

Artigo de Revisão

LIRAGLUTIDE: SUCESSO NO TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS EM MONOTERAPIA E ASSOCIAÇÕES – REVISÃO SISTEMÁTICA

George Robson Ibiapina¹

Lúcio Vilar¹

Tiago Martins Formiga²

Nelson Pereira de Carvalho Filho²

Charles Saraiva Gadelha³

RESUMO

O liraglutide é uma substância análoga do hormônio humano Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) desenvolvida para o tratamento do diabetes mellitus, uma das doenças mais prevalentes no mundo e que pode levar a grande incapacitação em consequência de suas comorbidades nas pessoas que a desenvolvem. Esta revisão sistemática, com o objetivo de revisar a literatura a cerca da eficácia do liraglutide no tratamento do diabetes mellitus, foi realizada através de pesquisa nas bibliotecas médicas digitais: MEDLINE e PUBMED. O liraglutide induz uma secreção de insulina glicose-dependente e pode ser usada em monoterapia ou associada a outros agentes terapêuticos como sulfonilurêias, metformina, tiazolidinedionas, insulina entre outras. Este agente terapêutico não apresentou complicações sérias em sua aplicação além de desconforto gastrointestinal em uma minoria de pacientes, nem necessitou de ajustes na dosagem em pacientes nefropatas leves e hepatopatas. Observou-se que pacientes em uso desta droga podem, além de melhorar parâmetros glicêmicos, apresentar, também, perda de peso e diminuição da pressão arterial. Seus principais efeitos adversos foram náuseas, responsáveis por um mínimo de abandono. Este artigo procura apresentar o que há de mais atual sobre o liraglutide e comparar o seu desempenho com as drogas que atualmente são consideradas como primeira linha no tratamento do diabetes mellitus.

Palavras-chave: Liraglutide. Análogo do GLP- 1. Diabetes Mellitus.

INTRODUÇÃO

O GLP-1 é um hormônio liberado pelas células L enteroendócrinas intestinais. Seus efeitos são potencialmente muito benéficos para a terapia do diabetes mellitus tipo 2^{1,2,3}. O surgimento de análogos desse hormônio, com menor degradação enzimática e melhor biodisponibilidade, vem se mostrando uma boa opção terapêutica para essa doença responsável por alto índice de morbimortalidade^{2, 4}. O liraglutide, medicamento que possui 97% de homologia com o hormônio endógeno e uma estrutura que suporta administração uma vez ao dia^{1,5,6}, pode ser um grande aliado dos clínicos no manuseio dessa pandemia crescente na atualidade. Estudos randomizados realizados em diversas populações tentam demonstrar a eficácia e a segurança desta nova alternativa no tratamento do diabetes e quiçá, obesidade e hipertensão.

¹ Médico Endocrinologista. Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da UFPE, Recife-PE e Serviço de Clínica Médica do Hospital Governador Flávio Ribeiro Coutinho, Santa Rita, PB. End.: Rua Antônio Rabelo Júnior, 70, apto. 903, Residencial Alisson Holanda, Miramar, João Pessoa-PB. CEP 58032-090. E-mail: robsonibiapina@hotmail.com.

² Graduando do curso de Medicina na Faculdade de Medicina Nova Esperança.

³ Graduando do curso de Medicina na Universidade Federal da Paraíba.

Objetivo

Pretendemos com esse trabalho reunir dados de intervenções em diversos centros ao redor do mundo a fim de discutir a eficácia dessa nova droga, o análogo do GLP-1 Liraglutide, no tratamento do diabetes mellitus. Para isto, avaliamos os dados relacionados ao desempenho do Liraglutide em melhorar parâmetros como hemoglobina glicosilada (HA1c), glicemia plasmática, excesso de peso e indicadores cardiovasculares como a pressão arterial sistêmica; confrontando-os com os tratamentos já estabelecidos no mercado em termos de eficácia, segurança e perfil de tolerabilidade.

MATERIAL E MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi realizada através de pesquisa nas bibliotecas médicas digitais: MEDLINE e PUBMED. Utilizaram-se os descritores "Liraglutide", "human glucagon-like peptide-1 analogue" e "human GLP-1 analogue" na pesquisa bibliográfica. Artigos originais, publicados entre 2001 e 2011, que abordavam a eficácia do análogo do GLP-1 Liraglutide no tratamento da diabetes mellitus foram incluídos na revisão e seus dados discutidos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) é um hormônio incretínico secretado a partir de células L na parte inferior do intestino, que, na sua concentração fisiológica, estimula a secreção de insulina endógena glicose-dependente^{1,6}. GLP-1 também diminui os níveis de glucagon no sangue e reduz o esvaziamento gástrico e, conseqüentemente, a ingestão de calorias^{2,3,4}. Em modelos animais, o GLP-1 tem demonstrado a promoção do crescimento e resgate de células β ⁷. A combinação destes mecanismos faz do GLP-1 um potente agente na redução da glicose sanguínea. Este efeito é baseado na característica do GLP-1 de aumentar a secreção de insulina quando os níveis de glicose estão acima do normal no plasma^{8,9}, tornando, portanto, um potencial candidato para o tratamento do diabetes tipo 2^{3,9}.

O GLP-1 endógeno tem uma meia-vida

curta atribuível ao metabolismo rápido por dipeptidil peptidase-IV (DPP-IV)⁶. Dada curta meia-vida do GLP-1 endógeno, um análogo com uma meia-vida prolongada é necessário para realizar o pleno potencial terapêutico^{2,9}.

Liraglutide é um análogo do GLP-1 humano desenvolvido para o tratamento de diabetes tipo 2. Foi obtido através da derivação do GLP-1 humano com um ácido graxo, resultando em um composto com propriedades cinéticas adequadas para injeção uma vez por dia, esse mecanismo mais provável de lentificação é atribuível a absorção retardada no local da injeção subcutânea, a ligação à albumina e diminuição da suscetibilidade à degradação por DPP-IV. Estudos in vitro têm demonstrado que receptores de liraglutide parecem ser equipotentes aos endógenos do GLP-1. Portanto, esse agente foi desenvolvido para induzir a estimulação da secreção de insulina glicose dependente, sem efeito insulino-trópico em concentrações baixas de glicose no sangue de forma gradual e com baixo índice de degradação.

Para avaliar a eficácia e a segurança do liraglutide em relação ao placebo e associado à metformina e rosiglitazona, Zinman e cols. demonstraram superioridade do liraglutide em relação ao placebo tanto em diminuir a HA1c, glicemias de jejum, pós prandiais ($p < 0.001$) e peso (1-2 kg vs 0.6 placebo, $p < 0.0001$); também demonstraram que a combinação com as outras drogas foi bem tolerada.¹⁰

Em estudos de curto prazo (1-8 semanas de tratamento), liraglutide provou fornecer 24 horas controle glicêmico². Um trabalho multicêntrico, randomizado, realizado em 12 semanas, no final do ano 2000 e início de 2001, concluiu que dose única de liraglutide oferece controle glicêmico eficaz e não está associada a ganho de peso¹¹.

Em um ensaio publicado em agosto de 2004, 33 pacientes diabéticos tipo 2 foram selecionados para receberem 0.6 mg de liraglutide e placebo e observou-se uma melhora do controle glicêmico de jejum (liraglutide -1.9 mmol/l vs placebo 0.29; $p=0.002$), HA1c (liraglutide -0.33% vs placebo 0.47%; $p=0.028$) e sem relato de ganho de peso¹².

Um trabalho com placebo controlado

de liraglutide, realizado no Japão com 264 pacientes e IMC médio de 24.9, nas doses de 0,9 mg e 0,6 mg, detectou no final de 24 semanas uma queda na hemoglobina glicada (HA1c) de 1.56 e 1.46 respectivamente, com placebo apenas 0.4 ($p < 0,0001$)¹³. Em uma análise multicêntrica, publicada em 2011, realizada em três países com 929 pacientes com diabetes tipo 2 e liraglutide, observou-se que, usado nas doses de 0.6, 1.2 e 1.8 mg, houve uma diminuição da HA1c de 1.36%, 1.45% e 1.39%, respectivamente, e uma redução de peso de 1.8-2,4 kg². Outro estudo realizado nos EUA, comparando o uso de liraglutide com a glimepirida, mostrou haver uma maior diminuição nos níveis de hemoglobina glicada (HA1c) com o uso do primeiro. Na dose de 1.2 mg, o liraglutide demonstrou uma melhora de 0,84 % e, na dose de 1.8 mg, uma melhora de 1,14 % , enquanto que a glimepirida apenas 0,51%. Também foi demonstrada uma perda de peso média com o uso de liraglutide na dose de 1.2 mg de 2.05 kg e, na dose de 1.8 mg, a perda foi de 2.45 kg, enquanto a glimepirida levou a um ganho ponderal de 1.12 kg¹⁴.

Morrow e cols. através de um ensaio realizado com 33 pacientes evidenciou que o uso de liraglutide na dose de 1.8 mg, associado a insulina detemir possui efeito aditivo na redução da glicemia sem afetar a farmacocinética de outros agentes antidiabéticos orais, não exigindo, consequentemente, algoritmos para titulação das doses dos mesmos¹⁵. O programa LEADE (*Liraglutide Once Daily Compared With Exenatide Twice Daily*) produziu resultados encorajadores com reduções de HA1c de 1-1.5% e de glicose plasmática de jejum de 15-43 mg/dl; a perda de peso foi consistente ao longo do estudo, quando se usou o medicamento com a dose 1.8 mg em monoterapia, a perda de peso média foi 2.5 kg ao longo de 52 semanas e algum benefício cardiovascular foi observado com melhora dos índices de pressão arterial sistólica.⁵

O liraglutide em monoterapia ou associado à metformina proporcionou diminuição da massa e do percentual de tecido adiposo em obesos diabéticos superior a alcançada com glimepirida e metformina combinados.¹⁶ Em outro estudo publicado em 2010, o liraglutide em monoterapia foi comparado à glimepirida e os desfechos

foram observados depois de 2 anos de seguimento com superioridade do primeiro em todos os parâmetros e com potencial mínimo de hipoglicemias¹⁷.

Liraglutide tem sido bem estudado em terapias de combinação dupla e tripla com sulfoniluréias, metformina e rosiglitazona, e parece segura e eficaz; pacientes que não toleram agentes de primeira linha como metformina, sulfoniluréias e insulinas, liraglutide é uma opção de tratamento razoável com redução média de HA1c entre 0.84% e 1.5%¹⁸.

Estudos com análogos do GLP-1 associados a sensibilizadores de insulinas (pioglitazona) em ratos diabéticos Zucker propiciaram uma melhora na glicemia e se observou um efeito aditivo entre ambas⁷. Outro trabalho com ratos diabéticos, realizado em 2008, mostra o sinergismo positivo entre análogo do GLP-1 e um agonista duplo de PPAR- α/β com melhora do controle glicêmico e diminuição resistência e aumento da secreção de insulina¹⁹.

Em uma análise custo-efetividade realizada nos Estados Unidos em 2010, Liraglutide associado à metformina, glimepirida ou a ambos e comparando-os depois ao exenatida, houve um aumento na expectativa de vida e uma redução dos custos com tratamento das complicações do diabetes no grupo do Liraglutide, mostrando que este agente pode ser mais benéfico até economicamente em longo prazo.²⁰ Em pacientes em uso de exenatida duas vezes ao dia, a mudança para o esquema de uma vez ao dia com liraglutide parece ser bem tolerada. Buse e cols. observaram que, ao realizar essa troca, conseguiram uma redução de HA1c de 0.32%, glicemia de jejum em 0.9 mmol/l, do peso em 0.9 kg e da pressão arterial sistólica em 3.8 mmHg, por tanto, a troca parecer segura com excelentes resultados na resposta cardiometabólica²¹.

Em julho de 2011, no volume 34 da Revista Diabetes Care, foram publicados resultados de um estudo de quatro semanas de duração em que diabéticos tipo 1, com ou sem função residual de células beta pancreática, receberam liraglutide e observou-se que a dose de insulina foi diminuída nos pacientes que usaram liraglutide com ou sem resíduo de células beta²².

Em um estudo de satisfação popu-

lacional entre os tratamentos com liraglutide e exenatida, associados ou não a metformina e/ou sulfoniureias, concluiu que entre 379 pacientes relataram melhora em cinco de seis itens pesquisados num questionário de satisfação em que o liraglutide foi superior ao exenatida, segundo os entrevistados.²³ Comparado a sitagliptina, em outro estudo de satisfação populacional, liraglutide foi superior, mais uma vez, com pacientes relatando melhor conforto, flexibilidade e sensação de melhora da hipoglicemia; a percepção dos efeitos adversos foi igual com as duas drogas²⁴. Os efeitos adversos mais comumente associados aos análogos do GLP-1 foram os gastrointestinais como náuseas e diarreia, responsáveis por abandono da terapia em 3% dos casos^{3,25}. Em uma população de países asiáticos, onde se analisou os efeitos adversos do liraglutide comparados a glimepirida, ambos associados a metformina, notou-se que a glimepirida era dez vezes mais indutora de hipoglicemia e o liraglutide mais relacionado a efeitos adversos gástricos transitórios como náuseas, que culminou, também, com pequena taxa de abandono^{1,6,26}.

Em um trabalho realizado com 24 pacientes com disfunção renal leve e diabetes tipo 2, não há necessidade de titulação de doses de liraglutide, mas, em casos de disfunção mais avançada, carecem mais estudos²⁷. Em outro estudo, agora observando as características do liraglutide em indivíduos com graus variados de insuficiência hepática, conclui-se que os níveis séricos não aumentaram ou determinaram riscos de hipoglicemia, mas houve sim uma diminuição dos níveis do fármaco com graus crescentes de insuficiência hepática. Portanto, é recomendado por esse trabalho que diabéticos tipo 2 e com insuficiência hepática podem usar regimes padrão de terapêutica, entretanto, mais evidências são necessárias para maior segurança nesses pacientes em particular²⁸.

Em novembro de 2009, a Revista Lancet trouxe um artigo randomizado duplo cego e placebo controlado sobre os efeitos do Liraglutide na perda de peso e observou-se superioridade ao placebo na dose de 1.2mg, 1.8 e 3.0 mg, todos com p com significado estatístico. Nos indivíduos que usaram 3.0 mg, 76% perderam mais de 5% do peso contra 30% com placebo e 44% com orlistat;

pressão arterial foi reduzida em todas as doses de liraglutide e redução de pré-diabetes foi de 84% e 96% com 1.8 e 3.0 mg, respectivamente²⁹.

A hipoglicemia foi raramente descrita com o uso do liraglutide para tratamento do diabetes tipo 2⁶. Numa revisão publicada na Clinical Therapeutics em 2009, este fenômeno esteve presente em 0.03-1.9 eventos paciente/ano e as náuseas, normalmente, efeito adverso mais esperado, esteve presente em 5% a 29% dos pacientes e, na maioria dos casos, transitórias e determinada baixa taxa de exclusão do tratamento³⁰.

Outra complicação potencial associada ao uso dos análogos GLP-1 é o desenvolvimento de resposta imune e posterior perda da eficácia da substância no tratamento do diabetes. Em recente publicação, o liraglutide nas doses de 1.2 e 1.8 mg, em torno de 26 semanas de observação, foi detectada a positividade de anticorpos em 8.7% e 8.3% dos casos, respectivamente. Esse achado não determinou queda na efetividade em reduzir a HA1c (1.1-1.3% com anticorpo positivo vs 1.2% com anticorpo negativo); com o exenatida, a positividade para anticorpos foi 61% determinando uma importante perda na eficácia em reduzir HA1c (p=0.0022). Após trocar exenatida por liraglutide, os anticorpos daquele não comprometeram a habilidade deste em reduzir a HA1c³¹.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O liraglutide, cada vez mais, se estabelece na prática diária com uma excelente alternativa para tratamento do diabetes tipo 2 e as comorbidades associadas a ele, como hipertensão e obesidade¹⁸. Os estudos aqui apresentados foram praticamente unânimes em relatar uma melhora das glicemias de jejum e da hemoglobina glicosilada comparadas ao placebo. Mostraram, também, boa tolerabilidade, segurança, mesmo em casos de complicações importantes como disfunção renal e hepática^{27,28}. Em muitos casos, demonstrou superioridade a outros medicamentos já estabelecidos no mercado e um efeito aditivo quando associados aos mesmos.^{1,14,15,17,23}

As potenciais complicações associadas a este medicamento são, na maioria, restritas

ao trato gastrointestinais, principalmente náuseas, responsáveis, numa pequena parcela dos casos, pelo abandono no tratamento^{3,9}; hipoglicemias leves e facilmente corrigíveis foram relatados em poucos casos¹. Por tanto, conclui-se que o liraglutide,

hoje, corresponde a uma ótima opção terapêutica para o diabetes mellitus tipo 2 com bom perfil de segurança, resposta clínica positiva na imensa maioria dos trabalhos e com poucos efeitos adversos^{3,9}.

LIRAGLUTIDE: SUCCESS IN THE TREATMENT OF THE DIBETES MELLITUS WITH MONOTHERAPY OR ASSOCIATIONS - A SISTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

The Liraglutide is a human glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue developed for the treatment of diabetes mellitus, one of the most prevalent diseases in the world and that can lead to great disability as a result of its comorbidities in people who develop it. This systematic review aimed to review the literature about the efficacy of liraglutide in the treatment of diabetes, was performed by medical research in digital libraries: MEDLINE and PUBMED. The liraglutide induces insulin secretion glucose-dependent and can be used alone or combined with other therapeutic agents such as sulfonylureas, metformin, thiazolidinediones, insulin, among others. This therapeutic agent showed no serious complications in their application as well as gastrointestinal discomfort in a minority of patients. No dosage adjustments required in patients with mild renal disease and liver diseases. It was observed that patients using this drug may, in addition to improving glycemic parameters, also present, weight loss and decreased blood pressure. Their main adverse effects were nausea, responsible for a minimum of abandonment. This article presents the latest on the liraglutide and compares their performance with drugs that are currently considered first-line treatment for diabetes mellitus.

Keywords: Liraglutide. GLP- 1 analogue. Diabetes Mellitus.

REFERÊNCIAS

1. Yang W, Chen L, Ji Q et al. Liraglutide provides similar glycaemic control as glimepiride (both in combination with metformin) and reduces body weight and systolic blood pressure in Asian population with type 2 diabetes from China, South Korea and India: a 16-week, randomized, double-blind, active control trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2011;13(1):81-8.
2. Kapitza C, Zdravkovic M, Zijlstra E et al. Effect of Three Different Injection Sites on the Pharmacokinetics of the Once-Daily Human GLP-1 Analogue liraglutide. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2011;51:951-5.
3. David, R; Mattheus; Ahmed, L; Lyra, R; Vilar, L. Tratamento Farmacológico do Diabetes tipo 2 In: Lucio Vilar; Claudio E Kater; Luciana A. Naves; Maria da Conceição Freitas, Oscar Domingos Bruno. (Org.). *Endocrinologia Clínica*. 4 ed. São Paulo: Guanabara Koogan. 2009;1:622-47.
4. Sullivan SD, Alfonso-Cristancho R, Conner C et al. Long-term outcomes in patients with type 2 diabetes receiving glimepiride combined with liraglutide or rosiglitazone. *Cardiovascular Diabetology*. 2009;8(12):1-9.
5. Joffe D. Liraglutide: A once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes mellitus. *Am J Health-Syst Pharm*. 2010;67:1326-36.
6. Garber AJ. Long-Acting Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists - A review of their efficacy and tolerability. *Diabetes Care*. 2011;34(S2):S279-S284.
7. Larsen PJ, Wulff EM, Gotfredsen CF et al. Combination of the insulin sensitizer, pioglitazone, and the long-acting GLP-1 human analog, liraglutide, exerts potent synergistic glucose-lowering efficacy in severely diabetic ZDF rats. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2008;10:301-11.
8. Yan P, Li L, Yang M et al. Effects of the long-acting human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide on plasma omentin-1 levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2011;92:368-74.
9. Croom KF, McCormack PL. Liraglutide - A Review of its Use in Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs*. 2009;69(14):1985-2004.
10. Zinman B, Gerich J, Buse JB et al. Efficacy and Safety of the Human Glucagon-Like Peptide-1 Analog Liraglutide in Combination With Metformin and Thiazolidinedione in Patients With Type 2 Diabetes (LEAD-4 Met_TZD). *Diabetes Care*. 2009;32:1224-30.
11. Madsbad S, Schmitz O, Ransam J et al. Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 Diabetes after once-dayle treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog Liraglutide (NN2211). *Diabetes Care*. 2004;27(6):1335-42.

12. Harder H, Nielsen L, Thi TDT, Astrup A. The effect of Liraglutide, a long-acting glucagon-like peptide 1 derivative, on glycemic control, body composition, and 24-h energy expenditure in patients with type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:1915-21.
13. Kaku K, Rasmussen MF, Clauson P, Seino Y. Improved glycaemic control with minimal hypoglycaemia and no weight change with the once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide as add-on to sulphonylurea in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2010;12:341-7.
14. Bode BW, Testa MA, Magwire M et al. 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, Obesity and Metabolism*. 2010;12: 604-12.
15. Morrow L, Hompesch M, Guthrie H, Chang D, Chatterjee DJ. Co-administration of liraglutide with insulin detemir demonstrates additive pharmacodynamic effects with no pharmacokinetic interaction. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2011;13:75-80.
16. Jendle J, Nauck MA, Matthews DR et al. Weight loss with liraglutide, a oncedaily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2009;11:1163-1172.
17. Garber A, Henry RR, Ratner R et al. Liraglutide, a once-daily human glucagonlike peptide 1 analogue, provides sustained improvements in glycaemic control and weight for 2 years as monotherapy compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2011;13:348-56.
18. Ryan GJ. Liraglutide: once-daily GLP-1 agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2011;36:260-74.
19. Brand CL, Galsgaard ED, Tornehave D et al. Synergistic effect of the human GLP-1 analogue liraglutide and a dual PPAR α /g agonist on glycaemic control in Zucker diabetic fatty rats. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2009;11:795-803.
20. Lee WC, Conner C, Hammer M. Results of a Model Analysis of the Cost- Effectiveness of Liraglutide Versus Exenatide Added to Metformin, Glimepiride, or Both for the Treatment of Type 2 Diabetes in the United States. *Clinical Therapeutics*. 2010;32(10):1756-67.
21. Buse JB, Sesti G, Schmidt WE et al. Switching to Once-Daily Liraglutide From Twice-Daily Exenatide Further Improves Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Using Oral Agents. *Diabetes Care*. 2010;33:1300-3.
22. Kielgast U, Krarup T, Holst JJ, Madsbad S. Four Weeks of Treatment With Liraglutide Reduces Insulin Dose Without Loss of Glycemic Control in Type 1 Diabetic Patients With and Without Residual b-Cell Function. *Diabetes Care*. 2011;34:1463-8.
23. Schmidt WE, Christiansen JS, Hammer M, Zychma MJ, Buse JB. Patient reported outcomes are superior in patients with Type 2 diabetes treated with liraglutide as compared with exenatide, when added to metformin, sulphonylurea or both: results from a randomized, open-label study. *Diabet. Med*. 2011;28:715-23.
24. Davies M, Pratley R, Hammer M, Thomsen AB, Cuddihy R. Liraglutide improves treatment satisfaction in people with Type 2 diabetes compared with sitagliptin, each as an add on to metformin. *Diabet. Med*. 2011;28:333-7.
25. Blevins T, Pullman J, Malloy J et al. DURATION-5: Exenatide Once Weekly Resulted in Greater Improvements in Glycemic Control Compared with Exenatide Twice Daily in Patients with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1301-10.
26. Chia CW, Egan JM. Incretin-Based Therapies in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3703-16.
27. Jacobsen LV, Hindsberger C, Robson R, Zdravkovic M. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the GLP-1 analogue liraglutide. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68(6):898-905.
28. Flint A, Nazzari K, Jagielski P, Hindsberger C, Zdravkovic M. Influence of hepatic impairment on pharmacokinetics of the human GLP-1 analogue, liraglutide. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(6):807-14.
29. Astrup A, Rossner S, Gaal VL et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet*. 2009;374(7):1606-16.
30. Montanya E, Sesti G. A Review of Efficacy and Safety Data Regarding the Use of Liraglutide, a Once-Daily Human Glucagon-Like Peptide 1 Analogue, in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther*. 2009;31:2472-88.
31. Buse JB, Garber A, Rosenstock J et al. Liraglutide Treatment Is Associated with a Low Frequency and Magnitude of Antibody Formation with No Apparent Impact on Glycemic Response or Increased Frequency of Adverse Events: Results from the Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD) Trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1695-1702.