

# Agonistas do Receptor do GLP-1: Perspectivas sobre o Liraglutido

P. Carneiro de Melo<sup>1</sup>, J. L. Medina<sup>2</sup>

1- Director do Serviço de Endocrinologia do Hospital Pedro Hispano – Unidade Local de Saúde de Matosinhos, EPE, Portugal. Docente voluntário da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal

2- Presidente da Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal. Consultor da Direcção-Geral da Saúde

## Resumo

A diabetes tipo 2 (DM2), cuja prevalência tem aumentado de uma forma preocupante, constitui uma das mais complexas patologias da actualidade e a sua correcta abordagem envolve uma intervenção exigente desde o primeiro momento. O seu tratamento medicamentoso, que complementa as medidas não-farmacológicas, enfrenta várias dificuldades, designadamente no que se refere às hipoglicemias e ao peso corporal.

A via do glucagon e das incretinas tem vindo a merecer crescente atenção pelas suas potencialidades terapêuticas e uma das mais recentes moléculas desenvolvidas nesta área é o liraglutido, um agonista dos receptores do GLP-1. Sendo resistente às enzimas de degradação, actua por períodos longos, conferindo os benefícios que se reconhecem à molécula nativa e que se traduzem por uma significativa melhoria do controlo glicémico, evidenciada por uma redução na A1c superior a 1,5%, associada a uma incidência mínima de hipoglicemias e a redução do peso corporal. Os estudos mostram que, a par de um efeito reconstituente de mecanismos fisiológicos, há ainda dados preliminares que apontam para uma potencial reversão do próprio processo fisiopatológico. O liraglutido é geralmente bem tolerado, sendo que os efeitos mais referidos, do foro gastrointestinal, tendem a ser controláveis e transitórios. Os receios entretanto surgidos em torno do eventual aumento de risco de pancreatite não têm sido posteriormente confirmados pelos estudos.

Actualmente esta molécula é proposta pelas sociedades científicas como uma opção relevante no panorama da terapêutica da diabetes tipo 2, traduzindo o reconhecimento da sua eficácia terapêutica e do seu perfil de tolerabilidade e segurança.

## Abstract

Type 2 diabetes (T2DM) and its prevalence has increased an alarming extent, is one of today's most complex pathologies and proper approach involves a demanding intervention from the first moment. The pharmacological treatment, which complements the non-pharmacological measures, faces several difficulties, particularly in relation to body weight and hypoglycemia.

The routes of incretin and glucagon deserve increased attention for its therapeutic potential and one of the newest molecules developed in this area is liraglutide, an agonist of the GLP-1. Being resistant to degradative enzymes, acts for long periods, giving the benefits that are recognized to the native molecule and that translate in a significant improvement in glycemic control, evidenced by a reduction in A1c greater than 1.5%, associated with a minimum incidence of hypoglycemia and a significant weight reduction.

Studies show that, alongside a restorative effect of physiological mechanisms, there is preliminary data that points to a potential reversal of the pathophysiological process itself. Liraglutide is generally well tolerated, and the most reported adverse effects (gastrointestinal), tend to be transient and manageable. Fears meanwhile arisen around the possible increased risk of pancreatitis have not been confirmed by later studies. Currently this molecule is proposed by scientific societies as a relevant option in the panorama of type 2 diabetes therapy, reflecting the recognition of its therapeutic efficacy and its safety and tolerability profile.

## INTRODUÇÃO

A prevalência da diabetes tem aumentado de uma forma preocupante. Em Portugal, a prevalência era de 12,4 % em 2010 e uma parte significativa das pessoas atingidas não sabia que tinha diabetes <sup>(1)</sup>. Acontece o mesmo em vários continentes, calculando-se que em todo o Mundo haja 366 milhões de pessoas afectadas, sendo que, segundo as projecções da Federação Internacional de Diabetes (IDF), em 2030 esse número passará a ser de 558 milhões. A esmagadora maioria dos casos corresponde à diabetes tipo 2.

A DM2 constitui uma das mais complexas patologias da actualidade e a sua correcta abordagem envolve uma inter-

venção exigente desde o primeiro momento. Embora alicerçado nas medidas não-farmacológicas, o seu tratamento envolve também o recurso a medicação específica e, apesar da franca evolução verificada nas últimas décadas, persistem grandes dificuldades em obter um adequado controlo metabólico numa grande parte dos indivíduos afectados. Paralelamente, cada vez mais as directrizes reforçam a necessidade de se promover um verdadeiro controlo 'global' da diabetes, o qual deverá transcender a glicemia e abranger o conjunto de alterações que ditam o maior risco de morbilidade e mortalidade da doença <sup>(2-4)</sup>.

Várias recomendações têm vindo a lume dando a conhecer consensos sobre os alvos que, a par dos níveis glicémicos, devem ser atingidos no tratamento da diabetes tipo 2; estes alvos são o controlo da pressão arterial, a redução do peso e a redução dos níveis lipídicos. A Associação Americana de Diabetes (ADA) define nos seus objectivos de tratamento A1c inferior a 7%, pressão arterial sistólica inferior a 130

### Correspondência:

P. Carneiro de Melo  
Serviço de Endocrinologia - Hospital Pedro Hispano  
Rua Dr. Eduardo Torres  
4454-509 Matosinhos - Portugal

mmHg, assim como promoção da perda de peso se a pessoa for obesa ou tiver sobrecarga ponderal. É claro que a dislipidemia diabética é outro alvo a ter em conta <sup>(5)</sup>.

Entretanto, na prática clínica deparamo-nos com vários obstáculos na implementação de uma eficaz estratégia de tratamento da doença e de prevenção das suas complicações, e os fármacos existentes evidenciam significativas limitações no cumprimento integral dos diversos parâmetros envolvidos, designadamente no que se refere às hipoglicemias e ao peso corporal. Estes obstáculos reais têm constituído um importante desafio, ao qual a investigação e o desenvolvimento tem procurado dar resposta.

## O GLP-1 E O SEU PAPEL NA DM2

O conhecimento da fisiopatologia da DM2, que até recentemente se via dominado pela insulinoresistência e pela progressiva disfunção das células beta, tem registado importantes avanços. Estudos fundamentais vieram revelar que também as células alfa e o glucagon poderão estar mais envolvidos neste mecanismo patológico, o qual integra um conjunto de hormonas genericamente designadas por incretinas. Nestes estudos verificou-se que a libertação de insulina é significativamente superior quando se administra glicose por via oral do que quando se administra uma dose isoglicémica de glicose por via endovenosa - é o chamado 'efeito incretina' <sup>(6)</sup>.

A primeira destas moléculas a ser identificada foi o peptídeo insulino-trópico dependente da glicose (*glucose-dependent insulintropic peptide* - GIP), uma hormona de 42 aminoácidos sintetizada pelas células entero-endócrinas K na porção proximal do intestino (duodeno e jejuno). A segunda molécula, que se tem vindo a manifestar clinicamente mais relevante, é o peptídeo análogo do glucagon I (*glucagon-like peptide I* - GLP-1), o qual é fundamentalmente sintetizado nas células L no íleo distal e no cólon <sup>(6,7)</sup>. Os níveis das incretinas são baixos durante o jejum mas aumentam rapidamente com a ingestão de alimentos, baixando também rapidamente depois pela acção da enzima dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4) <sup>(7,8)</sup>.

Fisiologicamente as incretinas actuam nas células beta do pâncreas endócrino, promovendo a libertação de insulina através de um mecanismo glicose-dependente, sendo que o GLP-1 também actua nas células alfa, inibindo a libertação do glucagon e, desta forma, atenuando o seu efeito contrarregulador <sup>(7)</sup>.

As acções das incretinas estendem-se a outros órgãos e tecidos, e enquanto o GIP também actua, ainda que de forma mais ligeira, no tecido adiposo, o GLP-1 tem efeitos identificados ao nível do sistema nervoso central, coração, rim, pulmão e tracto gastrointestinal <sup>(7)</sup>; têm merecido particular atenção os seus efeitos ao nível do cérebro e na motilidade gastrointestinal, os quais estarão envolvidos no seu efeito redutor da ingestão alimentar. Significativamente investigação mostrou que este eixo das incretinas se encontra disfuncional na diabetes tipo 2, observando-se uma diminuição da resposta do GLP-1 à ingestão de alimentos <sup>(9)</sup>.

## OS AGONISTAS DO RECEPTOR DO GLP-1 COMO NOVA VIA FARMACOLÓGICA

O eixo das incretinas começou a receber crescente atenção pelo seu potencial no combate à diabetes. Estudos envolvendo a administração de GLP-1 através de uma infusão intravenosa demonstraram uma acentuada redução glicémica, mas estes efeitos eram limitados pela rápida inactivação através da DPP-4 e a sua utilização via-se estrangida pela sua forma de administração <sup>(10,11)</sup>. Para ultrapassar estas dificuldades foram propostas duas abordagens conceptualmente diferentes: o desenvolvimento de moléculas semelhantes ao GLP-1 endógeno mas mais resistentes à degradação pela DPP-4 - designadas por agonistas do receptor do GLP-1 ou incretinomiméticos; e o desenvolvimento de inibidores da DPP-4, que aumentam a intensidade e persistência do efeito do GLP-1 endógeno e que deram origem a uma classe de fármacos para terapêutica por via oral, os quais também são conhecidos por gliptinas.

## DESENVOLVIMENTO FARMACOLÓGICO DO LIRAGLUTIDO

Uma das moléculas dentro do primeiro grupo é o liraglutido, um agonista do receptor do GLP-1 obtido através de tecnologia de ADN recombinante. O liraglutido possui uma estrutura muito próxima do GLP-1 humano, com 97% de identidade na sequência de aminoácidos e apenas duas alterações fundamentais: a ligação à lisina na posição 26 de uma cadeia de ácido gordo C-16 (ácido palmítico) através de uma ligação de ácido glutâmico, e a substituição de lisina por arginina na posição 34 <sup>(7,12)</sup>. É a existência da cadeia de ácido-gordo que favorece a auto-associação em heptâmeros no local da injeção, proporcionando uma absorção mais lenta, e que também permite a ligação reversível à albumina em circulação, conferindo maior resistência à acção da DPP-4. Assim, o liraglutido injectado subcutaneamente exhibe uma semivida de 13 horas, atingindo concentrações plasmáticas máximas após 9 a 12 horas, o que assegura a sua eficácia com uma única administração diária. Esta molécula é integralmente degradada no organismo, à semelhança de outros peptídeos de grande dimensão, não havendo uma via de eliminação predominante <sup>(13)</sup>.

## OS EFEITOS DO LIRAGLUTIDO: ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS E FARMACOLOGIA CLÍNICA

Os estudos com o liraglutido levados a cabo em vários modelos animais conduziram a resultados similares aos obtidos com o GLP-1, verificando-se efeitos positivos na célula beta, na redução do apetite e na perda de peso.

O liraglutido aumenta significativamente a massa das células beta em ratos diabéticos <sup>(14)</sup>, além de exibir maior efeito anti-apoptótico nas células dos ilhéus do rato do que o GLP-1 nativo, o que sugere que este agonista possa ser útil na manutenção da massa das células beta em pessoas com diabe-

tes tipo 1 ou diabetes tipo 2 <sup>(15)</sup>, embora se saiba que este tipo de efeito é difícil de objectivar directamente no ser humano <sup>(16)</sup>.

O liraglutido melhora significativamente o controlo glicémico e reduz o peso em ratinhos, ratos e suínos pequenos <sup>(17,18)</sup>. Outros estudos com animais de experiência, concretamente num modelo de enfarte do miocárdio no ratinho, permitiram verificar que o liraglutido aumenta a sobrevivência, reduz a incidência de ruptura cardíaca e melhora a função ventricular <sup>(19)</sup>.

Os resultados positivos obtidos nos ensaios pré-clínicos deram origem ao programa de farmacologia de fase II e III. A farmacologia clínica (farmacocinética e farmacodinâmica) do liraglutido foi investigada em 26 ensaios, incluindo 19 em indivíduos saudáveis e 7 em indivíduos com diabetes tipo 2. Nestes estudos foi confirmado que este agonista do receptor do GLP-1 teve efeitos positivos na célula beta humana, no controlo glicémico e nos níveis de insulina e do glucagon <sup>(20-22)</sup>.

Há evidências que sugerem que o defeito primário na diabetes tipo 2 possa mesmo ser a disfunção da célula beta <sup>(23)</sup>, e os ensaios pré-clínicos com liraglutido mostraram que este melhora a primeira fase mas também a segunda fase de secreção de insulina <sup>(22)</sup>, para além de atrasar o ritmo de esvaziamento gástrico, de diminuir a ingestão calórica e de exercer uma acção moderada de supressão do apetite <sup>(24)</sup>.

## ACÇÃO DO LIRAGLUTIDO NA DIABETES

Nos estudos LEAD (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*) 1-5 o liraglutido em monoterapia e em combinação com outros fármacos anti-hiperglicémiantes levou a uma redução na A1c superior a 1,5%, enquanto nos comparadores as diminuições da A1c variaram entre 0,4 e 1,1% <sup>(13,25)</sup>. O liraglutido proporciona reduções rápidas e prolongadas na glicemia em jejum e na glicemia pós-prandial <sup>(26)</sup>. Este análogo melhora a função da célula beta em indivíduos com diabetes tipo 2, tal como pode ser avaliado pela razão pró-insulina/insulina e pelo HOMA-B (*Homeostasis Model Assessment – Função das Células Beta*) <sup>(27)</sup>.

Verifica-se também uma redução significativa do peso, primariamente à custa do tecido adiposo, sobretudo ao nível visceral, a qual é tanto maior quanto maior for o índice de massa corporal de base <sup>(28)</sup>. Nos estudos LEAD 1-5 a perda de peso foi superior a 2,8 kg, enquanto com sulfonilureia (glimpirida 8 mg) houve um ganho de 1,1 kg <sup>(13)</sup>.

A par da redução ponderal, foi também registada uma redução significativa na pressão arterial sistólica (PAS) <sup>(26)</sup>. A seguir ao tratamento com liraglutido 1,2 e 1,8 mg, em monoterapia ou em combinação com metformina ou glitazona, as reduções na PAS foram, respectivamente, de 6,7 e de 5,7 mmHg <sup>(13)</sup>.

A disfunção renal não aumenta a exposição ao liraglutido, pelo que não é necessário ajustamento de dose em doentes com insuficiência renal ligeira (taxa de depuração da creatinina entre 60 e 90 ml/min). Devido à falta de dados, o liraglutido ainda não pode ser recomendado para doentes com disfunção renal moderada a grave <sup>(29)</sup>.

## UTILIZAÇÃO PRÁTICA, TOLERABILIDADE E SEGURANÇA

O liraglutido, apresentado em canetas pré-cheias, é administrado por via subcutânea, independentemente da hora das refeições, e a hora da injeção pode ser alterada sem ajustamento da dose, o que permite flexibilizar o tratamento; no entanto, é preferível injectar o medicamento sem variações da hora, depois de ser escolhida a melhor ocasião para o fazer <sup>(29)</sup>.

No ensaio LEAD-6, a satisfação dos doentes foi maior com o liraglutido do que com os comparadores. O bem-estar emocional também foi maior do que com a glimepirida <sup>(30,31)</sup>. No que se refere à tolerabilidade e segurança, os principais efeitos adversos referidos, semelhantes aos encontrados quando se administra GLP-1 humano, são náuseas, vómitos e diarreia, os quais são geralmente transitórios e controláveis com uma titulação da dose, raramente levando à suspensão do tratamento <sup>(5,25,32)</sup>.

As doses diárias actualmente propostas para efeito terapêutico situam-se entre os 1,2 e os 1,8 mg (após dose inicial de 0,6 mg para aumento da tolerabilidade gastrointestinal), obtendo-se reduções da HbA1c até 1,6% e reduções de peso que atingem os 3,2 kg para as doses superiores <sup>(5)</sup>.

Não se verificaram eventos hipoglicémicos *major*, embora tenham sido referidas hipoglicemias *minor* quando foi associado a sulfonilureias <sup>(5)</sup>. Sublinhe-se, a propósito, que a libertação de glucagon em resposta a uma hipoglicemia é mantida mesmo na presença de concentrações farmacológicas de GLP-1, um aspecto relevante para a segurança do controlo glicémico <sup>(7)</sup>.

Relativamente ao eventual aumento de risco de pancreatite em indivíduos com diabetes tipo 2 tratados com incretinas, estudos realizados em macacos, em ratos e em ratinhos não mostraram aumento da incidência destes quadros com o liraglutido <sup>(33)</sup>, assim como não se verificou associação entre pancreatite e o agonista do receptor do GLP-1 exenatido ou o inibidor da DPP-4 sitagliptina <sup>(34)</sup>.

Quanto ao desenvolvimento de anticorpos anti-liraglutido, estes foram identificados em 8,6% das pessoas tratadas com este análogo do GLP-1, não havendo dados que apontem para uma influência clinicamente relevante na eficácia terapêutica <sup>(5)</sup>.

A *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o liraglutido em Janeiro de 2010 por considerar que os benefícios deste fármaco no tratamento da DM2 ultrapassam os potenciais riscos. Este organismo considera, no entanto, que existem algumas preocupações que devem ser ponderadas, nomeadamente o facto de alguns ensaios clínicos sugerirem que o liraglutido possa estar associado a pancreatite e o facto do liraglutido estar associado a carcinoma medular da tiróide em estudos em animais, embora a relevância deste achado para os humanos permaneça desconhecida.

Para assegurar que os benefícios são maiores do que os riscos, a FDA requereu uma *Risk Evaluation and Mitigation Strategy* (REMS) como parte da aprovação do liraglutido, a qual inclui

um Guia de Medicação para o doente e um Plano de Comunicação, recomendando que os profissionais de saúde e os doentes devam estar avisados sobre este potencial risco e saber que alguns efeitos laterais podem ser semelhantes a sintomas de pancreatite. A FDA requereu estudos adicionais para compreender melhor os riscos <sup>(35)</sup>.

## O LIRAGLUTIDO NA ESTRATÉGICA TERAPÊUTICA

Não estando disponível no mercado português aquando da redacção deste artigo, o liraglutido não está ainda incluído nas orientações nacionais. Já a nível internacional a situação é diferente, e esta molécula surge como uma opção relevante no panorama da terapêutica da diabetes tipo 2. A AACE considera uma alternativa que associa o controlo glicémico em níveis semelhantes ao obtido com a insulino-terapia a uma perda de peso significativa, e que contrasta com algum aumento ponderal associado à insulina <sup>(2)</sup>, enquanto a ADA e a EASD, no âmbito das suas recentes orientações personalizadas de abordagem da DM2, propõem-no como um dos potenciais tratamentos em esquemas de associação, considerando a sua elevada eficácia na redução da HbA1c, o seu baixo risco de hipoglicemia e o seu efeito redutor ponderal, naturalmente tendo em conta o seu custo mais elevado e o seu potencial de efeitos gastrointestinais <sup>(4)</sup>.

## CONCLUSÕES

A diabetes tipo 2, pelas suas características e pelo seu crescimento, assume-se como uma das principais ameaças à saúde das populações em todo o mundo.

Os dados epidemiológicos juntamente com a investigação clínica têm vindo a reforçar a importância de uma intervenção exigente e atempada desde as fases mais precoces da doença, algo que se materializa também nas directrizes clínicas.

A farmacoterapia, no seu papel complementar da intervenção no estilo de vida, tem conhecido importantes avanços, mas as opções disponíveis ainda são limitadas nalguns dos propósitos do tratamento.

Nos últimos anos tem vindo a ser desenvolvida uma nova abordagem farmacológica, baseada no eixo das incretinas, de que é exemplo o liraglutido, um agonista do receptor do GLP-1 de toma única diária. O liraglutido tem vindo a mostrar-se particularmente interessante ao conciliar a redução glicémica com a redução do peso e com redução da tensão arterial, simultaneamente exibindo um bom perfil de tolerabilidade e segurança. É pois, com compreensível naturalidade, que já assume um papel relevante nas recomendações das sociedades científicas internacionais.

## BIBLIOGRAFIA

1. Boavida JM, Fragoso de Almeida JP, Massano Cardoso S, Sequeira Duarte J, Duarte R, Ferreira H, et al. Diabetes: Factos e Números 2011 – Relatório Anual do Observatório Nacional da

Diabetes. Fevereiro 2012.

- American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan. *Endocrine Practice*. 2011; 17 (suppl. 2).
- ADA. Standards of Medical Care in Diabetes 2012. *Diabetes Care*. 2012; 35 (suppl 1): s11-s63.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012; 35: 1364-1379.
- Garber AJ. Long-Acting Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. *Diabetes Care*. 2011; 34 (suppl 2): s279-s284.
- Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R, Creutzfeldt W. Incretin Effects of Increasing Glucose Loads in Man Calculated from Venous Insulin and C-Peptide Responses. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986; 63: 492.
- Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006; 368: 1696-705.
- Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M, Priddel L, Willms B, Holst JJ. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH2-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes*. 1995; 44: 1126-1131.
- Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1986; 29: 46-52.
- Rachman J, Gribble FM, Barrow BA, Levy JC, Buchanan KD, Turner RC. Normalization of Insulin Responses to Glucose by Overnight Infusion of Glucagon-Like Peptide I (7-36) Amide in Patients with NIDDM. *Diabetes*. 1996; 45: 1524-1530.
- Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK, Holst JJ. Determinants of the Impaired Secretion of Glucagon-Like Peptide-I in Type 2 Diabetic Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 3717-3723.
- Knudsen LB. Liraglutide: the therapeutic promise from animal models. *Int J Clin Pract*. 2010; 64 (Suppl. 167): 4-11.
- Davies MJ, Kela R, Khunti K. Liraglutide – overview of the pre-clinical and clinical data and its role in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2011; 13: 207-220.
- Sturis J, Gotfredsen CF, Rømer J, Rolin B, Ribel U, Brand CL, et al. GLP-1 derivative liraglutide in rats with beta-cell deficiencies: influence of metabolic state on beta-cell mass dynamics. *Br J Pharmacol*. 2003; 140: 123-32.
- Bregenholt S, Møldrup A, Blume N, Karlsen AE, Nissen Friedrichsen B, Tornhave D, et al. The long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, liraglutide, inhibits beta-cell apoptosis in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005; 330: 577-84.
- Liraglutide: Scientific Synopsis. NovoNordisk June 2011.
- Rolin B, Larsen MO, Gotfredsen CF, Deacon CF, Carr RD, Wilken M, Knudsen LB. The long-acting GLP-1 derivative NN2211 ameliorates glycemia and increases beta-cell mass in diabetic mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002; 283: 745-52.
- Ribel U, Larsen MO, Rolin B, Carr RD, Wilken M, Sturis J, et al. NN2211: a long-acting glucagon-like peptide-1 derivative with anti-diabetic effects in glucose-intolerant pigs. *Eur J Pharmacol*. 2002; 451: 217-25.
- Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, Sadi AM, Zhou YQ, Riazi AM, et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocar-



- dial infarction in mice. *Diabetes*. 2009; 58: 975-83.
20. Juhl CB, Hollingdal M, Sturis J, Jakobsen G, Agersø H, Veldhuis J, et al. Bedtime administration of NN2211, a long-acting GLP-1 derivative, substantially reduces fasting and postprandial glycemia in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002; 51: 424-9.
  21. Chang AM, Jakobsen G, Sturis J, Smith MJ, Bloem CJ, An B, et al. The GLP-1 derivative NN2211 restores beta-cell sensitivity to glucose in type 2 diabetic patients after a single dose. *Diabetes*. 2003; 52: 1786-91.
  22. Degn KB, Juhl CB, Sturis J, Jakobsen G, Brock B, Chandramouli V, et al. One week's treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 derivative liraglutide (NN2211) markedly improves 24-h glycemia and alpha- and beta-cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004; 53: 1187-94.
  23. Wajchenberg BL. beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev*. 2007; 28: 187-218.
  24. Horowitz M, Flint A, Doran S, et al. Effect of the once daily human GLP-1 analogue liraglutide on appetite and energy intake in type 2 diabetes. 43rd Meeting of the EASD [abstract nr 889]. *Diabetologia*. 2008; 51(suppl 1): S355.
  25. Vilsbøll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, Krarup T, Schmitz O, Courrèges JP, et al. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30: 1608-10.
  26. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*. 2009; 374: 39-47.
  27. Matthews D, Matte M, Le-Thi TD, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog, significantly improves beta-cell function in subjects with type 2 diabetes. Presented at: American Diabetes Association 68th Scientific Session; June 6-10, 2008; San Francisco, CA. *Diabetes* 2008; 57 (suppl 1): A 150(abstract 505-P)
  28. Russell-Jones D, Shaw JE, Brandle M, Matthews D, Frid A, Zdravkovic M, Schmitz O. The Once-Daily Human GLP-1 Analogue Liraglutide Reduces Body Weight in Subjects with Type 2 Diabetes, Irrespective of Body Mass Index at Baseline. Presented at: American Diabetes Association 68th Scientific Session; June 6-10, 2008; San Francisco, CA. *Diabetes*. 2008; 57(suppl 1): A 593 (abstract 2147-P).
  29. Victoza® - Resumo das Características do Medicamento.
  30. Bode BW, Testa MA, Magwire M, Hale PM, Hammer M, Blonde L, Garber A. LEAD-3 Study Group. Patient-reported outcomes following treatment with the human GLP-1 analogue liraglutide or glimepiride in monotherapy: results from a randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2010; 12: 604-12.
  31. Schmidt WE, Christiansen JS, Hammer M, Zychma M, Buse J. Patient Reported Outcomes Are Superior in Patients with Type 2 Diabetes (T2D Treated with Liraglutide as Compared to Exenatide, When Added to Metformin, Sulfonylurea or Both Meeting: 69th Scientific Sessions (2009). *Diabetes*. 2009; 58(suppl 1): A 483 (abstract 1880-P).
  32. Peterson GE, Pollom RD. Liraglutide in clinical practice: dosing, safety and efficacy. *Int J Clin Pract*. 2010; 64 (suppl. 167): 35-43.
  33. Nyborg N, Moelck A-M, Madsen L, Knudsen L. The GLP-1 Analogue Liraglutide does not induce pancreatitis in mice, rats or monkeys. 70th Scientific Sessions ADA. *Diabetes*. 2010; 59 (suppl 1): 23.
  34. Dore DD, Bloomgren GL, Wenten M, Hoffman C, Clifford CR, Quinn SG, et al. A cohort study of acute pancreatitis in relation to exenatide use. *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13: 559-66.
  35. [www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM202063.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM202063.pdf).

