., Kohsaka, S., Kim, D. J., Karasik, A., Shaw, J., Tangri, N., Goh, S. Y., Thuresson, M., Chen, H., Surmont, F., Hammar, N., Fenici, P., & CVD-REAL Investigators and Study Group (2018). Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(23), 2628-2639. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.009>
- Li, C. X., Liang, S., Gao, L., & Liu, H. (2021). Cardiovascular outcomes associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: A real-world systematic review and meta-analysis. *PloS One*, 16(2), e0244689. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244689>
- Li, W. J., Chen, X. Q., Xu, L. L., Li, Y. Q., & Luo, B. H. (2020). SGLT2 inhibitors and atrial fibrillation in type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis of 16 randomized controlled trials. *Cardiovascular Diabetology*, 19(1), 130. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01105-5>
- Lu, H., Meyer, P., & Hullin, R. (2020). Use of SGLT2 inhibitors in cardiovascular diseases: why, when and how?. *Swiss Medical Weekly*, 150, w20341. <https://doi.org/10.4414/smww.2020.20341>
- Magkos, F., Hjorth, M. F., & Astrup, A. (2020). Diet and exercise in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews. Endocrinology*, 16(10), 545-555. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0381-5>

- Mascolo, A., Scavone, C., Scisciola, L., Chiodini, P., Capuano, A., & Paolisso, G. (2021). SGLT-2 inhibitors reduce the risk of cerebrovascular/cardiovascular outcomes and mortality: A systematic review and meta-analysis of retrospective cohort studies. *Pharmacological Research*, *172*, 105836. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105836>
- Neuen, B. L., Arnott, C., Perkovic, V., Figtree, G., de Zeeuw, D., Fulcher, G., Jun, M., Jardine, M. J., Zoungas, S., Pollock, C., Mahaffey, K. W., Neal, B., & Heerspink, H. (2021). Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors with and without metformin: A meta-analysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, *23*(2), 382–390. <https://doi.org/10.1111/dom.14226>
- Odutayo, A., da Costa, B. R., Pereira, T. V., Garg, V., Iskander, S., Roble, F., Lalji, R., Hincapié, C. A., Akingbade, A., Rodrigues, M., Agarwal, A., Lawendy, B., Saadat, P., Udell, J. A., Cosentino, F., Grant, P. J., Verma, S., & Jüni, P. (2021). Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, All-Cause Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Adults with Type 2 Diabetes: A Bayesian Meta-Analysis and Meta-Regression. *Journal of the American Heart Association*, *10*(18), e019918. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019918>
- Palmer, S. C., Tendal, B., Mustafa, R. A., Vandvik, P. O., Li, S., Hao, Q., Tunnicliffe, D., Ruospo, M., Natale, P., Saglimbene, V., Nicolucci, A., Johnson, D. W., Tonelli, M., Rossi, M. C., Badve, S. V., Cho, Y., Nadeau-Fredette, A. C., Burke, M., Faruque, L. I., ... Strippoli, G. (2021). Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical Research ed.)*, *372*, m4573. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4573>
- Patoulias, D., Papadopoulos, C., & Doumas, M. (2021). Surrogate cardiovascular outcomes with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in women: An updated meta-analysis. *Indian Heart Journal*, *73*(1), 132–134. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2020.12.012>
- Petersmann, A., Nauck, M., Müller-Wieland, D., Kerner, W., Müller, U. A., Landgraf, R., Freckmann, G., & Heinemann, L. (2018). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes : Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, *126*(7), 406–410. <https://doi.org/10.1055/a-0584-6223>
- Qiu, M., Ding, L., Wei, X., Wei, W., & Zhou, H. (2020). Effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on major adverse cardiovascular events in type 2 diabetes by race, ethnicity, and region: A meta-analysis. *Medicine*, *99*(49), e23489. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023489>
- Qiu, M., Ding, L., & Zhou, H. (2021). Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: A meta-analysis with trial sequential analysis. *Medicine*, *100*(10), e25121. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025121>
- Rådholm, K., Wu, J. H., Wong, M. G., Foote, C., Fulcher, G., Mahaffey, K. W., Perkovic, V., & Neal, B. (2018). Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular disease, death and safety outcomes in type 2 diabetes - A systematic review. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *140*, 118–128. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.03.027>
- Rawshani, A., Rawshani, A., Franzén, S., Sattar, N., Eliasson, B., Svensson, A. M., Zethelius, B., Miftaraj, M., McGuire, D. K., Rosengren, A., & Gudbjörnsdóttir, S. (2018). Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, *379*(7), 633–644. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal800256>
- Tan, S. Y., Wong, J. L. M., Sim, Y. J., Wong, S. S., Elhassan, S. A. M., Tan, S. H., & Candasamy, M. (2019). Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, *13*(1), 364–372. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.10.008>
- Tsai, W. H., Chuang, S. M., Liu, S. C., Lee, C. C., Chien, M. N., Leung, C. H., Liu, S. J., & Shih, H. M. (2021). Effects of SGLT2 inhibitors on stroke and its subtypes in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, *11*(1), 15364. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94945-4>
- Uneda, K., Kawai, Y., Yamada, T., Kinguchi, S., Azushima, K., Kanaoka, T., Toya, Y., Wakui, H., & Tamura, K. (2021). Systematic review and meta-analysis for prevention of cardiovascular complications using GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors in obese diabetic patients. *Scientific Reports*, *11*(1), 10166. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89620-7>
- Usman, M. S., Siddiqi, T. J., Memon, M. M., Khan, M. S., Rawasia, W. F., Talha Ayub, M., Sreenivasan, J., & Golzar, Y. (2018). Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*, *25*(5), 495–502. <https://doi.org/10.1177/2047487318755531>
- Veelen, A., Erazo-Tapia, E., Oscarsson, J., & Schrauwen, P. (2021). Type 2 diabetes subgroups and potential medication strategies in relation to effects on insulin resistance and beta-cell function: A step toward personalised diabetes treatment?. *Molecular Metabolism*, *46*, 101158. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101158>
- Yamada, T., Wakabayashi, M., Bhalla, A., Chopra, N., Miyashita, H., Mikami, T., Ueyama, H., Fujisaki, T., Saigusa, Y., Yamaji, T., Azushima, K., Urata, S., Suzuki, T., Abe, E., Wakui, H., & Tamura, K. (2021). Cardiovascular and renal outcomes with SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*, *20*(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01197-z>
- Zelniker, T. A., Wiviott, S. D., Raz, I., Im, K., Goodrich, E. L., Furtado, R. H., & Sabatine, M. S. (2019). Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcomes trials. *Circulation*, *139*(17), 2022–2031. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868>
- Zhang, A., Luo, X., Meng, H., Kang, J., Qin, G., Chen, Y., & Zhang, X. (2021). Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Reduce the Risk of Heart Failure Hospitalization in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Endocrinology*, *11*, 604250. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.604250>
- Zhang, X. L., Zhu, Q. Q., Chen, Y. H., Li, X. L., Chen, F., Huang, J. A., & Xu, B. (2018). 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. *Journal of the American Heart Association*, *7*(2), e007165. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007165>

Zhao, L. M., Huang, J. N., Qiu, M., Ding, L. L., Zhan, Z. L., & Ning, J. (2021). Gliflozins for the prevention of stroke in diabetes and cardiorenal diseases: A meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Medicine*, *100*(39), e27362. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027362>

Zou, C. Y., Liu, X. K., Sang, Y. Q., Wang, B., & Liang, J. (2019). Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Medicine*, *98*(49), e18245. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018245>