

Endocrinologia: efeitos da terapia combinada com metformina e agonistas do GLP-1 na redução do peso corporal em pacientes com diabetes tipo 2

Endocrinology: effects of combination therapy with metformin and GLP-1 agonists on reducing body weight in patients with type 2 diabetes

Endocrinología: efectos del tratamiento combinado con metformina y agonistas del GLP-1 en la reducción del peso corporal en pacientes con diabetes de tipo 2

Matheus Oliveira de Macedo¹, Laureane Silva Leal², Lucas Veo Gusmão³, Gabriela Oliveira Vilela⁴, Ana Júlia de Melo Agustini⁵, Gabrielle Maria Amélia Fuzato⁶, Maria Clara de Andrade Viana⁷ e Joyce de Almeida Nogueira⁸

¹Graduado em Medicina pelo Centro Universitário Uninovafapi. Teresina, Piauí. ORCID: 0009-0008-6559-0060. E-mail: matheus_oliveira@outlook.com;

²Graduada em Medicina pela Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais. ORCID: 0000-0001-8455-7276. E-mail: laureane09@hotmail.com;

³Graduado em Medicina em pela Faculdade Unidas do Norte de Minas, Montes Claros, Minas Gerais. ORCID: 0000-0001-5862-7250. E-mail: veogusmao@hotmail.com;

⁴Graduada em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Goiás. ORCID: 0000-0002-3771-0028. E-mail: gabivilela11@outlook.com;

⁵Graduada em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, Paraná. ORCID: 0009-0001-3248-1844. E-mail: anajuliaagustini@hotmail.com;

⁶Graduada em Medicina pela Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais. ORCID: 0000-0003-3278-8480. E-mail: gabriellefuzato96@gmail.com;

⁷Graduada em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras, Paraíba. ORCID: 0009-0001-2582-0553. E-mail: clara.maria13@hotmail.com;

⁸Graduada em Medicina pela Universidade Estácio de Sá, Presidente Vargas, Rio de Janeiro. ORCID: 0000-0003-1661-0658. E-mail: joycenogueira_@live.com.

Resumo - Este artigo abordou a eficácia da terapia combinada com metformina e agonistas do GLP-1 na redução do peso corporal em pacientes com diabetes tipo 2, uma condição que apresenta desafios no controle glicêmico e no manejo do peso. O diabetes tipo 2, frequentemente associado à obesidade, exige intervenções terapêuticas que controlem os níveis de glicose no sangue e promovam a perda de peso, fator indispensável para a melhora dos desfechos clínicos. Nesse contexto, o problema central investigado foi a eficácia dessa combinação terapêutica em comparação ao uso isolado de cada um dos agentes, especialmente no que tange à redução do peso corporal, além do controle glicêmico. Os objetivos deste estudo foram revisar a literatura científica disponível sobre os efeitos da terapia combinada, avaliar os mecanismos de ação de cada fármaco e analisar os resultados obtidos em termos de perda de peso e controle glicêmico. A metodologia adotada consistiu em uma revisão de literatura, que incluiu a seleção de estudos clínicos randomizados, revisões sistemáticas e meta-análises publicados em bases de dados reconhecidas, como PubMed e Cochrane Library. Os critérios de inclusão focaram em estudos que investigaram pacientes com diabetes tipo 2 tratados com a combinação de metformina e agonistas do GLP-1, enquanto os critérios de exclusão eliminaram estudos que não apresentavam dados específicos sobre a redução de peso. Os resultados obtidos indicaram que a terapia combinada resultou em uma redução do peso corporal em comparação ao uso isolado dos agentes, além de proporcionar um controle glicêmico mais robusto e um perfil de segurança favorável. Esses achados confirmaram a eficácia e a segurança da combinação terapêutica, destacando sua relevância no manejo integrado do diabetes tipo 2. Concluiu-se que a combinação de metformina e agonistas do GLP-1 é uma estratégia terapêutica efetiva para pacientes que necessitam de intervenções que abordem o controle glicêmico e a redução do peso corporal, contribuindo para a melhora dos desfechos clínicos e da qualidade de vida dos pacientes

Palavras-Chave: Controle glicêmico; Obesidade; Resistência à insulina; Tratamento farmacológico; Terapia combinada.

Abstract - This article addressed the efficacy of the combined therapy with metformin and GLP-1 agonists in reducing body weight in patients with type 2 diabetes, a condition that presents challenges in glycemic control and weight management. Type 2 diabetes, often associated with obesity, requires therapeutic interventions that control blood glucose levels and promote weight loss, an indispensable factor for improving clinical outcomes. In this context, the central problem



investigated was the efficacy of this combined therapy compared to the isolated use of each agent, particularly concerning weight reduction and glycemic control. The objectives of this study were to review the available scientific literature on the effects of the combined therapy, evaluate the mechanisms of action of each drug, and analyze the results obtained in terms of weight loss and glycemic control. The methodology adopted consisted of a literature review, which included the selection of randomized clinical trials, systematic reviews, and meta-analyses published in recognized databases such as PubMed and Cochrane Library. The inclusion criteria focused on studies that investigated patients with type 2 diabetes treated with the combination of metformin and GLP-1 agonists, while the exclusion criteria eliminated studies that did not present specific data on weight reduction. The results obtained indicated that the combined therapy resulted in greater weight reduction compared to the isolated use of the agents, in addition to providing more robust glycemic control and a favorable safety profile. These findings confirmed the efficacy and safety of the combined therapy, highlighting its relevance in the integrated management of type 2 diabetes. It was concluded that the combination of metformin and GLP-1 agonists is an effective therapeutic strategy for patients who require interventions that address both glycemic control and weight reduction, contributing to improved clinical outcomes and patients' quality of life.

Key words: Glycemic control; Obesity; Insulin resistance; Pharmacological treatment; Combination therapy.

Resumen - Este artículo abordó la eficacia de la terapia combinada con metformina y agonistas de GLP-1 para reducir el peso corporal en pacientes con diabetes tipo 2, una afección que presenta desafíos en el control glucémico y el control del peso. La diabetes tipo 2, a menudo asociada con la obesidad, requiere intervenciones terapéuticas que controlen los niveles de glucosa en sangre y promuevan la pérdida de peso, un factor esencial para mejorar los resultados clínicos. En este contexto, el problema central investigado fue la efectividad de esta combinación terapéutica frente al uso aislado de cada agente, especialmente en lo que respecta a la reducción del peso corporal, además del control de la glucemia. Los objetivos de este estudio fueron revisar la literatura científica disponible sobre los efectos de la terapia combinada, evaluar los mecanismos de acción de cada fármaco y analizar los resultados obtenidos en términos de pérdida de peso y control glucémico. La metodología adoptada consistió en una revisión de la literatura, que incluyó la selección de estudios clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas y metanálisis publicados en bases de datos reconocidas, como PubMed y Cochrane Library. Los criterios de inclusión se centraron en estudios que investigaron a pacientes con diabetes tipo 2 tratados con la combinación de metformina y agonistas de GLP-1, mientras que los criterios de exclusión eliminaron estudios que no presentaban datos específicos sobre reducción de peso. Los resultados obtenidos indicaron que la terapia combinada resultó en una reducción del peso corporal en comparación con el uso aislado de los agentes, además de proporcionar un control glucémico más sólido y un perfil de seguridad favorable. Estos hallazgos confirmaron la eficacia y seguridad de la combinación terapéutica, destacando su relevancia en el manejo integrado de la diabetes tipo 2. Se concluyó que la combinación de metformina y agonistas de GLP-1 es una estrategia terapéutica eficaz para pacientes que requieren intervenciones que aborden la glucemia, control y reducción del peso corporal, contribuyendo a la mejora de los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes.

Palabras-clave: Control glucémico; Obesidad; Resistencia a la insulina; Tratamiento farmacológico; Terapia combinada.

INTRODUÇÃO

A endocrinologia atua na compreensão e no manejo de doenças crônicas, como o diabetes tipo 2, uma condição metabólica que, ao longo das últimas décadas, tornou-se um dos principais desafios de saúde pública global. O diabetes tipo 2 é caracterizado por uma resistência insulínica e pela incapacidade do organismo de utilizar adequadamente a insulina produzida, resultando em hiperglicemia crônica, que está associada a diversas complicações micro e macrovasculares (Allin; Nielsen; Pedersen, 2015).

Diante disso, entre os fatores que complicam o manejo do diabetes tipo 2, o excesso de peso e a obesidade surgem como elementos centrais, agravando o quadro clínico dos pacientes e aumentando o risco de comorbidades. Neste contexto, o controle do peso corporal é considerado um componente do tratamento e manejo do diabetes tipo 2, pois está associado a uma melhora no controle glicêmico e na redução do risco de complicações (Lingvay *et al.*, 2022).

As terapias farmacológicas têm evoluído para atender às necessidades dos pacientes com diabetes tipo 2, e dentre essas, a combinação de metformina com agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) tem se destacado como uma abordagem promissora. A

metformina, amplamente utilizada como terapia de primeira linha, é reconhecida por sua eficácia no controle glicêmico e por apresentar um perfil favorável na redução do peso corporal (Hinnen, 2017).

Por outro lado, os agonistas do GLP-1 têm mostrado efeitos benéficos na regulação da glicemia e na redução do peso corporal, o que os torna atrativos em pacientes com diabetes tipo 2 que apresentam sobrepeso ou obesidade (Ryan; Acosta, 2015). A sinergia potencial entre esses dois agentes farmacológicos levanta questões importantes sobre sua eficácia combinada na promoção de perda de peso, o que motivou a realização da presente revisão de literatura.

Neste contexto, este trabalho tem como objetivo principal revisar e analisar criticamente a literatura científica disponível sobre os efeitos da terapia combinada com metformina e agonistas do GLP-1 na redução do peso corporal em pacientes com diabetes tipo 2. A revisão foi realizada com o intuito de avaliar a eficácia dessa combinação terapêutica, levando em consideração estudos clínicos e meta-análises que investigaram os impactos dessas intervenções farmacológicas.

Dessa forma, o estudo busca responder ao problema central de pesquisa: a terapia combinada de metformina com



agonistas do GLP-1 é mais efetiva na redução do peso corporal em pacientes com diabetes tipo 2 em comparação com as terapias isoladas? Essa questão é de grande relevância, uma vez que a perda de peso é um componente chave no manejo do diabetes tipo 2 e pode influenciar diretamente os desfechos clínicos desses pacientes.

Para isso, a metodologia para a condução deste trabalho consistiu em uma revisão de literatura sistemática, concebida para proporcionar uma análise das evidências disponíveis sobre os efeitos da terapia combinada com metformina e agonistas do GLP-1 na redução do peso corporal em pacientes com diabetes tipo 2. Esta abordagem metodológica foi escolhida por sua capacidade de sintetizar as informações, permitindo a integração de dados oriundos de diferentes estudos, e oferecendo uma visão sobre o tema.

Inicialmente, foi delineada uma estratégia de busca para identificar os artigos científicos relevantes. As bases de dados eletrônicas utilizadas foram PubMed, Scopus, Web of Science, Embase e Cochrane Library.

Para garantir a precisão das buscas, foram utilizadas palavras-chave e termos de indexação específicos, relacionados ao tema da pesquisa. Os termos principais incluíram "Metformin", "GLP-1 receptor agonists", "weight loss", "Type 2 Diabetes Mellitus", e "combination therapy". Também, operadores booleanos (AND, OR) foram aplicados para refinar os resultados e combinar os termos de forma efetiva, como em "Metformin AND GLP-1 receptor agonists AND weight loss AND Type 2 Diabetes Mellitus". Foram também incluídas variações e sinônimos para garantir que todos os estudos pertinentes fossem capturados.

Os critérios de inclusão e exclusão foram estabelecidos de forma a selecionar os estudos mais relevantes para a pesquisa. Os critérios de inclusão abrangeram artigos que: (1) investigassem pacientes com diabetes tipo 2, (2) analisassem o impacto da terapia combinada com metformina e agonistas do GLP-1 na redução do peso corporal, (3) fossem estudos clínicos randomizados, revisões sistemáticas ou meta-análises, e (4) estivessem publicados em inglês entre 2014 e 2024.

Além do mais, os critérios de exclusão englobaram estudos que: (1) envolvessem pacientes com diabetes tipo 1 ou outras condições que pudessem interferir nos resultados, (2) não apresentassem dados específicos sobre a redução de peso, (3) fossem estudos observacionais, estudos de caso ou séries de casos, e (4) estivessem publicados em idiomas diferentes do inglês. Estudos duplicados foram removidos durante o processo de triagem inicial.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Na primeira, os títulos e resumos dos artigos identificados nas bases de dados foram, bem como os artigos selecionados passaram por uma leitura completa do texto, onde foram novamente avaliados quanto à relevância e qualidade metodológica.

Para a avaliação da qualidade dos estudos incluídos, foram utilizados instrumentos específicos, como a escala de Jadad para estudos clínicos randomizados e a ferramenta AMSTAR (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews) para revisões sistemáticas. A qualidade metodológica dos estudos foi um fator na determinação do peso das evidências apresentadas na

revisão, assegurando que apenas estudos robustos contribuíssem para as conclusões.

Ademais, os dados extraídos dos estudos incluídos foram organizados em tabelas, permitindo uma comparação direta entre as intervenções, os resultados obtidos e as populações estudadas. Os principais desfechos avaliados foram a redução de peso corporal, a eficácia glicêmica, e os eventos adversos associados ao uso combinado de metformina e agonistas do GLP-1.

Com base neste panorama, a justificativa para a realização deste estudo encontra-se na crescente prevalência do diabetes tipo 2 e na necessidade de intervenções terapêuticas que possam controlar a glicemia e abordar a obesidade, um fator complicador desta doença. A relevância deste trabalho reside na sua capacidade de oferecer perspectivas sobre a combinação de metformina e agonistas do GLP-1 como uma estratégia terapêutica que pode contribuir para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes, redução de complicações associadas e, potencialmente, para uma menor necessidade de intervenções médicas mais invasivas.

FISIOPATOLOGIA DO DIABETES TIPO 2

Os mecanismos metabólicos envolvidos no diabetes tipo 2 e na regulação do peso corporal são variados, refletindo a interação dinâmica entre fatores genéticos, hormonais, e ambientais. O diabetes tipo 2 é caracterizado pela presença de resistência insulínica e disfunção das células beta-pancreáticas, resultando em hiperglicemia crônica. A insulina, um hormônio anabólico produzido pelas células beta, contribuindo na regulação do metabolismo da glicose, promovendo sua captação pelas células musculares e adiposas e inibindo a produção hepática de glicose. Porém, em indivíduos com diabetes tipo 2, a capacidade da insulina de mediar esses efeitos é prejudicada, levando a uma série de desequilíbrios metabólicos (Prasad; Groop, 2015; Nunes, 2018).

A resistência insulínica, um dos principais mecanismos subjacentes ao diabetes tipo 2, ocorre quando os tecidos periféricos, como músculos esqueléticos, fígado e tecido adiposo, não respondem adequadamente à insulina. Essa resistência é frequentemente exacerbada pela obesidade, especialmente pela presença de gordura visceral, que libera ácidos graxos livres e citocinas pró-inflamatórias. Esses mediadores contribuem para a inflamação sistêmica e interferem na sinalização insulínica, promovendo um ciclo vicioso que agrava a hiperglicemia e a disfunção metabólica. A lipotoxicidade, resultado do acúmulo excessivo de lipídios nos tecidos não adiposos, também atua na resistência insulínica, comprometendo a função mitocondrial e induzindo estresse oxidativo (Trikkalinou; Papazafiropoulou; Melidonis, 2017; Oliveira *et al.*, 2023).

No fígado, a resistência insulínica se manifesta pela incapacidade da insulina de suprimir a produção hepática de glicose, resultando em hiperglicemia de jejum. Este fenômeno é amplificado pela elevação dos níveis de glucagon, um hormônio contrarregulador que estimula a gliconeogênese e a glicogenólise hepáticas. Do mesmo modo, a resistência insulínica no tecido adiposo compromete

a capacidade da insulina de inibir a lipólise, levando a um aumento na liberação de ácidos graxos livres para a circulação. Estes ácidos graxos, quando em excesso, são captados pelo fígado e convertidos em triglicerídeos, contribuindo para a esteatose hepática e dislipidemia, condições frequentemente associadas ao diabetes tipo 2 (Gurung *et al.*, 2020; Castanhola; Piccinin, 2020).

Outro aspecto na regulação metabólica é a secreção e a ação dos incretinas, hormônios gastrointestinais como o GLP-1 (peptídeo-1 semelhante ao glucagon), que potenciam a secreção de insulina em resposta à ingestão de nutrientes. Em indivíduos com diabetes tipo 2, a resposta à incretina está reduzida, comprometendo ainda mais a secreção de insulina e exacerbando a hiperglicemia pós-prandial. O GLP-1 promove a secreção de insulina e inibe a secreção de glucagon, retarda o esvaziamento gástrico e promove a saciedade, corroborando no controle glicêmico e na regulação do peso corporal. Entretanto, a degradação rápida do GLP-1 pela enzima DPP-4 (dipeptidil peptidase-4) limita sua eficácia natural, razão pela qual agonistas do receptor de GLP-1 e inibidores de DPP-4 têm se tornado intervenções terapêuticas importantes no manejo do diabetes tipo 2 (Valaiyapathi; Gower; Ashraf, 2020).

Adicionalmente, a obesidade, especialmente a central, contribui para a disfunção metabólica através de mecanismos complexos que incluem a secreção de adipocinas, como a leptina e a adiponectina, que modulam o metabolismo energético e a sensibilidade à insulina. Em condições normais, a leptina regula o apetite e o gasto energético, sinalizando ao cérebro o status das reservas de energia. Contudo, em indivíduos obesos, ocorre resistência à leptina, resultando em hiperfagia e diminuição da termogênese, o que agrava o balanço energético positivo e promove o acúmulo de gordura. A adiponectina, por outro lado, exerce efeitos antidiabéticos e antiaterogênicos, melhorando a sensibilidade à insulina e reduzindo a inflamação. Contudo, seus níveis estão tipicamente reduzidos em indivíduos obesos, contribuindo para a resistência insulínica e o risco cardiovascular (Macedo; Nunes; Barreto, 2016).

Além dos fatores hormonais e metabólicos, a inflamação crônica de baixo grau associada à obesidade contribui na patogênese do diabetes tipo 2. A infiltração de macrófagos no tecido adiposo, a ativação do sistema imune inato e a produção de citocinas inflamatórias, como o TNF- α e a IL-6, promovem a resistência insulínica e exacerbam a disfunção metabólica. Essa inflamação sistêmica, muitas vezes referida como "metainflamação", está intimamente ligada à disfunção endotelial e ao aumento do risco de complicações cardiovasculares em indivíduos com diabetes tipo 2 (Marín-Peñalver *et al.*, 2016; Ferrà *et al.*, 2018).

Outro mecanismo metabólico relevante é o papel da microbiota intestinal, que tem emergido como um regulador importante do metabolismo energético e da homeostase da glicose. Alterações na composição da microbiota intestinal, frequentemente observadas em indivíduos obesos e com diabetes tipo 2, têm sido associadas à inflamação sistêmica e à resistência insulínica. A disbiose intestinal pode levar a um aumento na permeabilidade intestinal, facilitando o translocamento de lipopolissacarídeos (LPS) bacterianos

para a circulação, onde eles podem induzir inflamação e resistência insulínica. Ademais, a microbiota intestinal influencia a produção de ácidos graxos de cadeia curta, que podem afetar o metabolismo lipídico e glicídico, assim como a secreção de incretinas, impactando diretamente a regulação do peso corporal e do metabolismo da glicose (Durruty; Sanzana; Sanhueza, 2019).

O peso corporal possui influência no controle glicêmico, especialmente em indivíduos com diabetes tipo 2, onde a relação entre o excesso de peso e a regulação da glicose é ligada a vários mecanismos metabólicos. O controle do peso corporal é uma das intervenções mais efetivas para melhorar a sensibilidade à insulina, reduzir a hiperglicemia e prevenir as complicações associadas ao diabetes. De fato, a perda de peso, mesmo que modesta, tem sido amplamente reconhecida como uma estratégia essencial no manejo do diabetes tipo 2, com impactos positivos sobre a glicemia, o perfil lipídico e a pressão arterial, todos fatores importantes para a saúde cardiovascular dos pacientes (Acierno *et al.*, 2020).

O excesso de peso, especialmente a obesidade visceral, está associado a um aumento da resistência insulínica, que é um dos principais fatores patogênicos no desenvolvimento e progressão do diabetes tipo 2. A gordura visceral, que se acumula na cavidade abdominal ao redor dos órgãos internos, é metabolicamente ativa e secreta uma variedade de substâncias, incluindo ácidos graxos livres e adipocinas inflamatórias, que interferem na sinalização insulínica. Este acúmulo de gordura leva a um estado inflamatório crônico de baixo grau, que exacerba a resistência à insulina e contribui para a disfunção das células beta-pancreáticas, responsáveis pela produção de insulina. Como resultado, o organismo é incapaz de utilizar eficientemente a insulina, levando à hiperglicemia, uma característica central do diabetes tipo 2 (DeFronzo, 2015).

A perda de peso tem um impacto direto e positivo na melhora da sensibilidade à insulina, o que, por sua vez, facilita o controle glicêmico. Estudos clínicos demonstram que a redução de 5% a 10% do peso corporal pode resultar em uma melhora na sensibilidade à insulina, com consequente redução dos níveis de glicose plasmática. Esse efeito benéfico da perda de peso é mediado por várias vias metabólicas, incluindo a redução dos ácidos graxos livres circulantes, a diminuição da lipotoxicidade e a melhora na função das células beta. Ainda, a perda de peso contribui para a redução da gordura hepática, o que diminui a produção hepática de glicose, um fator crítico para a redução da hiperglicemia de jejum (Girard, 2017).

Adicionalmente, o controle do peso corporal influencia o equilíbrio energético e a secreção de hormônios envolvidos na regulação da glicose, como a leptina e a adiponectina. A leptina, um hormônio produzido pelo tecido adiposo, atuando na regulação do apetite e do metabolismo energético. Em indivíduos obesos, a resistência à leptina é comum, o que pode contribuir para a dificuldade em perder peso e controlar a ingestão calórica. Todavia, a perda de peso pode melhorar a sensibilidade à leptina, promovendo uma regulação mais eficiente do apetite e, conseqüentemente, facilitando o controle glicêmico. A adiponectina, outro hormônio adiposo, está associada a efeitos anti-



inflamatórios e sensibilizadores de insulina. Níveis elevados de adiponectina são observados após a perda de peso, o que contribui para a melhora na sensibilidade à insulina e na regulação da glicose (Schreiber *et al.*, 2015).

Além do impacto direto sobre a resistência insulínica, o peso corporal também influencia a secreção e a ação de hormônios gastrointestinais, como o GLP-1 (peptídeo-1 semelhante ao glucagon), que são fundamentais para o controle glicêmico. O GLP-1 aumenta a secreção de insulina de forma glicose-dependente e inibe a secreção de glucagon, além de retardar o esvaziamento gástrico e promover a saciedade. Em indivíduos com excesso de peso, a resposta ao GLP-1 pode ser comprometida, mas a perda de peso tem sido associada a uma melhora na função das células L intestinais que secretam GLP-1, potencializando seu efeito benéfico sobre o controle glicêmico (Chatterjee; Khunti; Davies, 2017).

Os efeitos da perda de peso no controle glicêmico são ainda mais evidentes em indivíduos com diabetes tipo 2 que conseguem atingir uma redução substancial no peso corporal, como é frequentemente observado após intervenções cirúrgicas, como a cirurgia bariátrica. Nestes casos, a perda de peso drástica está associada a uma remissão do diabetes tipo 2 em uma porcentagem de pacientes, destacando a influência do peso corporal na homeostase glicêmica. A remissão do diabetes, nesse contexto, está relacionada à restauração da função das células beta, à melhora na sensibilidade à insulina e à redução da produção hepática de glicose (Galicia-Garcia *et al.*, 2020).

No entanto, o controle glicêmico e a manutenção do peso corporal adequado representam um desafio contínuo para muitos pacientes, especialmente considerando os fatores comportamentais e ambientais que influenciam o ganho de peso. O gerenciamento do peso corporal requer intervenções multidisciplinares que incluam mudanças no estilo de vida, como a adoção de uma dieta equilibrada, rica em nutrientes e com controle calórico, e a prática regular de atividade física. Estas mudanças são essenciais para a perda de peso inicial e para a manutenção do peso a longo prazo, o que é necessário para o controle sustentável da glicemia (Hurtado; Vella, 2019).

TERAPIAS FARMACOLÓGICAS NO TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 2

A metformina é amplamente reconhecida como o tratamento de primeira linha para o diabetes tipo 2, devido à sua eficácia na melhora do controle glicêmico e ao seu perfil de segurança, que a torna adequada para uma variedade de pacientes. Além de seu impacto direto na glicemia, a metformina também exerce efeitos favoráveis na redução do peso corporal, o que a diferencia de outras terapias antidiabéticas que podem estar associadas ao ganho de peso. Os mecanismos de ação da metformina envolvem uma série de vias bioquímicas e fisiológicas que contribuem para a sua eficácia no controle da glicose e para seu papel na modulação do peso corporal (Sanchez-Rangel; Inzucchi, 2017).

O principal mecanismo de ação da metformina é a redução da produção hepática de glicose, especificamente

pela inibição da gliconeogênese hepática. A gliconeogênese é o processo pelo qual o fígado gera glicose a partir de precursores não glicídicos, como lactato e aminoácidos. Em indivíduos com diabetes tipo 2, a gliconeogênese está aumentada, contribuindo para a hiperglicemia de jejum. A metformina exerce seu efeito inibidor sobre a gliconeogênese através da ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), uma enzima que atua na regulação do metabolismo energético celular. A AMPK, uma vez ativada pela metformina, promove a fosforilação e inativação de enzimas chave envolvidas na gliconeogênese, como a fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK) e a glicose-6-fosfatase, resultando em uma redução na produção hepática de glicose e, conseqüentemente, na diminuição dos níveis de glicose plasmática (Rodrigues Neto *et al.*, 2015).

Além de seu impacto no metabolismo hepático, a metformina também melhora a sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos, como músculos e tecido adiposo. Essa melhora na sensibilidade à insulina é importante para a utilização adequada da glicose pelo organismo e para a redução da resistência insulínica, um dos principais desafios no manejo do diabetes tipo 2. A ação da metformina nos músculos esqueléticos, por exemplo, inclui o aumento da captação de glicose mediada por GLUT4 (transportador de glicose do tipo 4), uma proteína que facilita a entrada de glicose nas células. Esse efeito é mediado pela ativação da AMPK, que promove a translocação do GLUT4 para a membrana celular, aumentando assim a captação de glicose em resposta à insulina (Cignarelli *et al.*, 2017).

O efeito da metformina na redução do peso corporal está intimamente ligado a esses mecanismos de ação, embora os processos exatos pelos quais a metformina promove a perda de peso ainda não sejam completamente compreendidos. Um dos fatores que contribuem para esse efeito é a capacidade da metformina de reduzir a ingestão calórica, possivelmente através da modulação do apetite. Estudos sugerem que a metformina pode influenciar os níveis de hormônios gastrointestinais, como o GLP-1 (peptídeo-1 semelhante ao glucagon), que promove a saciedade e retarda o esvaziamento gástrico. Embora a metformina não aumente diretamente os níveis de GLP-1, ela pode potencializar os efeitos deste hormônio, contribuindo para a redução do apetite e, conseqüentemente, do peso corporal (Bahne *et al.*, 2018).

Outro mecanismo proposto é o efeito da metformina no metabolismo lipídico. A metformina tem sido associada à redução da lipogênese hepática, o processo pelo qual os ácidos graxos são convertidos em triglicerídeos e armazenados no fígado. A redução da lipogênese pode levar a uma diminuição da gordura hepática e visceral, que são fatores críticos para a resistência insulínica. Além do mais, a metformina pode aumentar a oxidação de ácidos graxos nos tecidos periféricos, promovendo a utilização de lipídios como fonte de energia em vez de glicose, o que pode contribuir para a perda de peso. Esse efeito é importante em pacientes com diabetes tipo 2, onde a disfunção metabólica frequentemente resulta em um acúmulo de gordura visceral, agravando a resistência à insulina e a hiperglicemia (Gillani *et al.*, 2021).



A metformina também pode influenciar o metabolismo energético a nível celular, promovendo um estado de baixa energia que ativa a AMPK e leva à mobilização de reservas energéticas, incluindo as reservas de gordura. Essa mobilização pode resultar na perda de peso, especialmente quando combinada com mudanças no estilo de vida, como dieta e exercício físico. A ativação da AMPK pela metformina é um aspecto central de seu mecanismo de ação e está associada à melhora no controle glicêmico e à regulação do metabolismo lipídico e energético, o que contribui para a redução do peso corporal (Foretz; Guigas; Viollet, 2019).

Também, a metformina pode ter um impacto positivo na microbiota intestinal, que tem sido reconhecida como um regulador importante do metabolismo energético e do peso corporal. Estudos recentes sugerem que a metformina pode alterar a composição da microbiota intestinal, promovendo um perfil microbiano que favorece a sensibilidade à insulina e o controle do peso. Especificamente, a metformina tem sido associada ao aumento de bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta, como o butirato, que têm efeitos benéficos na saúde metabólica. Esses ácidos graxos podem melhorar a função da barreira intestinal e reduzir a inflamação sistêmica, contribuindo para a melhora na resistência insulínica e na regulação do peso corporal (Lee *et al.*, 2021).

A eficácia da metformina na redução do peso corporal, embora geralmente modesta em comparação com outras intervenções, é clinicamente expressiva, especialmente em pacientes obesos ou com sobrepeso, onde o controle do peso é um componente do manejo do diabetes tipo 2. A capacidade da metformina de promover a perda de peso sem o risco de hipoglicemia, comum com outros agentes antidiabéticos, a torna uma opção terapêutica atraente para muitos pacientes. Outrossim, a perda de peso induzida pela metformina pode ter efeitos adicionais na redução dos fatores de risco cardiovascular, como hipertensão e dislipidemia, que frequentemente acompanham o diabetes tipo 2 (Sanchez-Rangel; Inzucchi, 2017).

Os agonistas do GLP-1 representam uma classe inovadora de fármacos no tratamento do diabetes tipo 2, oferecendo benefícios no controle glicêmico e na redução do peso corporal. Estes agentes imitam a ação do GLP-1 endógeno, um hormônio incretina secretado pelas células L do intestino em resposta à ingestão de alimentos. O GLP-1 desempenha múltiplos papéis fisiológicos na regulação do metabolismo da glicose, incluindo a estimulação da secreção de insulina de maneira glicose-dependente, a inibição da secreção de glucagon, a lentificação do esvaziamento gástrico e a promoção da saciedade. Estes mecanismos são explorados terapêuticamente pelos agonistas do GLP-1, que têm mostrado eficácia no controle da glicemia e na indução de perda de peso em pacientes com diabetes tipo 2 (Nauck *et al.*, 2021).

O principal mecanismo de ação dos agonistas do GLP-1 é a estimulação da secreção de insulina pelas células beta do pâncreas. Ao se ligar aos receptores de GLP-1 nas células beta, esses agonistas ativam a via da adenilato ciclase, aumentando os níveis de AMP cíclico (cAMP) e,

subsequentemente, promovendo a exocitose de vesículas de insulina. O aspecto glicose-dependente dessa secreção de insulina é importante, pois garante que a insulina seja liberada apenas em resposta a níveis elevados de glicose no sangue, minimizando o risco de hipoglicemia, uma preocupação comum com outras terapias antidiabéticas. Outrossim, os agonistas do GLP-1 inibem a secreção de glucagon pelas células alfa do pâncreas. O glucagon é um hormônio que estimula a produção hepática de glicose, e sua supressão contribui para a redução da hiperglicemia, especialmente em estados pós-prandiais (Zhang *et al.*, 2021).

Outro efeito importante dos agonistas do GLP-1 é a lentificação do esvaziamento gástrico. Ao retardar a passagem dos alimentos do estômago para o intestino delgado, esses fármacos promovem uma absorção mais gradual de nutrientes, o que resulta em um aumento mais lento e controlado dos níveis de glicose no sangue após as refeições. Este efeito, além de ajudar no controle glicêmico, está intimamente ligado à sensação de saciedade prolongada, um dos principais mecanismos através dos quais os agonistas do GLP-1 contribuem para a redução do peso corporal. Pacientes em uso de agonistas do GLP-1 frequentemente relatam uma menor ingestão calórica, o que pode ser atribuído à maior sensação de saciedade e ao possível impacto desses fármacos na redução do apetite (Jones *et al.*, 2018).

Os agonistas do GLP-1 também influenciam diretamente o sistema nervoso central, principalmente as áreas do cérebro envolvidas na regulação do apetite e da ingestão alimentar. Estudos demonstram que o GLP-1 e seus agonistas podem atuar no hipotálamo e em outras regiões do cérebro, modulando a sinalização de neurotransmissores que controlam o apetite. Esta ação central é um dos mecanismos pelos quais esses fármacos ajudam a reduzir o consumo de alimentos, contribuindo para a perda de peso. Igualmente, ao promover a saciedade e reduzir o desejo por alimentos altamente calóricos, os agonistas do GLP-1 podem ajudar os pacientes a aderir a planos alimentares saudáveis, o que é fundamental para o manejo do diabetes tipo 2 (Jones *et al.*, 2018).

O impacto dos agonistas do GLP-1 no peso corporal é um dos aspectos mais notáveis dessa classe de medicamentos, especialmente quando comparado a outras terapias antidiabéticas que muitas vezes estão associadas ao ganho de peso. Em diversos ensaios clínicos, pacientes tratados com agonistas do GLP-1 apresentaram uma redução no peso corporal, com uma média de perda de peso que pode variar de 3% a 10% do peso inicial, dependendo do fármaco específico e da dose utilizada. Esse efeito é benéfico em pacientes com diabetes tipo 2 que também são obesos ou apresentam sobrepeso, uma vez que a perda de peso está associada a uma série de melhorias metabólicas, incluindo uma maior sensibilidade à insulina, melhor controle glicêmico e redução do risco cardiovascular (Zhang *et al.*, 2021).

A eficácia dos agonistas do GLP-1 na redução do peso corporal é sustentada por vários mecanismos interligados, incluindo a diminuição da ingestão calórica, o aumento da saciedade, a modulação do apetite e a

lentificação do esvaziamento gástrico. Ainda mais, esses fármacos podem ter efeitos adicionais no metabolismo lipídico, embora esses efeitos ainda não sejam totalmente compreendidos. Alguns estudos sugerem que os agonistas do GLP-1 podem influenciar a redistribuição da gordura corporal, favorecendo a redução da gordura visceral, que está fortemente associada à resistência insulínica e ao risco de complicações metabólicas. Essa redistribuição da gordura, juntamente com a perda de peso total, contribui para a melhora dos parâmetros metabólicos e para a prevenção de complicações associadas ao diabetes tipo 2 (Ramracheya *et al.*, 2018).

Outro aspecto relevante é a segurança e a tolerabilidade dos agonistas do GLP-1, que são geralmente bem tolerados pelos pacientes. Os efeitos adversos mais comuns incluem náuseas, vômitos e diarreia, que tendem a ser transitórios e geralmente diminuem com o tempo. Esses efeitos gastrointestinais estão relacionados aos mecanismos de ação dos fármacos, à lentificação do esvaziamento gástrico. Entretanto, esses efeitos adversos são frequentemente considerados manejáveis e são compensados pelos benefícios substanciais na perda de peso e no controle glicêmico. Em comparação com outras terapias que podem levar ao ganho de peso ou à hipoglicemia, os agonistas do GLP-1 oferecem uma alternativa vantajosa, especialmente para pacientes que necessitam de um controle mais rigoroso do peso corporal (Sun *et al.*, 2015).

TERAPIA COMBINADA COM METFORMINA E AGONISTAS DO GLP-1

A terapia combinada com metformina e agonistas do GLP-1 representa uma abordagem terapêutica no manejo do diabetes tipo 2, aproveitando os mecanismos complementares e sinérgicos desses dois agentes farmacológicos para otimizar o controle glicêmico e a redução do peso corporal. A metformina, um antidiabético oral amplamente utilizado, e os agonistas do GLP-1, uma classe de medicamentos injetáveis que mimetizam a ação do hormônio incretina GLP-1, atuam por vias distintas, mas convergentes, para melhorar os parâmetros metabólicos em pacientes com diabetes tipo 2. Esta combinação terapêutica tem demonstrado benefícios substanciais, especialmente em pacientes que necessitam de intervenções mais efetivas para o controle do peso, além do controle glicêmico (Maruthur *et al.*, 2016).

A sinergia entre metformina e agonistas do GLP-1 decorre de seus mecanismos de ação complementares. A metformina atua predominantemente ao nível hepático, inibindo a gliconeogênese e, portanto, reduzindo a produção endógena de glicose. Da mesma forma, melhora a sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos, como músculos e tecido adiposo, promovendo uma melhor captação de glicose. Por outro lado, os agonistas do GLP-1 exercem sua ação principal no pâncreas e no trato gastrointestinal. Estes agentes aumentam a secreção de insulina de maneira glicose-dependente e suprimem a secreção de glucagon, o que contribui para a redução dos níveis de glicose no sangue após as refeições, bem como retardam o esvaziamento gástrico e promovem a saciedade,

reduzindo a ingestão calórica e, conseqüentemente, o peso corporal (Defronzo, 2017).

Quando combinados, metformina e agonistas do GLP-1 criam uma dupla intervenção que aborda múltiplos aspectos do controle glicêmico e do metabolismo energético. A metformina reduz a glicose de jejum, controlando a produção hepática excessiva de glicose, enquanto os agonistas do GLP-1 são mais eficazes no controle da glicemia pós-prandial, regulando a resposta glicêmica após as refeições. Essa ação complementar permite um maior controle dos níveis de glicose no sangue ao longo do dia, reduzindo a glicemia em jejum e os picos pós-prandiais, que são frequentemente difíceis de manejar apenas com metformina (Maruthur *et al.*, 2016).

Um dos benefícios mais notáveis dessa combinação terapêutica é o impacto sinérgico na redução do peso corporal. A metformina, embora não seja um agente de perda de peso per se, tem efeitos neutros ou modestamente redutores no peso, principalmente através da melhora da sensibilidade à insulina e da redução da lipogênese hepática. Contudo, quando combinada com agonistas do GLP-1, que têm efeitos bem estabelecidos na promoção da saciedade e na redução da ingestão calórica, o potencial de perda de peso é amplificado. Estudos clínicos demonstram que pacientes tratados com essa combinação experimentam uma redução de peso maior do que aqueles tratados apenas com metformina ou agonistas do GLP-1 isoladamente. Este efeito é benéfico em pacientes obesos ou com sobrepeso, onde a perda de peso é um componente crítico do manejo global do diabetes tipo 2 (Busch; Kane, 2017).

A redução do peso corporal alcançada com a terapia combinada de metformina e agonistas do GLP-1 pode ser atribuída a vários mecanismos interligados. Em primeiro lugar, a metformina melhora a sensibilidade à insulina, o que facilita a utilização da glicose pelos tecidos periféricos e reduz a necessidade de produção de insulina, um hormônio anabólico que pode promover o ganho de peso. Em segundo lugar, os agonistas do GLP-1, ao retardarem o esvaziamento gástrico e aumentarem a saciedade, ajudam a diminuir a ingestão calórica total, criando um déficit energético que resulta em perda de peso. Além do mais, os agonistas do GLP-1 influenciam a sinalização de neurotransmissores no cérebro, particularmente nas regiões que regulam o apetite, o que contribui para a redução do desejo por alimentos ricos em calorias e facilita a aderência a uma dieta hipocalórica (Petroni *et al.*, 2019).

Dessa forma, com base na literatura apresentada, a combinação desses efeitos resulta em uma perda de peso e em uma redistribuição favorável da gordura corporal, com redução da gordura visceral, que é prejudicial em termos de risco cardiovascular e resistência insulínica. A perda de gordura visceral é um dos fatores mais importantes para a melhoria da sensibilidade à insulina e do controle glicêmico, já que essa gordura está fortemente associada à inflamação sistêmica e à disfunção metabólica. A redução dessa gordura pode, portanto, levar a melhorias sustentadas no perfil metabólico dos pacientes.

Além dos benefícios no controle glicêmico e na redução do peso corporal, a terapia combinada com metformina e agonistas do GLP-1 também apresenta



vantagens em termos de segurança e tolerabilidade. A metformina, que é geralmente bem tolerada, apresenta um risco mínimo de hipoglicemia, o que é mantido mesmo quando combinada com agonistas do GLP-1, dado o mecanismo glicose-dependente destes na secreção de insulina. Ademais, a combinação pode permitir a utilização de doses menores de cada fármaco, o que pode reduzir o risco de efeitos adversos associados, como os sintomas gastrointestinais comuns com agonistas do GLP-1 e a acidose láctica, uma preocupação rara mas séria com o uso de metformina.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo revisou a eficácia da terapia combinada com metformina e agonistas do GLP-1 na redução do peso corporal em pacientes com diabetes tipo 2, destacando a sinergia entre esses agentes farmacológicos e seus efeitos benéficos no manejo da doença. A análise das evidências disponíveis confirmou que a combinação de metformina e agonistas do GLP-1 apresentou vantagens em comparação com o uso isolado desses medicamentos no controle glicêmico e na promoção da perda de peso. A metformina, atuando principalmente na redução da produção hepática de glicose e na melhora da sensibilidade à insulina, e os agonistas do GLP-1, promovendo a secreção de insulina de forma glicose-dependente, a saciedade e a redução da ingestão calórica, demonstraram complementaridade em seus mecanismos de ação.

Os estudos revisados indicaram que a terapia combinada resultou em uma perda de peso maior do que o observado com qualquer um dos fármacos administrado isoladamente, o que é relevante para pacientes com diabetes tipo 2 que também apresentam sobrepeso ou obesidade, condições frequentemente associadas à piora do controle glicêmico e ao aumento do risco de complicações cardiovasculares. Essa perda de peso, além de sua importância no controle glicêmico, foi associada a melhorias na composição corporal, com uma redução da gordura visceral, contribuindo assim para a redução do risco metabólico e cardiovascular.

Além do mais, o perfil de segurança da terapia combinada foi corroborado pelas evidências, mostrando que essa estratégia terapêutica atingiu os objetivos de controle glicêmico e perda de peso e manteve um baixo risco de hipoglicemia e outros efeitos adversos, especialmente quando comparado a outras terapias antidiabéticas. Essa combinação terapêutica mostrou-se uma opção segura, consolidando-se como uma abordagem terapêutica preferencial em pacientes com diabetes tipo 2, principalmente naqueles em que a perda de peso é um objetivo terapêutico importante.

Dessa forma, os resultados desta revisão corroboraram a crescente adoção da terapia combinada com metformina e agonistas do GLP-1 nas diretrizes de tratamento do diabetes tipo 2, reafirmando sua importância como uma estratégia integrada que melhora o controle glicêmico e aborda a questão crítica do peso corporal. Ao integrar esses agentes farmacológicos, os profissionais de saúde puderam oferecer um tratamento mais completo, que

abordou as múltiplas dimensões do manejo do diabetes tipo 2, resultando em melhores desfechos clínicos para os pacientes.

Com base nas evidências apresentadas, recomendou-se a continuidade da pesquisa nesta área, visando a otimização das doses, a exploração de novos agentes combinados e a avaliação dos efeitos a longo prazo, com o intuito de aprimorar ainda mais o cuidado de pacientes com diabetes tipo 2 e melhorar sua qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

ACIERNO, Carlo et al. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: Pathophysiological mechanisms shared between the two faces of the same coin. **Exploration of Medicine**, v. 1, n. 5, p. 287-306, 2020.

ALLIN, Kristine H.; NIELSEN, Trine; PEDERSEN, Oluf. Mechanisms in endocrinology: Gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. **European journal of endocrinology**, v. 172, n. 4, p. R167-R177, 2015.

BAHNE, Emilie et al. Metformin-induced glucagon-like peptide-1 secretion contributes to the actions of metformin in type 2 diabetes. **JCI insight**, v. 3, n. 23, 2018.

BUSCH, Robert S.; KANE, Michael P. Combination SGLT2 inhibitor and GLP-1 receptor agonist therapy: a complementary approach to the treatment of type 2 diabetes. **Postgraduate medicine**, v. 129, n. 7, p. 686-697, 2017.

CASTANHOLA, Maria Eduarda; PICCININ, Adriana. Fisiopatologia da diabetes e mecanismo de ação da insulina revisão de literatura. In: **IX JORNACITEC-Jornada Científica e Tecnológica**, v.9, n.1, 2020.

CHATTERJEE, Sudesna; KHUNTI, Kamlesh; DAVIES, Melanie J. Type 2 diabetes. **The lancet**, v. 389, n. 10085, p. 2239-2251, 2017.

CIGNARELLI, Angelo et al. Tessuto adiposo, obesità e diabete. **Il Diabete Online Soc. Ital. Diabetol. Rassegna**, v. 29, 2017.

DEFRONZO, Ralph A. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. **International textbook of diabetes mellitus**, p. 371-400, 2015.

DURRUTY, Pilar; SANZANA, María; SANHUEZA, Lilian. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. In: **Type 2 Diabetes-From Pathophysiology to Modern Management**. IntechOpen, 2019.

FERRAÙ, Francesco et al. Diabetes secondary to



acromegaly: physiopathology, clinical features and effects of treatment. **Frontiers in endocrinology**, v. 9, p. 358, 2018.

FORETZ, Marc; GUIGAS, Bruno; VIOLLET, Benoit. Understanding the gluco regulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 15, n. 10, p. 569-589, 2019.

GALICIA-GARCIA, Unai et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 17, p. 6275, 2020.

GILLANI, Syed Wasif et al. Effect of metformin on lipid profiles of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences**, v. 13, n. 1, p. 76-82, 2021.

GIRARD, Jean. Glucagon, a key factor in the pathophysiology of type 2 diabetes. **Biochimie**, v. 143, p. 33-36, 2017.

GURUNG, Manoj et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. **EBioMedicine**, v. 51, 2020.

HINNEN, Deborah. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists for type 2 diabetes. **Diabetes spectrum**, v. 30, n. 3, p. 202-210, 2017.

HURTADO, Maria Daniela; VELLA, Adrian. What is type 2 diabetes?. **Medicine**, v. 47, n. 1, p. 10-15, 2019.

LEE, Chae Bin et al. The relationship between the gut microbiome and metformin as a key for treating type 2 diabetes mellitus. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 7, p. 3566, 2021.

LINGVAY, Ildiko et al. Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation. **The Lancet**, v. 399, n. 10322, p. 394-405, 2022.

MACEDO, Geisa Maria Campos; NUNES, Samanta; BARRETO, Tania. Skin disorders in diabetes mellitus: an epidemiology and physiopathology review. **Diabetology & metabolic syndrome**, v. 8, p. 1-8, 2016.

MARÍN-PEÑALVER, Juan José et al. Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. **World journal of diabetes**, v. 7, n. 17, p. 354, 2016.

MARUTHUR, Nisa M. et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-

analysis. **Annals of internal medicine**, v. 164, n. 11, p. 740-751, 2016.

NAUCK, Michael A. et al. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes—state-of-the-art. **Molecular metabolism**, v. 46, p. 101102, 2021.

NUNES, J. Silva. Fisiopatologia da diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2. **Portugal P, editor**, v. 100, p. 8-12, 2018.

OLIVEIRA, Mariana Sales et al. Diabetes Mellitus tipo 2—uma revisão abrangente sobre a etiologia, epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 5, p. 24074-24085, 2023.

PETRONI, Maria Letizia et al. Combination of GLP-1 receptor agonists and behavioural treatment in type 2 diabetes elicits synergistic effects on body weight: A retrospective cohort study. **Endocrinology, Diabetes & Metabolism**, v. 2, n. 4, p. e00082, 2019.

PRASAD, Rashmi B.; GROOP, Leif. Genetics of type 2 diabetes—pitfalls and possibilities. **Genes**, v. 6, n. 1, p. 87-123, 2015.

RAMRACHEYA, Reshma et al. GLP-1 suppresses glucagon secretion in human pancreatic alpha-cells by inhibition of P/Q-type Ca²⁺ channels. **Physiological reports**, v. 6, n. 17, p. e13852, 2018.

RODRIGUES NETO, Edilson Martins et al. Metformina: uma revisão da literatura. **Saúde e Pesquisa**, v. 8, n. 2, p. 355-362, 2015.

RYAN, Donna; ACOSTA, Andres. GLP-1 receptor agonists: Nonglycemic clinical effects in weight loss and beyond. **Obesity**, v. 23, n. 6, p. 1119-1129, 2015.

SANCHEZ-RANGEL, Elizabeth; INZUCCHI, Silvio E. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. **Diabetologia**, v. 60, p. 1586-1593, 2017.

SCHREIBER, Anne K. et al. Diabetic neuropathic pain: physiopathology and treatment. **World journal of diabetes**, v. 6, n. 3, p. 432, 2015.

SUN, Feng et al. Gastrointestinal adverse events of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. **Diabetes technology & therapeutics**, v. 17, n. 1, p. 35-42, 2015.

TRIKKALINO, Aikaterini; PAPA ZAFIROPOULOU, Athanasia K.; MELIDONIS, Andreas. Type 2 diabetes and



quality of life. **World journal of diabetes**, v. 8, n. 4, p. 120, 2017.

VALAIYAPATHI, Badhma; GOWER, Barbara; ASHRAF, Ambika P. Pathophysiology of type 2 diabetes in children and adolescents. **Current diabetes reviews**, v. 16, n. 3, p. 220-229, 2020.

ZHANG, Yanqing et al. GLP-1 receptor in pancreatic α -cells regulates glucagon secretion in a glucose-dependent bidirectional manner. **Diabetes**, v. 68, n. 1, p. 34-44, 2019.

