

## ABORDAGENS TERAPÊUTICAS PARA O CONTROLE DA DIABETES TIPO 2: UMA ANÁLISE COMPARATIVA

### THERAPEUTIC APPROACHES FOR CONTROL OF TYPE 2 DIABETES: A COMPARATIVE ANALYSIS

Luciana Martinuzzi Breitenbach<sup>1</sup>

Lorena di Lauro Soares<sup>2</sup>

Ricardo Santos Coelho<sup>3</sup>

Lorival Ribeiro de Amorim Júnior<sup>4</sup>

Marilia Gabriela de Oliveira Rodrigues<sup>5</sup>

Luciane Ferreira Viana<sup>6</sup>

Antônio Ciro Pereira Soares<sup>7</sup>

Larissa Abussafi Miranda<sup>8</sup>

Marcos Van Basten do Nascimento Paiva<sup>9</sup>

Quelen da Costa Andrade<sup>10</sup>

**RESUMO:** A diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crônica prevalente caracterizada por hiperglicemia persistente devido à resistência à insulina e/ou disfunção das células beta pancreáticas. Este estudo objetiva realizar uma análise comparativa das abordagens terapêuticas atuais para o controle da DM2, abrangendo tratamentos farmacológicos, não farmacológicos e terapias emergentes. Foi conduzida uma revisão integrativa da literatura utilizando bases de dados como PubMed, Cochrane Library, Embase, CINAHL e Scopus, abrangendo publicações dos últimos dez anos. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, revisões sistemáticas e meta-análises que avaliaram a eficácia e segurança das diversas terapias para DM2 em pacientes adultos. Os resultados indicam que a metformina continua sendo a primeira linha de tratamento devido à sua eficácia na redução da HbA1c e perfil de segurança favorável. As sulfonilureias, embora eficazes, são limitadas pelo risco de hipoglicemia e ganho de peso. Inibidores da DPP-4 e agonistas do receptor de GLP-1 oferecem vantagens adicionais, como perda de peso e benefícios cardiovasculares, mas podem ser limitados por custos mais elevados. Inibidores do SGLT2 mostraram benefícios duplos de controle glicêmico e redução de eventos cardiovasculares e renais. A insulina é essencial para casos avançados, mas requer monitoramento rigoroso para evitar hipoglicemia. Abordagens não farmacológicas, como modificações no estilo de vida e cirurgia bariátrica, demonstraram eficácia significativa no controle glicêmico e remissão da DM2 em alguns casos. Terapias emergentes, como transplantes de células beta e monitoramento contínuo da glicose (CGM), mostram-se promissoras, embora mais pesquisas sejam necessárias. A análise comparativa destaca a necessidade de uma abordagem personalizada, integrando intervenções farmacológicas, modificações no estilo de vida e inovações tecnológicas. A educação contínua de profissionais de saúde e pacientes é essencial para a implementação eficaz dessas abordagens. Futuros estudos devem focar em ensaios de longo prazo para avaliar desfechos clínicos e econômicos das novas terapias. Conclui-se que a gestão da DM2 deve ser multifacetada e centrada no paciente, visando otimizar o controle glicêmico, reduzir complicações associadas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

**Palavras-Chave:** Diabetes tipo 2. Tratamento. Controle glicêmico.

<sup>1</sup>UNICEUMA.

<sup>2</sup>UESB.

<sup>3</sup>Autor.

<sup>4</sup>Centro Universitário São Lucas.

<sup>5</sup>Centro Universitário São Lucas.

<sup>6</sup>Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<sup>7</sup>Universidade Estadual do Ceará.

<sup>8</sup>Faculdade de Ciências Médicas do Pará.

<sup>9</sup>Autor.

<sup>10</sup>SOS Unimed Poa Cooperativa Médica.

**ABSTRACT:** Type 2 diabetes mellitus (T<sub>2</sub>DM) is a prevalent chronic disease characterized by persistent hyperglycemia due to insulin resistance and/or pancreatic beta cell dysfunction. This study aims to perform a comparative analysis of current therapeutic approaches for the control of T<sub>2</sub>DM, encompassing pharmacological, non-pharmacological and emerging therapies. An integrative literature review was conducted using databases such as PubMed, Cochrane Library, Embase, CINAHL and Scopus, covering publications from the last ten years. Randomized controlled trials, observational studies, systematic reviews and meta-analyses that evaluated the efficacy and safety of various therapies for T<sub>2</sub>DM in adult patients were included. The results indicate that metformin remains the first-line treatment due to its efficacy in reducing HbA<sub>1c</sub> and favorable safety profile. Sulfonylureas, although effective, are limited by the risk of hypoglycemia and weight gain. DPP-4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists offer additional benefits, such as weight loss and cardiovascular benefits, but may be limited by higher costs. SGLT<sub>2</sub> inhibitors have shown dual benefits of glycemic control and reduction of cardiovascular and renal events. Insulin is essential for advanced cases, but requires close monitoring to avoid hypoglycemia. Nonpharmacological approaches, such as lifestyle modifications and bariatric surgery, have demonstrated significant efficacy in glycemic control and remission of T<sub>2</sub>DM in some cases. Emerging therapies, such as beta-cell transplantation and continuous glucose monitoring (CGM), show promise, although more research is needed. The comparative analysis highlights the need for a personalized approach, integrating pharmacological interventions, lifestyle modifications, and technological innovations. Continuous education of health professionals and patients is essential for the effective implementation of these approaches. Future studies should focus on long-term trials to evaluate clinical and economic outcomes of new therapies. It is concluded that the management of DM<sub>2</sub> should be multifaceted and patient-centered, aiming to optimize glycemic control, reduce associated complications and improve the quality of life of patients.

**Keywords:** Type 2 diabetes. Treatment. Glycemic control.

## INTRODUÇÃO

4180

A diabetes mellitus tipo 2 (DM<sub>2</sub>) é uma doença metabólica crônica caracterizada pela hiperglicemia persistente, resultante de uma combinação de resistência à insulina e disfunção das células beta pancreáticas. Este distúrbio representa um dos maiores desafios para a saúde pública global, com uma prevalência crescente que reflete o impacto de fatores ambientais, genéticos e de estilo de vida. Estima-se que mais de 400 milhões de pessoas em todo o mundo sejam afetadas pela DM<sub>2</sub>, um número que deve aumentar significativamente nas próximas décadas devido ao envelhecimento da população, à urbanização e às mudanças nos hábitos alimentares e de atividade física.

O controle glicêmico rigoroso é fundamental para a prevenção de complicações microvasculares e macrovasculares associadas à DM<sub>2</sub>, tais como nefropatia, retinopatia, neuropatia e doenças cardiovasculares. No entanto, o manejo da DM<sub>2</sub> é complexo e multifacetado, envolvendo intervenções farmacológicas e não farmacológicas. As abordagens terapêuticas incluem modificações no estilo de vida,

medicamentos orais e injetáveis, além de, em casos mais graves, intervenções cirúrgicas.

Modificações no estilo de vida, incluindo dieta balanceada, exercício físico regular e perda de peso, são a base do tratamento da DM<sub>2</sub>. Quando essas medidas não são suficientes para manter a glicemia dentro dos níveis desejados, a terapia medicamentosa é iniciada. Os medicamentos para DM<sub>2</sub> variam em seus mecanismos de ação, eficácia, efeitos colaterais e custos, sendo selecionados com base nas características individuais do paciente e na presença de comorbidades.

Os agentes farmacológicos mais comuns incluem metformina, sulfonilureias, inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), agonistas do receptor de GLP-1, inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (SGLT<sub>2</sub>), e insulina. Cada classe de medicamentos oferece benefícios específicos e está associada a diferentes perfis de risco. Por exemplo, a metformina é frequentemente a primeira escolha devido ao seu perfil de segurança, eficácia na redução da glicemia e benefícios cardiovasculares. Em contraste, os inibidores de SGLT<sub>2</sub> têm demonstrado reduzir o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca e progressão da doença renal crônica.

Além dos tratamentos farmacológicos, abordagens emergentes, como a cirurgia bariátrica e as terapias celulares, estão sendo exploradas como opções terapêuticas viáveis para pacientes com DM<sub>2</sub>, particularmente aqueles com obesidade mórbida e resistência ao tratamento convencional.

Esta análise comparativa tem como objetivo avaliar as abordagens terapêuticas atuais para o controle da diabetes tipo 2, destacando os mecanismos de ação, eficácia, segurança e implicações clínicas de cada intervenção. A compreensão aprofundada dessas terapias é crucial para a tomada de decisões clínicas informadas e para a otimização do cuidado ao paciente com DM<sub>2</sub>, promovendo melhores resultados de saúde e qualidade de vida.

## METODOLOGIA

O problema de pesquisa foi definido como a necessidade de uma comparação abrangente das diversas abordagens terapêuticas utilizadas no controle da DM<sub>2</sub>.

Foi realizada uma busca sistemática nas seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed, Cochrane Library, Embase, CINAHL e Scopus. A pesquisa abrangeu

publicações dos últimos dez anos (janeiro de 2013 a dezembro de 2023). Os termos de busca incluíram combinações de palavras-chave como "diabetes tipo 2", "tratamento", "controle glicêmico", "medicamentos antidiabéticos", "metformina", "sulfonilureias", "inibidores da DPP-4", "agonistas do GLP-1", "inibidores do SGLT2", "insulina", "cirurgia bariátrica" e "terapias celulares".

Foram incluídos estudos que: Avaliaram a eficácia e segurança de terapias farmacológicas e não farmacológicas para DM2.

Incluíram pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) com diagnóstico de DM2.

Foram publicados em inglês, português ou espanhol.

Foram excluídos estudos que: Focaram exclusivamente em diabetes tipo 1 ou outras formas raras de diabetes.

Incluíram populações pediátricas.

Eram revisões não sistemáticas, relatos de caso ou estudos com amostra insuficiente.

Os dados foram extraídos por dois revisores independentes e qualquer divergência foi resolvida por consenso ou por um terceiro revisor. As informações extraídas incluíram:

Características dos estudos (autores, ano de publicação, desenho do estudo, população estudada).

Detalhes das intervenções (tipos de medicamentos, dosagens, duração do tratamento).

Resultados principais (redução da HbA<sub>1c</sub>, controle glicêmico, eventos adversos, desfechos cardiovasculares).

Os dados foram analisados qualitativamente e quantitativamente, utilizando métodos estatísticos descritivos e comparativos quando aplicável. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada e, quando apropriado, foi realizada uma meta-análise utilizando modelos de efeitos fixos ou aleatórios.

Os resultados foram sintetizados em uma comparação detalhada das abordagens terapêuticas, destacando:

Mecanismos de ação de cada classe de medicamentos.

Eficácia na redução da glicemia e controle da HbA<sub>1c</sub>.

Perfil de segurança e eventos adversos.

Benefícios adicionais, como impacto em desfechos cardiovasculares e renais.

## RESULTADOS

Os estudos selecionados permitiram uma análise abrangente das diversas abordagens terapêuticas para o controle da diabetes tipo 2 (DM<sub>2</sub>), com ênfase nos tratamentos farmacológicos e não farmacológicos, bem como em terapias emergentes.

Metformina continua sendo o agente de primeira linha para o tratamento da DM<sub>2</sub>, devido à sua eficácia na redução da glicemia e ao perfil de segurança favorável. Os estudos indicaram que a metformina reduz os níveis de HbA<sub>1c</sub> em aproximadamente 1-2% e está associada a benefícios cardiovasculares, incluindo a redução do risco de infarto do miocárdio e mortalidade cardiovascular.

As sulfonilureias, como glibenclamida e glipizida, mostraram-se eficazes na redução da HbA<sub>1c</sub> em cerca de 1-2%. No entanto, esses agentes estão associados a um risco aumentado de hipoglicemia e ganho de peso, o que limita seu uso em alguns pacientes.

Medicamentos como sitagliptina e saxagliptina demonstraram reduzir a HbA<sub>1c</sub> em 0,5-1%. Esses agentes têm um perfil de segurança favorável, com baixo risco de hipoglicemia e efeitos neutros sobre o peso corporal.

Os agonistas do GLP-1, como liraglutida e semaglutida, mostraram reduzir a HbA<sub>1c</sub> em 1-1,5%, além de promover perda de peso e apresentar benefícios cardiovasculares significativos, incluindo a redução do risco de eventos cardiovasculares maiores.

Os inibidores do SGLT<sub>2</sub>, como empagliflozina e dapagliflozina, reduziram a HbA<sub>1c</sub> em 0,5-1%. Estes agentes também demonstraram benefícios adicionais, como perda de peso, redução da pressão arterial e diminuição do risco de hospitalização por insuficiência cardíaca e progressão da doença renal.

A terapia com insulina, particularmente a insulina basal e os análogos de insulina, mostrou-se eficaz na redução da HbA<sub>1c</sub> em 1,5-3%. No entanto, a insulina está associada a um risco aumentado de hipoglicemia e ganho de peso, exigindo monitoramento rigoroso.

Intervenções no estilo de vida, incluindo dieta e exercício físico, demonstraram reduzir a HbA<sub>1c</sub> em 0,5-1%. A perda de peso significativa foi associada a uma melhoria substancial no controle glicêmico e na sensibilidade à insulina.

Estudos sobre cirurgia bariátrica, como a gastrectomia vertical e o bypass gástrico, mostraram remissão da DM<sub>2</sub> em uma grande proporção de pacientes obesos. A redução da HbA<sub>1c</sub> variou de 1-3%, com benefícios adicionais na perda de peso e redução de comorbidades associadas.

As terapias celulares, incluindo transplante de células beta e terapia com células-tronco, estão sendo exploradas como opções potencialmente curativas para a DM<sub>2</sub>. Os estudos preliminares indicam melhorias na função das células beta e na homeostase da glicose, embora a evidência ainda seja limitada e a pesquisa esteja em estágio inicial.

O uso de tecnologias de monitoramento contínuo da glicose (CGM) e bombas de insulina integradas mostrou-se eficaz no controle rigoroso da glicemia, com reduções significativas na HbA<sub>1c</sub> e menor variabilidade glicêmica.

A análise comparativa das abordagens terapêuticas revelou que, enquanto a metformina permanece o tratamento de primeira linha devido ao seu perfil abrangente de eficácia e segurança, os agonistas do GLP-1 e os inibidores do SGLT<sub>2</sub> destacam-se por seus benefícios adicionais, especialmente em termos de resultados cardiovasculares e renais. As sulfonilureias e insulinas, embora eficazes na redução da glicemia, são limitadas pelo risco aumentado de hipoglicemia e ganho de peso. Abordagens não farmacológicas e terapias emergentes oferecem promessas adicionais, especialmente em pacientes com DM<sub>2</sub> difícil de controlar ou com comorbidades significativas.

## DISCUSSÃO

A presente análise comparativa das abordagens terapêuticas para o controle da diabetes tipo 2 (DM<sub>2</sub>) evidencia a complexidade e a multifacetada natureza do manejo dessa condição crônica. Os resultados destacam a diversidade de opções terapêuticas disponíveis e a importância de uma abordagem personalizada, baseada nas características individuais dos pacientes e na presença de comorbidades.

A metformina permanece a pedra angular do tratamento da DM<sub>2</sub> devido à sua comprovada eficácia na redução da HbA<sub>1c</sub>, perfil de segurança favorável e benefícios cardiovasculares. No entanto, a ocorrência de efeitos gastrointestinais em alguns pacientes pode limitar sua tolerabilidade. A metformina também é contraindicada em pacientes com insuficiência renal grave, exigindo monitoramento regular da função renal.

As sulfonilureias demonstram eficácia significativa na redução da glicemia, mas seu uso é limitado pelo risco elevado de hipoglicemia e ganho de peso. Esses efeitos adversos são particularmente preocupantes em pacientes idosos ou aqueles com risco aumentado de quedas e fraturas. A necessidade de monitoramento cuidadoso da glicemia é essencial para minimizar esses riscos.

Os inibidores da DPP-4 e os agonistas do GLP-1 oferecem vantagens em termos de segurança, com menor risco de hipoglicemia. Os agonistas do GLP-1, em particular, mostram benefícios adicionais, como perda de peso e melhora dos desfechos cardiovasculares, tornando-os opções atraentes para pacientes com obesidade ou risco cardiovascular elevado. No entanto, seu custo mais alto e a necessidade de administração injetável podem ser barreiras ao uso generalizado.

Os inibidores do SGLT<sub>2</sub> destacam-se pelo duplo benefício de controle glicêmico e redução de eventos cardiovasculares e renais adversos. A perda de peso e a redução da pressão arterial são vantagens adicionais. Contudo, o risco de infecções urinárias e genitais deve ser considerado, especialmente em pacientes predispostos a essas condições.

A insulina continua a ser uma ferramenta indispensável no manejo da DM<sub>2</sub>, particularmente em pacientes com controle glicêmico inadequado com outros agentes. No entanto, o manejo da insulina requer uma abordagem cuidadosa para evitar hipoglicemia e ganho de peso, além de uma educação adequada do paciente sobre a técnica de administração e monitoramento da glicemia.

Intervenções no estilo de vida são fundamentais no manejo da DM<sub>2</sub> e devem ser incentivadas como parte integral do tratamento. A dieta balanceada e a atividade física regular não apenas melhoram o controle glicêmico, mas também oferecem benefícios gerais à saúde, incluindo a redução do risco de doenças cardiovasculares.

Programas estruturados de perda de peso demonstraram eficácia significativa na remissão da DM2 em alguns pacientes.

A cirurgia bariátrica emergiu como uma opção terapêutica viável para pacientes com DM2 e obesidade mórbida, mostrando altas taxas de remissão da doença. No entanto, os riscos associados à cirurgia e a necessidade de acompanhamento a longo prazo para monitorar deficiências nutricionais e outras complicações pós-operatórias devem ser cuidadosamente considerados.

As terapias celulares, como transplantes de células beta e terapias com células-tronco, estão em fases iniciais de pesquisa, mas oferecem a promessa de abordagens potencialmente curativas para a DM2. Embora os resultados preliminares sejam promissores, são necessários mais estudos para avaliar sua eficácia e segurança a longo prazo.

O avanço das tecnologias de monitoramento contínuo da glicose (CGM) e as bombas de insulina integradas proporcionam um controle glicêmico mais preciso e reduzem a variabilidade glicêmica. Essas tecnologias melhoram a qualidade de vida dos pacientes, reduzindo o risco de hipoglicemia e melhorando o controle da doença. No entanto, seu custo elevado e a necessidade de educação do paciente sobre o uso adequado são desafios a serem superados.

Os achados desta análise sublinham a necessidade de uma abordagem personalizada e centrada no paciente para o manejo da DM2. A seleção de terapias deve considerar não apenas a eficácia e segurança, mas também os custos, preferências do paciente, e presença de comorbidades. O manejo integrado, que combina modificações no estilo de vida, terapias farmacológicas e tecnologias emergentes, é crucial para otimizar os resultados clínicos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Futuras pesquisas devem focar em estudos de longo prazo que avaliem os desfechos clínicos e econômicos das novas terapias e tecnologias, bem como na implementação de estratégias para superar barreiras ao acesso e adesão ao tratamento. A educação contínua dos profissionais de saúde e dos pacientes é essencial para a adoção bem-sucedida de abordagens terapêuticas inovadoras e baseadas em evidências.

Esta análise comparativa evidencia a ampla gama de opções terapêuticas disponíveis para o controle da DM2, ressaltando a importância de uma abordagem personalizada e baseada em evidências. A combinação de modificações no estilo de

vida, terapias farmacológicas eficazes, e tecnologias emergentes oferece a melhor oportunidade para o manejo bem-sucedido da DM<sub>2</sub>, promovendo melhores resultados de saúde e qualidade de vida para os pacientes.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A diabetes mellitus tipo 2 (DM<sub>2</sub>) é uma doença crônica complexa que requer uma abordagem multifacetada e individualizada para seu manejo eficaz. Esta análise comparativa das abordagens terapêuticas para o controle da DM<sub>2</sub> sublinha a diversidade e a complexidade das opções de tratamento disponíveis, bem como a importância de uma estratégia personalizada que considere a eficácia, segurança, custo, e preferências dos pacientes.

As terapias farmacológicas, incluindo metformina, sulfonilureias, inibidores da DPP-4, agonistas do receptor de GLP-1, inibidores do SGLT<sub>2</sub>, e insulina, cada uma apresenta benefícios e limitações específicos. A metformina continua sendo a primeira linha de tratamento devido ao seu perfil de eficácia e segurança favorável. As sulfonilureias, embora eficazes, são limitadas pelo risco de hipoglicemia e ganho de peso. Os inibidores da DPP-4 e os agonistas do GLP-1, assim como os inibidores do SGLT<sub>2</sub>, oferecem vantagens adicionais como perda de peso e benefícios cardiovasculares, mas podem ser limitados por custos mais elevados e a necessidade de administração injetável no caso dos agonistas do GLP-1. A insulina é essencial para o manejo de casos avançados, mas requer um monitoramento rigoroso para evitar complicações como hipoglicemia e ganho de peso.

As intervenções no estilo de vida são fundamentais e devem ser uma parte integral do manejo da DM<sub>2</sub>, promovendo benefícios adicionais para a saúde além do controle glicêmico. A cirurgia bariátrica representa uma opção valiosa para pacientes com DM<sub>2</sub> e obesidade mórbida, demonstrando altas taxas de remissão da doença.

As terapias emergentes, incluindo as terapias celulares e as tecnologias de monitoramento contínuo da glicose (CGM) e bombas de insulina, mostram-se promissoras para o futuro manejo da DM<sub>2</sub>. Estas inovações oferecem potencial para um controle glicêmico mais preciso e redução das complicações associadas, embora mais pesquisas sejam necessárias para avaliar sua eficácia e segurança a longo prazo.

A educação contínua dos profissionais de saúde e dos pacientes é crucial para a implementação bem-sucedida de abordagens terapêuticas inovadoras. Os profissionais de saúde devem estar atualizados sobre as evidências mais recentes e capacitados para guiar os pacientes na escolha das terapias mais adequadas. Além disso, os pacientes devem ser informados sobre a importância da adesão ao tratamento e das modificações no estilo de vida, bem como sobre o uso correto das novas tecnologias.

Os achados desta análise reforçam a necessidade de uma abordagem integrada e centrada no paciente para o manejo da DM2. A seleção das terapias deve ser baseada em uma avaliação abrangente das características individuais dos pacientes, incluindo a presença de comorbidades, preferências pessoais, e contexto socioeconômico. A combinação de diferentes modalidades terapêuticas, incluindo farmacológicas e não farmacológicas, pode otimizar os resultados de saúde e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Futuras pesquisas devem focar em ensaios clínicos de longo prazo que avaliem os desfechos clínicos e econômicos das novas terapias e tecnologias emergentes. Além disso, estudos sobre a implementação de estratégias para melhorar o acesso e a adesão ao tratamento são essenciais para garantir que os benefícios das novas abordagens terapêuticas sejam plenamente realizados.

O manejo da DM2 exige uma abordagem personalizada e abrangente, integrando intervenções farmacológicas, modificações no estilo de vida e inovações tecnológicas. A contínua evolução das opções terapêuticas oferece uma oportunidade significativa para melhorar o controle glicêmico, reduzir as complicações associadas e promover a qualidade de vida dos pacientes com DM2. A colaboração entre pacientes, profissionais de saúde e pesquisadores é fundamental para enfrentar os desafios da DM2 e alcançar melhores desfechos de saúde.

## REFERÊNCIAS

1. AMERICAN Diabetes Association. (2023). Standards of Medical Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*, 46(Supplement\_1), S1-S204.
2. DAVIES, M. J., et al. (2018). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. *Diabetes Care*, 41(12), 2669-2701.
3. NEAL, B., Perkovic, V., & Mahaffey, K. W. (2017). Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 377, 644-657.

4. MARSO, S. P., et al. (2016). Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 375, 311-322.
5. ZINMAN, B., et al. (2015). Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 373, 2117-2128.
6. HOLMAN, R. R., et al. (2008). 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 359, 1577-1589.
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. (1998). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *The Lancet*, 352(9131), 837-853.
8. NATHAN, D. M., et al. (2009). Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care*, 32(1), 193-203.
9. INZUCCHI, S. E., et al. (2015). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. *Diabetes Care*, 38(1), 140-149.
10. LEAN, M. E. J., et al. (2018). Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *The Lancet*, 391(10120), 541-551.
11. SCHAUER, P. R., et al. (2017). Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—5-year outcomes. *New England Journal of Medicine*, 376, 641-651.
12. GREGG, E. W., et al. (2012). Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes. *JAMA*, 308(23), 2489-2496.
13. THONG, K. Y., et al. (2018). Use of insulin glargine and insulin degludec in clinical practice: a review of evidence. *Diabetes Therapy*, 9(1), 35-51.
14. CEFALU, W. T., et al. (2018). Advances in diabetes technology and therapeutics. *Diabetes Care*, 41(12), 2391-2400.
15. KIM, W., & Egan, J. M. (2008). The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. *Pharmacological Reviews*, 60(4), 470-512.
16. DEFRONZO, R. A., et al. (2016). Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 104 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*, 382(9896), 941-950.
17. GARBER, A. J., et al. (2019). Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm—2019 executive summary. *Endocrine Practice*, 25(1), 69-100.

18. ADA Standards of Care Committee. (2019). Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*, 42(Supplement 1), S90-S102.
19. LEITER, L. A., et al. (2016). Use of a simplified algorithm to guide therapy with a GLP-1 receptor agonist and basal insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 18(8), 815-822.
20. NAUCK, M. A., & Meier, J. J. (2019). Incretin hormones: their role in health and disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 21(S1), 5-21.