



USO DA METFORMINA COM ÊNFASE EM PACIENTES CARDÍACOS

USE OF METFORMIN WITH EMPHASIS IN CARDIAC PATIENTS

Pedro Ferreira Paiva Filho

Centro Universitário de Patos – UNIFIP/PB
Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8460-0043>
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4751318430891767>
E-mail: pedrofilho@med.fiponline.edu.br

Kelly Gomes da Silva

Centro Universitário de Patos – UNIFIP/PB
Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-0214-704>
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6724224290392460>
E-mail: kellysousa@med.fiponline.edu.br

Amábylle Costa Passos

Centro Universitário de Patos – UNIFIP/PB
Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6052-7507>
Lattes: <https://lattes.cnpq.br/7401450133965969>
E-mail: amabyllcpassos@gmail.com

Ana Beatriz Campos de Souza

Centro Universitário de Patos – UNIFIP/PB
Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-0944-3265>
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0005344926227550>
E-mail: anasouza@med.fiponline.edu.br

Maria Laura Barrocas Rosado Mota

Centro Universitário de Patos – UNIFIP/PB
Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-9508-2816>
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1728415464771278>
E-mail: mariamota@med.fiponline.edu

Milena Nunes Alves de Sousa

Centro Universitário de Patos – UNIFIP/PB
Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8327-9147>
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4072403134533966>
E-mail: milenanunes@fiponline.edu.br



RESUMO

Sabe-se que o tratamento com metformina melhora de forma significativa o controle da glicose em pessoas com diabetes tipo 2, sem ganho de peso e riscos insignificantes de hipoglicemia. Além disso, o tratamento com metformina parece associar-se a um menor risco de doenças cardiovasculares e morbidade. Desta forma, objetivou-se realizar uma revisão sistemática a respeito do uso da metformina no tratamento de pacientes cardíacos. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura. Para tanto, utilizou-se o método de seleção do referencial bibliográfico foi *ProKnow-C*. A questão do acrônimo PICO foi: em pacientes cardíacos, o uso da metformina pode contribuir com o tratamento desse grupo? Para busca de material, utilizaram-se os seguintes termos não controlados: “anormalidade cardíaca”, “tratamento cardíaco”, “metformina em cardíacos”. Com relação aos critérios de inclusão, foram incluídos artigos publicados em língua nacional e internacional, no intervalo de tempo de 2010-2021 e que estivessem disponíveis gratuitamente nas plataformas da National Library of Medicine U.S (NLM/PUBMED), ScienceDirect (Elsevier) e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Apesar de a metformina ser utilizada como forma de tratamento em vários casos clínicos, alguns autores ainda afirmam que existe resultados preocupantes em relação à incidência de mortes cardiovasculares. Devido as instabilidades dos artigos em análise, é sugerida pelos autores deste estudo, a realização de mais ensaios clínicos, para consolidar os efeitos deste medicamento em pacientes com problemas cardiovasculares.

PALAVRAS-CHAVES: Anormalidade cardíaca. Tratamento cardíaco. Metformina em cardíacos.

ABSTRACT

It is known that treatment with metformin significantly improves glucose control in people with type 2 diabetes, without weight gain and insignificant risks of hypoglycemia. In addition, treatment with metformin is associated with a lower risk of cardiovascular disease and morbidity. Thus, a systematic review of the use of metformin in the treatment of cardiac patients was carried out. This is a systematic review of the literature. Therefore, the method of selection of the bibliographic reference was Proknow-C. The question of the acronym PICO was: in cardiac patients, can the use of metformin contribute to the treatment of this group? For material search, the following uncontrolled terms were used: "cardiac abnormality", "cardiac treatment", "cardiac metformin". Regarding the inclusion criteria, articles published in the national and international languages were included in the 2010-2021 time interval and were available free of charge on the platforms of the National Library of Medicine U.S (NLM/PUBMED), Scionedirect (Elsevier) and Scientific Electronic Library Online (SciELO). Although metformin is used as a form of treatment in several clinical cases, some authors still state that there are worrying results in relation to the incidence of cardiovascular deaths. Due to the instabilities of the articles under analysis, the authors of this study suggest conducting more clinical



trials to consolidate the effects of this medicine in patients with cardiovascular problems.

KEYWORDS: *Cardiac abnormality. Cardiac treatment. Metformin in cardiac patients*

1. INTRODUÇÃO

O cloridrato de metformina caracteriza-se como sendo um derivado da guanidina, composto ativo da *Galega officinalis*. Essa planta medicinal, é amplamente utilizada no tratamento do diabetes.¹ É um fármaco com propriedades antihiperlipidêmicas, que tem por objetivo normalizar os níveis elevados de glicose no sangue. Aumenta a sensibilidade à insulina no músculo esquelético, tecido adiposo e, especialmente, no fígado, reduzindo a gliconeogênese hepática e aumentando a captação periférica de glicose.²

O cloridrato de metformina encontra-se na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), que passa a compreender a seleção e a padronização de todos os medicamentos indicados para o atendimento das doenças e dos agravos no âmbito da saúde. Fazendo parte do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) do Sistema Único de Saúde (SUS), a metformina está disponível nas apresentações farmacêuticas de comprimidos de 500mg e 850mg.³

Um dos efeitos adversos mais frequentes do uso da metformina é a intolerância gastrointestinal, ocorrendo em torno de 20% dos pacientes⁴. No entanto, é mais frequentemente indicada para diabéticos, atualmente já se foi constatado o uso de metformina para evitar doenças cardiovasculares, e consequentemente reduzir os índices de mortalidade.⁴

É um fármaco com propriedades anti-hiperglicêmicas, que controla os elevados níveis de glicose no sangue, assim como pode contribuir com o aumento da sensibilidade à insulina no músculo esquelético, tecido adiposo e, especialmente, no fígado, reduzindo a gliconeogênese hepática e aumentando a captação periférica de glicose.²

Este trabalho justifica-se pela necessidade de estudos voltados para controle de efeitos adversos mais frequentes do uso da metformina que geralmente ocorre em 20% dos pacientes que fazem uso deste medicamento. Cita-se também o gosto metálico, anorexia, náuseas, distensão abdominal e diarreia, os quais, geralmente, são autolimitados e tendem a se resolver com a continuação do tratamento, no entanto, o mesmo apresenta-se com efeitos positivos utilizados classicamente como agente antidiabético, e seu emprego se estende a outras situações patológicas.

Logo, levando-se em considerações os efeitos desenvolvidos pelo uso da medicação outrora citada, objetivou-se com este trabalho, realizar uma revisão sistemática a respeito do uso da metformina no tratamento de pacientes cardíacos.



2. MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura. Este tipo de estudo tem por objetivo realizar avaliação e integração de informações. A metodologia de seleção do referencial bibliográfico foi *ProKnow-C*, a mesma consiste em procedimentos sequenciais que vão desde a definição do mecanismo de busca de artigos científicos, seguindo por uma série de procedimentos pré-estabelecidos e por fim realizar a de filtragem e seleção dos artigos a serem estudados.⁵

Em se tratando da questão pico, esta faz referência a estratégia proposta pela prática baseada em evidência, com o objetivo de realizar a decomposição seguida da organização dos problemas que surgem na prática assistencial, de ensino ou de pesquisa.⁶ Assim sendo, a questão do acrônimo PICO foi: em pacientes cardíacos, o uso da metformina pode contribuir com o tratamento desse grupo?

Para responder a tal pergunta, utilizaram-se os seguintes termos não controlados: “anormalidade cardíaca”, “tratamento cardíaco”, “metformina em cardíacos”. Utilizou-se o booleano *AND* para facilitar a busca. A busca das palavras-chave estipuladas nas bases selecionadas pode ser realizada individualmente ou conjuntamente. Os resultados obtidos foram exportados para o Excel para o devido gerenciamento bibliográfico e facilitar a manipulação das informações e padronizar seu formato de apresentação.⁷

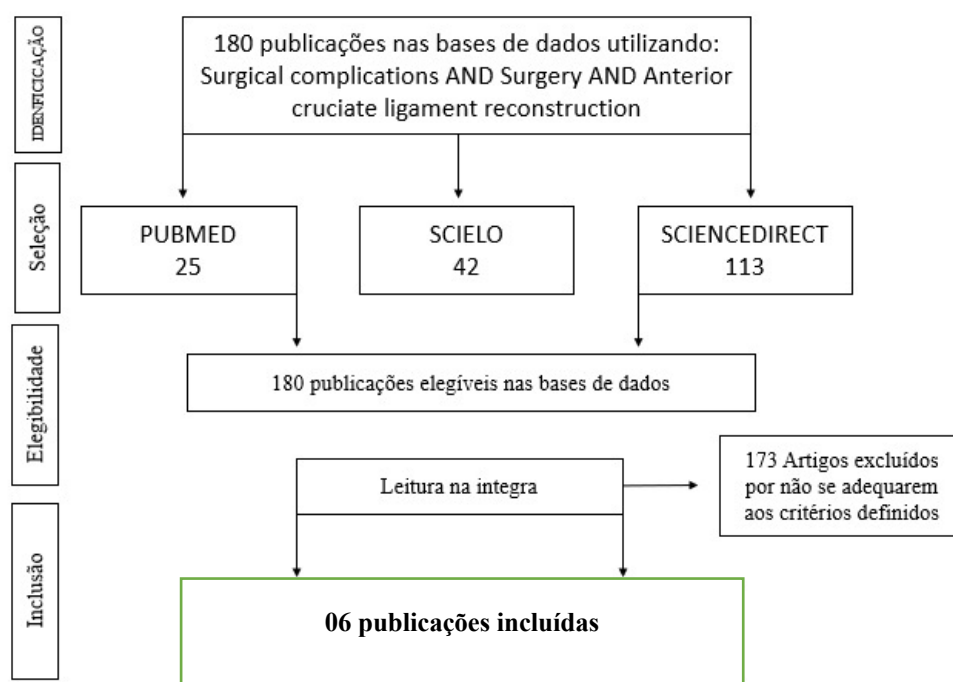
A delimitação da pesquisa restringiu-se as plataformas virtuais: da *National Library of Medicine U.S (NLM/PUBMED)*, *ScienceDirect (Elsevier)* e *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*. A partir das definições estabelecidas, iniciou-se o processo de busca pelo cruzamento de todas as palavras-chave dos dois diferentes eixos de pesquisa.

Com relação aos critérios de inclusão, foram incluídos artigos publicados em língua nacional e internacional e que estivessem disponíveis gratuitamente nas plataformas citadas. Também se incluiu artigos publicados no intervalo de tempo de 2010-2021 e que apresentassem no resumo a temática aqui apresentada.

Foram excluídos artigos que não atendiam ao objetivo deste trabalho, assim como os que não estavam disponíveis para *download*, estando apenas o resumo aberto para esta finalidade. Com relação ao período de publicação, excluíram-se todos os artigos publicados antes do ano de 2010.

Após a leitura do título e resumo aos pares e aplicação dos descritores construiu-se o fluxograma mostrado na Figura 1, o mesmo seguiu-se a *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* ou Recomendação PRISMA, para contribuir com a melhoria do relato de revisões sistemáticas.⁸

Figura 1 – Fluxograma do processo de busca e seleção dos estudos



Fonte: Autores (2021).

A seleção para avaliação no nível de confiabilidade dos artigos selecionados foi realizada em duas etapas. Primeiramente os autores avaliaram os artigos de acordo com o resumo do mesmo. Na segunda etapa, foram lidos por completo os artigos selecionados e aprovados de acordo com o consenso entre os revisores. Após esta etapa construiu-se o quadro dos resultados.

3. RESULTADOS

De acordo com as variáveis seccionadas, pode-se construir o Quadro 1, o mesmo apresenta os dados do ano de publicação, tipo de estudo, base de dados pelo qual o mesmo foi publicado e país de coleta de dados. Todas as investigações (n=100%) trataram de ensaios clínicos randomizados (ECR) ou Revisões Sistemáticas (RS), e foram provenientes dos Estados Unidos, Itália, Reino Unido e Brasil. Quanto às bases de dados, todos os estudos puderam ser encontrados no PUBMED, *ScienceDirect* e SCIELO.

Quadro 1 - Dados dos artigos selecionados para o estudo

N	Ano	Título	Tipo de estudo	Plataforma de busca	País
1	2021	Association of metformin monotherapy or combined therapy with cardiovascular risks in patients with type 2 diabetes mellitus ⁹	RS	PUBMED	Estados unidos
2	2019	Glucose-lowering drugs and heart failure: implications of recent cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes ¹⁰	ECR	SCIENCEDIRECT	Itália
3	2017	Metformin for diabetes prevention: insights gained from the Diabetes Prevention Program. ¹¹	RS	PUBMED	Estados Unidos
4	2013	Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease ¹²	ECR	SCIELO	Estados Unidos
	2021	Effect of metformin on all-cause mortality and major adverse cardiovascular events: An updated meta-analysis of randomized controlled trials ¹³	RS	SCIENCEDIRECT	Italia
6	2019	Metformin Use and Clinical Outcomes Among Patients With Diabetes Mellitus With or Without Heart Failure or Kidney Dysfunction: Observations From the SAVOR-TIMI 53 Trial ¹⁴	RS	PUBMED	Estados Unidos

Fonte: Pesquisa na Pubmed, ScienceDirect e ScIELO, 2021.

No Quadro 2, estão acopladas informações a respeito do objetivo do estudo e principais resultados das investigações consolidadas.

Quadro 2 - Dados dos artigos selecionados para o estudo.

N	Objetivos	Principais Resultados
1	Avaliar os efeitos cardiovasculares da metformina em pacientes diabéticos	Os pacientes tratados com metformina não foram associados ao menor risco de mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular, eventos macrovasculares e insuficiência cardíaca. A combinação de metformina com outra droga hipoglicêmica foi associada ao maior risco de mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular em comparação com a droga hipoglicêmica sem uso de metformina
2	Estabelecer a segurança cardiovascular, para novos tratamentos antidiabéticos antes eles entram no mercado.	(a) todas as classes diferentes de novos medicamentos para redução da glicose têm bom perfil de segurança cardiovascular; (b) com relação a prevenção primária, os inibidores de DPP4 podem tender a aumentar o risco; (c) inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2), reduzi-lo significativamente; (d) os agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP1) tendem a ser neutros.
3	Avaliar a metformina para a prevenção do diabetes, bem como seus efeitos glicêmicos e cardiometabólicos de longo prazo e segurança em	O estudo mostrou que a metformina reduz o risco de doença cardiovascular em 18% em 10 e 15 anos após a randomização. O tratamento com metformina para a prevenção do diabetes foi estimado para economizar custos. Aos 15 anos, a falta de progressão para diabetes foi associada a um risco 28% menor de complicações microvasculares nos braços de tratamento, uma redução que não foi diferente entre os grupos de tratamento. Descobertas recentes sugerem que a metformina pode reduzir o desenvolvimento de aterosclerose em



	pessoas com alto risco de desenvolver diabetes.	homens. Originalmente usado para o tratamento de diabetes tipo 2, a metformina, agora comprovada para prevenir ou retardar o diabetes.
4	Comparar os efeitos de longo prazo da glipizida e da metformina sobre os principais eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos tipo 2 com história de doença arterial coronariana (DAC).	Ao final da administração do medicamento em estudo, ambos os grupos alcançaram uma redução significativa no nível de hemoglobina glicada (7,1% no grupo da glipizida e 7,0% no grupo da metformina). Em um acompanhamento médio de 5,0 anos, 91 participantes desenvolveram 103 desfechos primários. A análise de intenção de tratar mostrou uma razão de risco ajustada (HR) de 0,54 (IC 95% 0,30-0,90; P = 0,026) para os compostos de eventos cardiovasculares entre os pacientes que receberam metformina, em comparação com glipizida. Os resultados mostrados anteriormente comprovam a hipótese de que o tratamento com metformina por 3 anos reduziu substancialmente os eventos cardiovasculares maiores em um acompanhamento médio de 5 anos em comparação com a glipizida. Os resultados indicaram um benefício potencial da terapia com metformina nos desfechos cardiovasculares em pacientes de alto risco.
5	Identificar ensaios controlados com duração de 52 semanas nos quais a metformina foi comparado com placebo/sem terapia nos riscos cardiovasculares	O estudo aponta que metformina está significativamente associada com menor risco de adversidades cardiovasculares e tendencialmente menor mortalidade por todas as causas em comparação com placebo ou outro medicamentos anti-hiperglicêmicos.
6	Analisar o uso de metformina e resultados clínicos entre pacientes com diabetes mellitus com ou sem insuficiência cardíaca	Dos 12.156 pacientes com amostras de biomarcadores basais, 8.971 (74%) tiveram exposição à metformina, 1.611 (13%) tiveram insuficiência cardíaca prévia e 1.332 (11%) tiveram pelo menos doença renal crônica moderada (taxa de filtração glomerular estimada $\leq 45 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$). O uso de metformina foi associado a nenhuma diferença no risco para o desfecho composto (razão de risco para probabilidade inversa de ponderação de tratamento, 0,92 [IC 95%, 0,76-1,11]), mas menor risco de mortalidade por todas as causas (razão de risco para probabilidade inversa de ponderação do tratamento, 0,75 [IC 95%, 0,59-0,95]). Não houve relação significativa entre o uso de metformina e esses desfechos em pacientes com insuficiência cardíaca prévia ou doença renal crônica moderada a grave.

Fonte: Pesquisa na Pubmed, ScienceDirect e ScIELO, 2021.

4. DISCUSSÃO

Verificou-se que os estudos foram classificados como ensaios clínicos randomizados^{10,12} e revisões sistemáticas^{9,11,13,14}, reforçando o nível alto de evidência dos achados encontrados. Além disso, observou-se que os estudos tiveram uma quantidade relevante de pacientes participando das populações de análise, demonstrando que os artigos possuíram um bom nível de investigação.

Evidências epidemiológicas apontaram que a diabetes é um fator de risco independente adicional relacionado às doenças cardiovasculares e complicações microvasculares. Estima-se que a taxa de doenças cardiovasculares é cerca de duas vezes maior em pessoas com diabetes.^{10,15} As principais manifestações



clínicas em pacientes cardíacos estão relacionadas com a alta incidência de arritmias cardíacas, a exemplo da fibrilação ventricular, sendo esta considerada uma das principais causadoras de morte súbita.¹⁶

O uso de metformina potencializou risco cardiovascular, sobretudo, em subfrações de lipoproteínas, proteína C reativa e ativador do plasminogênio tecidual. O uso desta também foi responsável pela redução da incidência da síndrome metabólica em 17% dos pacientes em comparação com o placebo. Em se tratando dos efeitos sobre os níveis de lipídios ou pressão arterial foi observado efeito significativo. Diante de tais fatores, os autores apontam que o risco de doença cardiovascular foi observado com uso de metformina.¹¹

Ao comparar o comportamento de outros medicamentos antidiabéticos, a metformina pode não reduzir a mortalidade e eventos macrovasculares e microvasculares. A metformina em combinação com sulfonilureia foi associada a um maior risco de mortalidade cardiovascular e por todas as causas. Este achado, pelo menos em parte, não mostra benefícios da metformina em combinação na redução da mortalidade e risco cardiovascular, e levanta uma palavra de cautela em relação à terapia combinada com metformina e outros agentes antidiabéticos.¹²

Outros autores demonstraram que a metformina não se associou ao menor risco cardiovascular. Seus efeitos gerais são todos insignificantes ($p > 0,05$), exceto para o subgrupo monoterapia, mostrando que a terapia combinada em que a metformina tá associada a outros hipoglicemiantes pode aumentar a mortalidade cardiovascular de pacientes com diabetes⁹

Em contrapartida um estudo realizado com 12.156 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e alto risco cardiovascular, o uso de metformina foi associado a taxas mais baixas de mortalidade por todas as causas, incluindo após ajuste para variáveis clínicas e biomarcadores, mas não taxas mais baixas do desfecho composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral isquêmico. Esta associação foi mais aparente em pacientes sem insuficiência cardíaca prévia ou doença renal crônica moderada a grave.¹⁴

Os autores incluíram que os ensaios realizados com duração de pelo menos um ano com metformina demonstram que não há evidências claras se a metformina influência nos resultados significativos para o paciente, como todas as causas e mortalidade cardiovascular. Embora a metformina esteja disponível a mais de 60 anos, seus benefícios cardiovasculares ainda são apenas documentados em ensaios controlados. Os autores afirmam ainda que o uso da metformina está significativamente associado com um risco menor de adversidades cardiovasculares em comparação com outros ativos de tratamentos. No entanto, deve-se notar que esta evidência é relativamente baixa, por causa do tamanho pequeno da amostra estudada pelos autores.¹³

Apesar de a metformina ser utilizada como forma de tratamento em alguns casos clínicos, alguns autores ainda afirmam que existe resultados preocupantes em relação à incidência de mortes cardiovasculares. Estes indicaram um aumento de 43% para mortes por problemas cardiovasculares e 19% por quaisquer outras causas. Portanto, o risco/benefício dos fármacos utilizados no controle da glicemia e



na prevenção de eventos cardiovasculares necessita de maiores esclarecimentos. A partir dos resultados, a eficiência da metformina voltada para a prevenção de morte ou eventos cardiovasculares não foi confirmada. Portanto, não se pode assegurar se este fármaco aumenta ou reduz os riscos de mortalidade, seja por causa desconhecida ou por doenças cardiovasculares.¹⁶

Os fármacos utilizados no tratamento de diabetes têm como papel principal controlar os níveis glicêmicos, entretanto a preocupação deve ir mais além e é extremamente importante conhecer os potenciais efeitos destes fármacos principalmente para o sistema cardiovascular.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Evidências apontaram que a diabetes é um fator de risco independente adicional relacionado às doenças cardiovasculares. O uso de metformina potencializou risco cardiovascular, sobretudo, em subfrações de lipoproteínas, proteína C reativa e ativador do plasminogênio tecidual.

Ao comparar o comportamento de outros medicamentos antidiabéticos, a metformina pode não reduzir a mortalidade e eventos macrovasculares.

Apesar de a metformina ser utilizada como forma de tratamento em alguns casos clínicos, alguns autores ainda afirmam que existe resultados preocupantes em relação à incidência de mortes cardiovasculares.

Devido as instabilidades dos estudos, é sugerida pelos autores deste estudo, a realização de mais ensaios clínicos, para consolidar a efetividade e possibilitar o uso de metformina em pacientes cardíacos.

REFERÊNCIAS

1. Graham GG. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clinical pharmacokinetics*. 2011. 50(2): 81–98.
2. Branchtein L, Matos MCG. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica reacional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
3. Bianchin MD, Blatt CR, Soares, A, Guerreiro ICK. Avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em uma cidade do sul do Brasil. *Ciência & saúde coletiva*. Rio de Janeiro, 2012 17(2):491-498.
4. Neto EMR, Marques LARV, Ferreira MAD, Lobo PLD, Girão Junior FJ, Camarão GC, Moraes MEA. Metformina: uma revisão da literatura. *Revista Saúde e Pesquisa*. 2015; 8(2): 355-362.
5. Ensslin L, Ensslin SR, Lacerda RTO, Tasca JE. ProKnow-C: Processo de análise sistêmica. Brasil: Processo técnico com patente de registro pendente junto ao INPI; 2010.



6. Santos MJF. Avaliação da qualidade de vida e do controlo glicémico em diabéticos tipo 1 com bomba infusora de insulina. *Revista Portuguesa de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo*. 2009; 4: 1-22.
7. Dresch A. *Metodologia Científica para Engenharia*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2019.
8. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg*. 2010; 8(5): 336-341.
9. Li T, Rui P, Nan M, Yue Y, Mai C. Association of metformin monotherapy or combined therapy with cardiovascular risks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*, 2021;20(1):1-12.
10. Cattadori G. Glucose-lowering drugs and heart failure: implications of recent cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019; 157;107835.
11. Vanita R, Aroda WC, Knowler JP, Crandall LP, Sharon LE. Metformina para prevenção do diabetes. *Diabetologia*. 2017; 60(9):1601-1611.
12. Hong J, Zhang Y, Lai S. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2013; 36(5): 1304-1311.
13. Monami M, Candido R, Pintaudi B, Targher G, Mannuci E. Effect of metformin on all-cause mortality and major adverse cardiovascular events: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2021; 31: 699 – 704.
14. Bergmark BA, Bhatt D, McGuire D. Metformin Use and Clinical Outcomes Among Patients With Diabetes Mellitus With or Without Heart Failure or Kidney Dysfunction: Observations From the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Circulation*. 2019; 140(12):1004-1014.
15. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2018;319(15):1580 - 91.
16. Boussageon R, Supper I, bejon-angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel JP, Kassai B, Moreau A, Gueyffier F. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: A metaanalysis of randomized controlled trials. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *PLOS Medicine*. 2012; 9.