

Benefícios Cardiovasculares dos Análogos do GLP-1: Para Além do Controlo Glicémico

D. Severino¹, P. Mathurdas², M. C. Esteves³

Núcleo de Diabetes do Hospital de Santarém EPE, Portugal (Responsável: Dr.^a M. C. Esteves)

1- Interno da Formação Específica de Cardiologia

2- Interna da Formação Específica de Medicina Interna

3- Assistente Graduada de Medicina Interna

Resumo

Introdução: A Diabetes Mellitus apresenta uma prevalência crescente em todo o mundo e está associada a uma importante morbilidade e mortalidade cardiovascular. Opções terapêuticas que visem o controlo metabólico, mas também a prevenção das complicações micro e macrovasculares desta doença são importantes para a redução das co-morbilidades a ela associadas. Os análogos do GLP-1 (liraglutide e exenatide), recentemente aprovados para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2, parecem ter um benefício cardiovascular marcado, que se pode traduzir numa redução do risco cardiovascular destes doentes.

Objetivos: Rever os benefícios cardiovasculares dos análogos do GLP-1 e as suas implicações no tratamento da diabetes mellitus tipo 2.

Métodos: Procedeu-se a uma revisão bibliográfica de publicações sobre o GLP-1 e as suas acções fisiológicas, análogos do GLP-1, e efeitos metabólicos e cardiovasculares destes análogos.

Resultados e Conclusões: Os análogos do GLP-1 reduzem o peso e a pressão arterial, modificam o perfil lipídico, atenuam a disfunção endotelial e melhoram a isquémia miocárdica e da função ventricular esquerda em doentes com insuficiência cardíaca. Estas propriedades atribuem a esta classe farmacológica uma capacidade única para reduzir a morbilidade e mortalidade cardiovascular de um modo bastante significativo. No entanto, são necessários mais estudos randomizados que co-substanciem estes resultados e avaliem o seu perfil de segurança a longo prazo.

Abstract

Introduction: The prevalence of Diabetes Mellitus is increasing worldwide and is associated with a significant morbidity and mortality. Therapeutic options aimed at metabolic control, but also at the prevention of microvascular and macrovascular complications of this disease, are important for reducing the co-morbidities associated with it. The GLP-1 analogues (exenatide and liraglutide), recently approved for the treatment of type 2 diabetes mellitus, appear to have marked a cardiovascular benefit, which may translate into a reduction of the cardiovascular risk in these patients.

Objectives: To review the cardiovascular benefits of the GLP-1 analogues and their implications in the treatment of type 2 diabetes mellitus.

Methods: The authors conducted a literature review of publications on GLP-1 and its physiological actions, GLP-1 analogs, and metabolic and cardiovascular effects of GLP-1 analogs.

Results and Conclusions: The GLP-1 analogues reduce the weight and blood pressure, modify the lipid profile, attenuate endothelial dysfunction and improve myocardial ischemia and left ventricular function in patients with heart failure. These properties attribute to this drug class a unique ability to reduce cardiovascular morbidity and mortality in a very significant way. However, further randomized studies are needed to co-substantiate these results and evaluate their safety profile.

I. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que existam actualmente 171 milhões de pessoas em todo o mundo com Diabetes Mellitus (DM), sendo que em 2030 este número deverá rondar os 366 milhões ⁽¹⁾.

Segundos dados do estudo PREVADIAB, Portugal apresentou, em 2009, uma prevalência de DM de 11,7%. O mesmo estudo constatou que existiam 905.035 casos de DM tipo 2 na faixa etária compreendida entre os 20 e 79 anos, havendo a destacar que 43,6% destes doentes desconheciam que era portador da doença. No entanto, a prevalência de pré-diabetes foi de 23,2% - o que equivalia a 1.782.662 pessoas - o que significa, que em 2009, 34,9% da população portuguesa sofria de pré-diabetes ou diabetes ⁽²⁾.

Correspondência:

Davide Severino

Hospital de Santarém EPE

Avenida Bernardo Santarém

2005-177 Santarém - Portugal

Tlm.: +351 918884238

Fax: +351 243300296

E-mail: davideseverino8@gmail.com

Os doentes diabéticos têm um maior risco de doença cardiovascular por comparação com os não diabéticos e mesmo os que já apresentam doença cardiovascular estabelecida têm uma taxa de eventos significativamente superior e uma maior mortalidade e morbilidade associada ⁽³⁾.

O estudo de Framingham demonstrou que a insuficiência cardíaca é duas vezes mais frequente nos homens diabéticos e cinco vezes mais comum nas mulheres diabéticas entre os 45 e 74 anos por comparação com a população não diabética. Esta associação é ainda mais forte quando se lida com faixas etárias inferiores a 65 anos, onde a prevalência no sexo masculino é quatro vezes maior, enquanto no sexo feminino é oito vezes mais comum. É também sabido que 3,3% do total de doentes diabéticos desenvolvem insuficiência cardíaca todos os anos ^(4,5).

A DM tipo 2 é uma doença complexa. Vários mecanismos fisiopatológicos têm sido implicados na sua génese, sendo que dois dos mais falados prendem-se com: 1) a disfunção das células β , que conduzem a um estado de insulinopénia com a consequente elevação dos valores plasmáticos da glicémia e 2) a resistência à insulina, que se associa à disfunção endotelial, inflamação e fibrinólise anormal, que se tra-

duzem numa maior mortalidade e morbidade cardiovascular⁽⁶⁾.

Actualmente sabe-se que o controlo da glicémia afecta de modo favorável a progressão da doença microvascular, mas os seus efeitos nas complicações macrovasculares são ainda pouco claros. Parte desta explicação prende-se com o facto de muitas das consequências da insulino-resistência já estarem presente antes da instalação da hiperglicémia, contribuindo para a progressão da doença arteriosclerótica subjacente às diversas complicações macrovasculares⁽⁷⁾.

Este mecanismo de insulino-resistência assume um papel central na actualmente designada Síndrome Metabólica, a qual não é mais que uma associação de vários factores de risco que determinam uma maior mortalidade e morbidade cardiovascular⁽⁶⁾.

O conhecimento cada vez mais aprofundado dos diversos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à DM e à Síndrome metabólica tem permitido o desenvolvimento de novas opções terapêuticas, que visam abarcar a DM na sua globalidade em vez de se focarem apenas no controlo glicémico.

É sabido que as terapêuticas tradicionalmente usadas no controlo metabólico desta doença têm um impacto discreto nas co-morbilidades cardiovasculares. Além do mais, alguns fármacos como as glitazonas e as sulfonilureias podem mesmo agravar essas co-morbilidades^(8,9).

É neste contexto que surge a terapêutica com os análogos do GLP-I. Esta nova classe farmacológica foi recentemente aprovada para o tratamento da DM tipo 2, mas alguns estudos recentes sugerem que os mesmos poderão ter importantes acções benéficas sobre o sistema cardiovascular, complementares às do controlo glicémico. São estes efeitos sobre sistema cardiovascular que serão o principal tema deste trabalho.

II. FISILOGIA DO GLP-I

II.1. O GLP-I

O GLP-I é uma hormona constituída por 30 aminoácidos, que é produzida pelas Células L enteroendócrinas, que se encontram dispersas entre os enterócitos da mucosa do íleo e colon ascendente. Apresenta uma semi-vida curta – cerca de 1 a 2 minutos – e o principal estímulo para a sua secreção é a presença de nutrientes no lúmen intestinal. A sua eliminação ocorre por três importantes mecanismos: 1) *clearance* renal; 2) *clearance* hepática; 3) degradação em circulação pela dipeptil-peptidase 4 (DPP4)⁽¹⁰⁾.

Grande parte dos seus efeitos biológicos são exercidos pela ligação ao receptor GLP-1R, o qual se encontra disperso por vários tecidos e órgãos como são exemplo o pâncreas, o coração, a aorta e o sistema nervoso central e periférico⁽¹¹⁾.

II.2. Efeitos Fisiológicos do GLP-I

Em estados normais, a ingestão de glicose condiciona uma secreção de insulina superior à verificada quando a mesma quantidade é administrada por via endovenosa. Esta poten-

ciação da secreção de insulina denomina-se de efeito incretina, o qual se encontra francamente diminuído nos doentes com DM tipo 2⁽⁹⁾.

O efeito incretina é mediado, pelo menos em parte, pela secreção do GLP-I pela mucosa intestinal. Uma vez em circulação e após atingir o pâncreas, esta hormona promove a libertação de insulina pelas células β , ao mesmo tempo que reduz a secreção de glucagon pelas células α dos ilhéus pancreáticos^(11,12).

Além destes efeitos fisiológicos, o GLP-I inibe a secreção e a motilidade gastrointestinal, atrasando a digestão e a absorção dos nutrientes, o que se traduz numa redução da ingestão calórica e na perda de peso^(11,12).

III. Os Análogos do GLP-I

O Exenatide e o Liraglutide são os dois análogos do GLP-I actualmente aprovados para o tratamento da DM tipo 2.

O primeiro é um derivado sintético da hormona exendina 4 e apresenta uma homologia de 50% com o GLP-I humano. Tem uma semi-curta – cerca de 3 horas - pelo que deve ser administrado subcutaneamente duas vezes ao dia, 30 a 45 minutos antes das refeições⁽¹³⁾.

Por sua vez, o Liraglutide é um análogo endógeno que apresenta uma homologia de 97% com o GLP-I nativo. Tem uma semi-vida mais longa, com uma duração aproximada de 13 horas, o que possibilita a sua administração subcutânea apenas uma vez ao dia⁽¹⁴⁾.

Apesar destes dois fármacos exercerem a sua acção através da promoção da secreção de insulina e redução da concentração plasmática do glucagon, o liraglutide parece ter uma especial apetência para a redução da glicemia em jejum, enquanto o exenatide actua sobretudo na glicemia pós-prandial^(13,14).

IV. BENEFÍCIOS CARDIOVASCULARES DOS ANÁLOGOS DO GLP-I

IV.1. Efeitos Cardíacos

O receptor GLP-1R é expresso nos miócitos cardíacos. A ligação do GLP-I ao seu receptor promove a produção de AMPc e a activação de várias tirosina cinases que aumentam o ionotropismo cardíaco e a captura de glicose. No entanto, o GLP-I parecer exercer alguns efeitos independentes da ligação ao seu receptor, como é exemplo a vasodilatação exercida pelo NO⁽¹⁵⁾.

a) Os Análogos do GLP-I e a Isquémia Cardíaca

As maiorias dos estudos que focam o efeito benéfico dos análogos do GLP-I na doença cardiovascular focam-se na doença isquémica e na aparente capacidade desta classe para proteger os miócitos cardíacos do dano isquémico. Vários modelos animais mostram que o GLP-I melhora a contractilidade miocárdica e o fluxo coronário após um

evento isquémico. Bose *et al*, em 2005, verificaram que a administração do GLP-I após um curto período de isquémia, em ratinhos, estava associada a uma protecção significativa contra o desenvolvimento de enfarte. Por sua vez, Nikolaidis *et al* mostraram que o GLP-I condiciona uma melhoria das anomalias segmentares e do relaxamento ventricular esquerdo ^(16,17).

Um estudo recente indicou que o GLP-I pode conferir efeitos benéficos particulares na doença coronária em doentes com DM tipo 2. O liraglutie mostrou, em ratinhos com diabetes induzida pela estreptozotocina, diminuir significativamente a área de enfarte e a incidência de ruptura cardíaca, por comparação com os ratinhos normoglicémicos ⁽¹⁸⁾.

Os mecanismos pelos quais o GLP-I exerce os seus efeitos protectores sobre a isquémia e melhora a recuperação funcional do miocárdio pós-enfarte parecem estar relacionados com a sua capacidade para promover a captura de glicose pelo miócitos. Durante a isquémia o miocárdio recorre preferencialmente à glicose como substrato energético em detrimento dos ácidos gordos livres (fonte principal em condições basais), uma vez que glicose permite uma geração mais eficiente de ATP. Como os análogos do GLP-I promovem a captura da glicose pelo miócitos cardíacos, aumentam a flexibilidade destas células em situação de isquémia com a consequente redução da mesma ^(9,18,39).

b) Os Análogos do GLP-I e a Insuficiência Cardíaca

Nos últimos anos tem surgido uma nova evidência que suporta um efeito favorável dos análogos do GLP-I em situações de insuficiência cardíaca.

Um estudo realizado por Nikodaidis *et al* em 2004 mostrou que após decorridas 48 h de administração do GLP-I a modelos animais com insuficiência cardíaca induzida por pacemaker, houve uma melhoria da função miocárdica, do débito cardíaco e do volume de ejeção, assim como uma diminuição da pressão tele-diastólica do ventrículo esquerdo, da frequência cardíaca e da resistência vascular periférica ⁽²⁰⁾.

Apesar de o ter feito sem significado estatístico, a administração do GLP-I a diabéticos tipo 2 com insuficiência cardíaca congestiva melhorou a função sistólica e diastólica num curto espaço de tempo (3 dias). Um outro estudo envolvendo doentes com insuficiência cardíaca classe III e IV, segundo a classificação da *New York Heart Association*, mostrou que em cinco semanas de terapêutica com GLP-I houve uma melhoria assinalável na fracção de ejeção, no consumo de oxigénio pelo miocárdio e na qualidade de vida destes doentes ^(21,22).

Um resultado benéfico foi igualmente observado em doentes com insuficiência cardíaca e disfunção sistólica após enfarte agudo do miocárdio, onde se constatou uma melhoria da fracção de ejeção e das alterações segmentares ⁽²³⁾.

A administração dos análogos do GLP-I diminuiu ainda o uso de agentes inotrópicos e vasoactivos e está associado a um menor número de eventos arritmicos nos doentes submetidos a cirurgia de revascularização ⁽²⁴⁾.

Este perfil dos análogos do GLP-I torna-os especialmente úteis em doente com insuficiência cardíaca nos quais um controlo metabólico é necessário e em que se privilegia os agentes que melhoram a função ventricular esquerda.

IV.2 Efeitos na Doença Arteriosclerótica

A doença arteriosclerótica e as suas complicações são a principal causa de morbidade e de mortalidade cardiovascular. Este processo patológico ocorre, em parte, devido à deposição de partículas oxidadas de colesterol LDL por acção dos macrófagos subendoteliais. É neste ambiente inflamatório que os análogos do GLP-I exercem os seus efeitos benéficos ^(9,25).

Arakawa *et al*, em 2010, investigaram os efeitos do GLP-I na acumulação de monócitos/macrófagos nas placas ateroscleróticas, uma vez que este é um dos passos iniciais e fundamentais em todo o processo aterogénico. Após o estudo, este grupo constatou que a activação do receptor GLP-IR reduzia significativamente a migração dos monócitos/macrófagos para o endotélio vascular. Este efeito deve-se a uma diminuição do estímulo inflamatório e da expressão de genes relacionados com as integrinas, necessários para o correcto desenrolar deste processo. Ao actuar numa fase precoce do processo aterogénico, o GLP-I pode assim atenuar o desenvolvimento dessas lesões ⁽²⁶⁾.

O liraglutide tem a capacidade de inibir a expressão do NF- κ B, um factor de transcrição induzido pelo TNF- α , o que impede a expressão de múltiplos genes associados à inflamação, dos quais são exemplo as integrinas. Por outro lado, potencia a produção de óxido de nítrico (NO) pelo endotélio e as acções anti-inflamatórias por ele exercidas ⁽²⁷⁾.

Deste modo, os análogos do GLP-I têm a capacidade de afectar benéficamente todo o ambiente inflamatório associado à arteriosclerose reduzindo a adesão, a migração e a proliferação dos macrófagos, contribuindo para a prevenção do desenvolvimento de lesões arterioscleróticas. Este papel é co-substanciado por um estudo realizado por Derosa *et al* em que o exenitide mostrou reduzir a PCR de alta sensibilidade, um importante marcador inflamatório associado à doença arteriosclerótica ^(9,28).

IV.3. Efeitos na Função Vascular

Os análogos do GLP-I mostraram reduzir o tónus da artéria pulmonar, da femoral e da aorta em diversos modelos animais ⁽¹⁰⁾.

Alguns estudos mostram que a administração do GLP-I tem como efeito agudo um aumento do fluxo sanguíneo. Com base nesta permissão, Nystrom *et al*, em 2004, tentaram estudar o efeito do GLP-I na função endotelial. Para tal foram criados dois grupos, tendo sido administrado um análogo do GLP-I a um e ao outro uma solução salina. A função endotelial foi avaliada com base na vasodilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial registada por ecografia. Este estudo mostrou que o GLP-I melhora significativamente a disfunção endotelial em doente com DM tipo 2 e doença car-

diovascular estabelecida. Verificou-se ainda que este efeito ocorria de modo independente do exercido sobre o controlo glicémico ⁽²⁹⁾.

Também a administração crónica parecer ter importantes efeitos na função endotelial, uma vez que a evidência actualmente disponível sugere que o tratamento crónico com o GLP-I tem a capacidade de restaurar a função endotelial em ratinhos com diabetes induzida pela estreptozotocina. Em 2008, Poornima *et al* ao avaliarem o impacto da administração contínua do GLP-I em ratinhos espontaneamente hipertensos propensos à insuficiência cardíaca verificaram que esta se traduzia numa melhoria do débito cardíaco e num aumento do índice de massa ventricular. Parte deste efeito benéfico registado foi interpretado como sendo a consequência de uma vasodilatação periférica induzida pelo GLP-I ⁽³⁰⁾.

Apesar desta vasodilatação poder não resultar num efeito hipotensor significativo, pode promover a perfusão tecidos isquémicos contribuindo de modo benéfico para algumas das complicações vasculares da diabetes ⁽¹⁰⁾.

Se as acções benéficas do GLP-I sobre a função vascular parecem ser claras, os mecanismos a elas subjacentes já não o são. Enquanto uns estudos sugerem que a acção vasodilatadora do GLP-I é dependente do NO e do endotélio, outros sugerem que este efeito é resultado da activação dos canais de K sensíveis ao ATP presentes no endotélio vascular ^(15,31).

Um outro mecanismo recentemente implicado prende-se com a remoção do efeito nóxico da hiperglicémia sobre o endotélio. A hiperglicémia mantida tem como resultado final a formação de produtos finais de glicosilação avançada, os quais afectam o normal funcionamento das células endoteliais, ao favorecerem a expressão de moléculas pró-inflamatórias. O GLP-I ao promover o controlo glicémico anula estes efeitos prejudiciais tornando o endotélio vascular mais funcional ⁽³²⁾.

IV.4. Efeitos na Pressão Arterial

Alguns estudos envolvendo modelos animais mostraram que os análogos do GLP-I reduzem a pressão arterial ao favorecerem a excreção de sódio e consequente aumento do débito urinário mas outros, por contra-ponto, referem que administração deste fármaco aumenta a pressão arterial e a frequência cardíaca através da activação de neurónios reguladores autonómicos ⁽⁶⁾.

Devido a estes dados incongruentes o efeito dos análogos do GLP-I na pressão arterial tem sido muito debatido. No entanto, nos últimos anos tem surgido uma evidência mais robusta que sustenta o seu efeito benéfico na pressão arterial. O primeiro destes estudos foi o denominado estudo LEAD (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*). Apesar do efeito dos análogos do GLP-I na pressão arterial não ter sido um dos objectivos principais do estudo, ele demonstrou os doentes tratados com liraglutide obtiveram reduções na pressão arterial sistólica que oscilaram entre os 3,6 e os 6,7 mmHg. Este efeito foi evidente numa fase precoce do estudo e precedeu muitas vezes a redução do peso ^(6,33,34).

Mais recentemente este efeito benéfico foi também atribuído ao exenatide. Okerson *et al* fizeram uma revisão de 2171

doentes, envolvidos em seis estudos diferentes, submetidos à terapêutica com exenatide. Apesar da hipertensão arterial não ter sido um dos objectivos principais deste estudo, verificou-se que nesta população havia uma redução consistente na pressão arterial sistólica que rondava os 2 a 3 mmHg. Esta redução foi mais pronunciada nos doentes com hipertensão sistólica principalmente, quando a pressão sistólica era superior a 150 mmHg, onde se registaram reduções entre os 4,6 e os 8,2 mmHg. A pressão arterial diastólica não sofreu qualquer alteração, mas no global houve uma redução da pressão de pulso em 3 mmHg. Estes dados eram igualmente aplicáveis à população afro-americana ^(6,35).

Os mecanismos subjacentes à redução da pressão arterial não se encontram totalmente elucidados. Gutzwiller *et al* propõem que o mecanismo principal é uma natriurese induzida pelo GLP-I, que contraria a expansão de volume condicionada pela reabsorção de sódio no tubo contornado proximal. Esta explicação é fundamentada num estudo conduzido por este grupo que demonstrou que a administração do GLP-I induz um aumento significativo na excreção urinária de sódio ⁽³⁶⁾.

A melhoria da disfunção endotelial anteriormente referida pode também contribuir para o efeito benéfico dos análogos do GLP-I sobre a pressão arterial.

IV.5. Efeitos no Perfil Lipídico

Vários estudos epidemiológicos apontam para uma associação entre a hiperglicémia pós-prandial e mortalidade e morbidade cardiovascular. Do mesmo modo, também a dislipidémia pós-prandial parecer contribuir para uma elevação do risco cardiovascular. Esta associação entre um maior risco de doença cardiovascular e a hiperglicémia e a dislipidémia pós-prandial é actualmente denominada de disfunção metabólica pós-prandial ^(37,38).

Meier *et al*, em 2006, mostraram que o GLP-I afecta de modo favorável o perfil lipídico, com uma redução da concentração plasmática dos ácidos gordos livres em 39% no período de jejum e de 31% no período pós-prandial. Este efeito benéfico foi atribuído a um atraso no esvaziamento gástrico e a uma inibição da lipólise induzida pela insulina ^(39,40).

Um outro estudo realizado em 2009 revelou que o liraglutide reduzia significativamente o colesterol LDL, os triglicéridos e os ácidos gordos livres. Quando o liraglutide foi avaliado contra o exenatide, registou-se uma redução significativa nos triglicéridos e ácidos gordos livres no grupo submetido à terapêutica com o liraglutide, apesar de o colesterol LDL ter registado uma redução similar em ambos ⁽³³⁾.

Devido às melhorias registadas na tríade composta pelos ácidos gordos, glicemia e dislipidémia, os análogos do GLP-I assumem um interesse particular no tratamento na disfunção metabólica pós-prandial.

IV.6. Efeitos na Redução do Peso

Um dos principais problemas de algumas opções terapêuticas usadas na DM tipo 2 é o aumento de peso registado

com o seu uso. Os análogos do GLP-1 parecem contrariar esta tendência ao promoverem a perda de peso⁽⁸⁾.

O exenatide na dose de 5 a 10 µg duas vezes ao dia mostrou condicionar uma perda de peso que ronda os 2,8 Kg, enquanto que o liraglutide tem sido associado a uma perda de peso situada entre 1 a 3,2 Kg. Esta encontra-se presente mesmo quando os análogos do GLP-1 são usados em associação com fármacos que promovem o aumento de peso e é maior em doentes que apresentam índices de massas corporais mais elevados ou que se encontram sob terapêutica com metformina^(6,41,42,33).

V. CONCLUSÃO

A DM tipo 2 afecta um número crescente de pessoas e está associada a uma elevada morbidade e de mortalidade cardiovascular.

As terapêuticas tradicionais têm um impacto discreto nas co-morbilidades cardiovasculares e alguns desses fármacos podem mesmo exacerbar-las.

Os análogos do GLP-1 são uma nova classe farmacológica que apresenta uma eficácia comprovada no tratamento da hiperglicémia da DM tipo 2, mas estudos recentes sugerem que esta classe pode exercer benefícios cardiovasculares importantes que vão para além do simples controlo metabólico.

A capacidade do liraglutide e do exenatide para reduzir o peso e a pressão arterial, modificar o perfil lipídico, atenuar a disfunção endotelial e as lesões arterioscleróticas, assim como o seu recente papel na melhoria da isquémia miocárdica e da função ventricular esquerda em doentes com insuficiência cardíaca atribuída a esta classe farmacológica uma capacidade para reduzir a morbidade e mortalidade cardiovascular de um modo bastante significativo.

Deste modo, os análogos do GLP-1 representam uma nova opção terapêutica nos doentes com DM tipo 2, permitindo uma abordagem multifactorial da mesma, o que se pode traduzir em importantes ganhos em saúde. São contudo necessários mais estudos que substanciem os inúmeros efeitos benéficos atrás referidos e que avaliem o perfil de segurança destes fármacos a longo prazo.

BIBLIOGRAFIA

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1047-53.
2. Gardete Correia L, Boavida JM, Raposo JF, Mesquita AC, Fona C, Carvalho R, Massano C, et al. First diabetes prevalence study in Portugal: PREVADIAB study. *Diabet Med*. 2010; 27: 879-81.
3. Hausenloy DJ, Yellon DM. GLP-1 therapy: beyond glucose control. *Circ Heart Fail*. 2008; 1:147-9.
4. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA*. 1979; 241: 2035-38.
5. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care*. 2001; 24: 1614-19.
6. Chilton R, Wyatt J, Nandish S, Oliveros R, Lujan M. Cardiovascular comorbidities of type 2 diabetes mellitus: defining the potential of glucagonlike peptide-1-based therapies. *Am J Med*. 2011; 124: S35-53.
7. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321: 405-12.
8. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grundberger G, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract*. 2009; 15: 540-59.
9. Davidson MH. Cardiovascular effects of glucagonlike peptide-1 agonists. *Am J Cardiol*. 2011; 108: 33B-41B.
10. Grieve DJ, Cassidy RS, Green BD. Emerging cardiovascular actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1: potential therapeutic benefits beyond glycaemic control? *Br J Pharmacol*. 2009; 157: 1340-51.
11. Kim W, Egan JM. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. *Pharmacol Rev*. 2008; 60:470-512.
12. Hargrove DM, Nardone NA, Persson LM, Parker JC, Stevenson RW. Glucose-dependent action of glucagon-like peptide-1 (7-37) in vivo during short or long term administration. *Metabolism*. 1995; 44: 1231-37.
13. Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS, Gaines E, Heintz S, Bicsak TA, et al. Synthetic Exenatide (Exenatide) Significantly Reduces Postprandial and Fasting Plasma Glucose in Subjects with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88:3082-89.
14. Nauck MA, Hormpesch M, Filipczak R, Le TD, Zaravkovic M, Grunprecht J, et al. Five weeks of treatment with the GLP-1 analogue liraglutide improves glycaemic control and lowers body weight in subjects with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006; 114: 417-23.
15. Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefler J, Bolz SS, Drucker DJ, Husain M, et al. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Circulation*. 2008; 117: 2340-50.
16. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Yellon DM. Glucagon like peptide-1 is protective against myocardial ischemia/reperfusion injury when given either as a preconditioning mimetic or at reperfusion in an isolated rat heart model. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005; 19: 9-11.
17. Nikolaidis LA, Doverspike A, Hentosz T, Zourelis L, Shen YT, Elhai D, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 limits myocardial stunning following brief coronary occlusion and reperfusion in conscious canines. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005; 312: 303-8.
18. 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 myocardial infarction in mice. *Diabetes*. 2009; 58: 975-83.
19. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev*. 2005; 85: 1093-129.
20. Nikolaidis LA, Elahi D, Shen YT, Shannon RP. Active metabolite of GLP-1 mediates myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005; 289: H2401-08.
21. Thraibsdottir I, Malmberg K, Olsson A, Gutniak M, Rydén L. Initial experience with GLP-1 treatment on metabolic control and myocardial function in patients with type 2 diabetes melli-

- tus and heart failure. *Diab Vasc Dis Res.* 2004; 1: 40-3.
22. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-like peptide-I infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail.* 2006; 12: 694-99.
 23. Fields AV, Patterson B, Karnik AA, Shannon RP. Glucagon-like peptide-I and myocardial protection: more than glycemic control. *Clin Cardiol.* 2009; 32: 236-43.
 24. Sokos GG, Bolukoglu H, German J, Hentosz T, Magovern GJ Jr, Maher TD, et al. Effect of glucagon-like peptide-I (GLP-I) on glycemic control and left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2007; 100: 824-29.
 25. Abbasi SH, Boroumand MA. Expanded network of inflammatory markers of atherogenesis: where are we now? *Open Cardiovasc Med. J.* 2010; 4: 38-44.
 26. Arakawa M, Mita T, Azuma K, Ebato C, Goto H, Nomiyama T, et al. Inhibition of monocyte adhesion to endothelial cells and attenuation of atherosclerotic lesion by a glucagon-like peptide-I receptor agonist, exendin-4. *Diabetes.* 2010; 59: 1030-37.
 27. Hattori Y, Jojima T, Tomizawa A, Satoh H, Hattori S, Kasai K, Hayashi T, et al. A glucagon-like peptide-I (GLP-I) analogue, liraglutide, upregulates nitric oxide production and exerts anti-inflammatory action in endothelial cells. *Diabetologia.* 2010; 53: 2256-63.
 28. Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, Ferrari I, Ragonesi PD, Querai F, et al. Exenatide versus glibenclamide in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2010; 12: 233-40.
 29. Nystrom T, Gutniak MK, Zhang Q, Zhang F, Holst JJ, Ahren B, et al. Effects of glucagon-like peptide-I on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004; 287: 1209-15.
 30. Poornima I, Brown S, Bhashyam S, Parikh P, Bolukoglu H, Shannon RP, et al. Chronic glucagon-like peptide-I (GLP-I) infusion sustains LV systolic function and prolongs survival in the spontaneously hypertensive-heart failure prone rat. *Circ Heart Fail.* 2008; 1: 153-60.
 31. Green BD, Hand KV, Dougan JE, McDonnell BM, Cassidy RS, Grieve DJ, et al. GLP-I and related peptides cause concentration dependent relaxation of rat aorta through a pathway involving KATP and cAMP. *Arch Biochem Biophys.* 2008; 478: 136-42.
 32. Ishibashi Y, Matsui T, Takeuchi M, Yamagishi S. Glucagon-like peptide-I (GLP-I) inhibits advanced glycation end product (AGE)-induced up-regulation of VCAM-1 mRNA levels in endothelial cells by suppressing AGE receptor (RAGE) expression. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; 391: 1405-08.
 33. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al, for the 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.
 34. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, et al, for the LEAD-2 Study Group. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes)-2 study. *Diabetes Care.* 2009; 32:84-90.
 35. Okerson T, Yan P, Stonehouse A, Brodows R. Effects of exenatide on systolic blood pressure in subjects with type 2 diabetes. *Am J Hypertens.* 2010; 23: 334-39.
 36. Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A, Zehnder CE, Huber AR, Kreyenbruehl M, et al. Glucagon-like peptide I induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 3055-61.
 37. Bell DS, O'Keefe JH, Jellinger P. Postprandial dysmetabolism: the missing link between diabetes and cardiovascular events? *Endocr Pract.* 2008; 14: 112-24.
 38. Tushuizen ME, Diamant M, Heine RJ. Postprandial dysmetabolism and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Postgrad Med.* 2005; 81:1-6.
 39. Meier JJ, Gethmann A, Götze O, Gallwitz B, Holst JJ, Schmidt WE, Nauck MA. Glucagon-like peptide I abolishes the postprandial rise in triglyceride concentrations and lowers levels of non-esterified fatty acids in humans. *Diabetologia.* 2006; 49: 452-58.
 40. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al, for the 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.
 41. Lowe LP, Liu K, Greenland P, Metzger BE, Dyer AR, Stamler J. Diabetes, asymptomatic hyperglycemia, and 22-year mortality in black and white men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry study. *Diabetes Care.* 1997; 20: 163-69.
 42. Marre M, Shaw J, Brändle M, Bebakar WM, Karamuddin NA, Strand J, et al, for the LEAD-1 SU study group. Liraglutide, a once-daily human GLP-I analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med.* 2009; 26: 268-78.
 43. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28: 1092-100.