

Agonistas dos Receptores do GLP-1 no Tratamento da Diabetes Tipo 2

GLP-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes Treatment

D. Carvalho^{1,2,3}, J. Silva Nunes⁴, J. F. Raposo⁵, J. L. Medina^{2,6}, J. Jácome de Castro⁷, F. Carrilho⁸

1 - Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar de S. João, Porto, Portugal.

2 - Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal.

3 - I3s, Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

4 - Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar de Lisboa Central, Hospital Curry Cabral, Lisboa, Portugal.

5 - Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal, Lisboa, Portugal.

6 - Sociedade Portuguesa de Diabetologia, Lisboa, Portugal.

7 - Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital das Forças Armadas, Lisboa, Portugal.

8 - Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

Resumo

A Diabetes *Mellitus* tipo 2 é um flagelo individual, social e económico, em particular nas sociedades ocidentais. A metformina surge como fármaco de primeira linha na terapêutica farmacológica desta patologia, mas na impossibilidade de controlo metabólico adequado sob esta em monoterapia, as recomendações colocam as restantes classes de fármacos ao mesmo nível, reflectindo uma mudança de paradigma para a individualização da terapêutica. A partir de 2007 foram disponibilizadas três novas classes de fármacos antidiabéticos: inibidores da dipeptidil peptidase 4, agonistas dos receptores do *glucagon-like peptide-1*, e inibidores do co-transportador 2 de sódio e glicose. Destas três, os agonistas dos receptores do *glucagon-like peptide-1* são a classe considerada mais eficaz no controlo glicémico.

Este artigo debruça-se sobre as mais recentes evidências científicas sobre os agonistas dos receptores do *glucagon-like peptide-1*, concluindo que, para além da eficácia no controlo glicémico, são bem tolerados, com a vantagem de reduzirem o peso e apresentarem benefícios cardiovasculares. No entanto, devido às actuais condições económicas e à impossibilidade de prescrever estes fármacos indiscriminadamente, propomos as características dos doentes que mais poderão beneficiar da terapêutica com esta classe, bem como um sistema de controlo de reembolso que permita que esta seja utilizada nos doentes que mais beneficiam.

Palavras-chave: DM2, agonistas dos receptores de GLP-1, segurança cardiovascular, controlo de reembolso.

Abstract

Type 2 Diabetes *Mellitus* is an individual, social and economic burden, especially in Western societies. Metformin is the first line pharmacological therapy of this pathology, but in the impossibility of adequate metabolic control with its monotherapy, the recommendations place the remaining classes of drugs at the same level, reflecting a paradigm shift for the individualization of therapy. On 2007, three new classes of antidiabetic drugs were made available: dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, and sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. Of these three, glucagon-like peptide-1 receptor agonists are the class considered to be most effective in glycemic control.

This paper discusses the latest scientific evidence on glucagon-like peptide-1 receptor agonists, concluding that, in addition to the efficacy in glycemic control, they are well tolerated, with the advantage of reducing weight and showing cardiovascular benefits. However, due to the current economic conditions and the impossibility of prescribing these drugs indiscriminately, we propose the characteristics of patients who will benefit the most from therapy with this class, as well as a reimbursement control system that allows its utilization in patients who benefit the most.

Keywords: DM2, GLP-1 receptor agonists, cardiovascular safety, reimbursement control.

Patrocínio: A publicação deste manuscrito foi suportada financeiramente pela Novo Nordisk. A Novo Nordisk não influenciou o conteúdo da publicação.

CORRESPONDÊNCIA

Prof. Davide Carvalho
Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo
Centro Hospitalar de S. João
Alameda Prof. Hernâni Monteiro 4200-319 Porto, Portugal
Tel: 351 966020117
Fax: 351 225512210
E-mail: davidcarvalho@gmail.com

> INTRODUÇÃO

Apesar das estratégias integradas de Saúde Pública e da constante introdução de novos fármacos para o controlo metabólico, a Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2) continua a representar um grave problema de saúde com repercussões individuais, sociais e económicas em particular nas sociedades ocidentais. De acordo com o mais recente relatório da Organização Mundial de Saúde,

estima-se que 422 milhões de adultos viviam com diabetes em 2014, e a sua prevalência global era de 8,5% nos adultos, sendo responsável por 3,7 milhões de mortes em 2012. Embora seja difícil estimar separadamente a prevalência da diabetes tipo 1 e 2, a maioria das pessoas diabéticas possui DM2. ^[1] A última edição do Relatório Anual do Observatório Nacional de Diabetes reporta uma prevalência estimada de diabetes em Portugal de 13,1% na população entre os 20 e os 79 anos, correspondendo a mais de 1 milhão de pessoas, tendo 7,4% a diabetes diagnosticada e 5,7% não diagnosticada. ^[2]

De acordo com as últimas recomendações da Associação Americana de Diabetes/Associação Europeia para o Estudo da Diabetes, ^[3] Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos e Colégio Americano de Endocrinologia, ^[4] Sociedade Portuguesa de Diabetologia, ^[5] e Norma de Orientação Clínica da Direcção Geral de Saúde, ^[6] a metformina surge como fármaco de primeira linha na terapêutica farmacológica da DM2, para além das medidas de estilo de vida e nutricionais prescritas desde o diagnóstico.

A partir de 2007 foram disponibilizadas mais três classes terapêuticas de fármacos antidiabéticos aprovados pela EMA: inibidores da dipeptidil peptidase 4 (iDPP4) com formulação oral ^[7-11]; agonistas dos receptores do *glucagon-like peptide-1* (arGLP-1), com administração subcutânea; ^[12-16] e inibidores do co-transportador 2 de sódio e glicose (iSGLT-2) com formulação oral. ^[17] Destas três novas classes, os arGLP-1 são a classe de antidiabéticos considerados como tendo maior eficácia no controlo glicémico. ^[4] Na impossibilidade de controlo metabólico adequado sob metformina em monoterapia, as recomendações colocam estas três novas classes de fármacos ao mesmo nível. Na realidade, as recomendações são prudentes e flexíveis, remetendo para a experiência clínica sobre qual o fármaco mais adequado, considerando a interacção entre o perfil do doente, as características da doença, os objectivos metabólicos e as propriedades do fármaco, reflectindo uma mudança de paradigma para a individualização da terapêutica. ^[3-6]

O facto de as recomendações promoverem a individualização terapêutica com base em diferentes factores, para além do facto de estarmos perante novas classes terapêuticas, torna pertinente a elaboração deste artigo de revisão, por forma a identificar os doentes com DM2 que mais beneficiarão de terapêutica com arGLP-1.

> arGLP-1 DISPONÍVEIS E MECANISMO DE ACÇÃO

Existem neste momento cinco arGLP-1 aprovados pela EMA: albiglutido, ^[12] dulaglutido, ^[13] exenatido, ^[14] lira-

glutido, ^[15] e lixisenatido. ^[16] Os arGLP-1 apresentam homologias de 50% a 97% com o GLP-1 humano, uma hormona incretina que estimula a secreção de insulina e reduz a secreção de glucagon de forma dependente da concentração de glicose. Embora com características diferentes – Quadro I – todos estes fármacos são de administração sub-cutânea, e estão recomendados para o tratamento da DM2 em associação dupla ou tripla com outros antidiabéticos orais ou insulina quando estes não são suficientes para atingir o equilíbrio metabólico preconizado para cada doente. ^[3-5;17-23]

O GLP-1 é fisiológica e rapidamente degradado pela enzima dipeptidil peptidase 4 (DPP4), resultando numa semi-vida plasmática de cerca de 2 minutos. ^[24-26] Por forma a tornar os GLP-1 resistentes a esta degradação e aumentar o seu tempo de semi-vida, várias estratégias foram utilizadas na síntese dos arGLP-1, o que resultou na divisão dos arGLP-1 em dois grandes grupos, baseados no seu perfil farmacocinético: de curta duração e de longa duração ou de acção contínua. ^[34,35] O lixisenatido é de curta duração, o que resulta em flutuações consideráveis nas concentrações plasmáticas ao longo do dia, com a consequente activação intermitente dos GLP-1R. ^[24;25] Quanto aos de longa duração ou de acção contínua, diferentes modificações permitem esta acção prolongada: o exenatido, na sua formulação semanal, incorpora termomoléculas em microesferas injectáveis ^[24-26]; o albiglutido representa uma fusão do GLP-1 modificado à albumina, e o dulaglutido a fragmentos Fc da imunoglobulina G, ambas volumosas moléculas de transporte, permitindo formulação semanal. ^[24;25] O liraglutido utiliza uma estratégia diferente: uma ligação a uma cadeia lateral de ácidos gordos permite a ligação reversível à albumina, resultando numa exposição contínua dos receptores de GLP-1 à molécula, em formulação diária. ^[24-26] Quanto maior a semi-vida do arGLP-1, maior o intervalo de administração e menores as flutuações dos níveis plasmáticos destes péptidos, resultando na activação contínua dos receptores de GLP-1. ^[25]

Para além destas diferenças farmacocinéticas, os arGLP-1 apresentam outras duas diferenças significativas entre eles: estruturais e de dimensão. Em termos estruturais, o liraglutido, ^[15] albiglutido ^[12] e dulaglutido ^[13] apresentam elevada homologia com o GLP-1 humano, enquanto que o exenatido ^[14] e lixisenatido ^[16] são análogos da exendina-4, uma substância existente na saliva do lagarto monstro de gila (*Heloderma suspectum*), possuindo uma homologia de cerca de 50% com o GLP-1 humano. Estas diferenças na homologia reflectem-se numa maior formação de anticorpos no caso dos análogos da exendina-4, ^[25;27] não se conhecendo exactamente o impacto

Quadro I - Características dos arGLP-1 disponíveis e aprovados pela EMA.

Princípio activo	Estrutura química	Posologia	t _{max}	Biod (%)	Farmacocinética			Farmacodinâmica	
					Dist.	Biot.	Elim	Admin	Red. Glic.
Albiglutido RCM ^[12]	C ₃₂₃₂ H ₅₀₃₂ N ₈₆₄ O ₉₇₉ S ₄₁	30-50 mg/sem	3-5d	NR	11L	Pequenos péptidos e aminoácidos	Renal; t _{1/2} ~5d	Semanal	Jejum e pós-prandial
Dulaglutido RCM ^[13]	C ₂₆₄₆ H ₄₀₄₄ N ₇₀₄ O ₈₃₆ S ₁₈	Monoterapia: 0,75 mg/sem Em associação: 1,5mg/sem	2d	47-65	17,4- 19,2L	Aminoácidos	Renal; t _{1/2} ~4,5-4,7d	Semanal	Jejum e pós-prandial
Exenatido RCM ^[14]	C ₁₈₄ H ₂₈₂ N ₅₀ O ₆₀ S	2 mg/sem	NR	NR	28L	Degradação proteolítica	Renal; 9L/h	Semanal	Jejum e pós-prandial
Liraglutido RCM ^[15]	C ₁₇₂ H ₂₆₅ N ₄₃ O ₅₁	0,6-1,8 mg/d	8-12h	55	11-17L	Degradação proteolítica	Sem órgão preferencial; t _{1/2} ~13h	Diária	Jejum e pós-prandial
Lixisenatido RCM ^[16]	C ₂₁₅ H ₃₄₇ N ₆₁ O ₆₅ S	10-20 µg/d1	1-3,5h	55	100L	Pequenos péptidos e aminoácidos	Renal; t _{1/2} ~3h	Diária	Jejum e pós-prandial

Legenda: t_{max} = tempo para concentração plasmática máxima; Biod = Biodisponibilidade; Dist. = Distribuição; Biot = Biotransformação; Elim = Eliminação; Admin = Administração; Red. Glic. = Redução de glicemia; sem = semana(s); d = dia(s); h = horas; NR = Não reportado.

destes anticorpos. Quanto às diferenças de dimensão, estas podem influenciar a passagem da barreira hematoencefálica e o acesso aos centros hipotalâmicos que regulam o apetite, [28] o que se torna mais difícil para moléculas maiores como o albiglutido e o dulaglutido.

Devido às várias modificações introduzidas, que condicionam diferenças na farmacocinética, estrutura e dimensão, existem também diferenças na eficácia e tolerabilidade dos arGLP-1. [25]

Os receptores de GLP-1 existem em vários tecidos, nomeadamente pâncreas, pulmões, coração, vasos sanguíneos, tracto gastrointestinal, rins, mama e Sistema Nervoso Central (SNC). [25;29] O mecanismo de acção dos arGLP-1 é semelhante ao do GLP-1 endógeno, e os seus efeitos glicémicos estão bem estudados.

Nas células β-pancreáticas, e face a um aumento nas concentrações de glicose, os arGLP-1 estimulam a secreção de insulina, enquanto que simultaneamente, e por ligação aos receptores de GLP-1 nas células α-pancreáticas, inibem a secreção de glucagon, [25;29] promovendo assim a homeostase no controlo glicémico.

Os mecanismos pelos quais os arGLP-1 exercem os seus efeitos extra-pancreáticos são pouco claros. [24-26;29] Os efeitos na redução do peso podem ser mediados pela sua acção ao nível gastrointestinal, [25;29] por atraso no esvaziamento gástrico, [25] ou a nível do SNC, ao promoverem a saciedade, [25;29] parecendo este último ser mais importante [29] para os arGLP-1 de longa duração de acção.

Estão descritos efeitos cardiovasculares, tais como redução da pressão arterial sistólica, [25;29] efeitos protectores no miocárdio, [24;25] protecção contra a hipertensão, [24] efeitos anti-ateroscleróticos, [24;29] e benefícios no perfil lipídico, [24] que embora tenha sido sugerido estarem parcialmente associados à diminuição de peso, o verdadeiro mecanismo não é completamente conhecido. [24;26;29]

A selecção do arGLP-1 mais adequado para cada doente deverá ter em consideração as suas diferenças de farmacocinética, estrutura, dimensão, e mecanismo de acção, que parecem estar associadas à eficácia e tolerabilidade.

> EFICÁCIA NO CONTROLO GLICÉMICO

De um modo geral, todos os arGLP-1 são mais eficazes do que outros antidiabéticos no controlo glicémico, tanto em monoterapia como em associação com um ou mais antidiabéticos orais ou insulina, sendo superiores nomeadamente às biguanidas, tiazolidinedionas (TZD), sulfonilureias, iDPP4, insulina, e associações TZD/sulfonilureias ou biguanidas/sulfonilureias. [27;30-68]

Existem ensaios clínicos que comparam directamente entre si os arGLP-1 e demonstram que o albiglutido [27] e exenatido [69] são inferiores ao liraglutido na redução da HbA1C, enquanto que o dulaglutido mostrou não-inferioridade. [31]

O lixisenatido, devido à sua duração de acção, tem maior efeito na redução da glicose pós-prandial, mas menor eficácia na redução da glicemia de jejum e na redução da HbA1C. [70-72]

O estudo ELEGANT [73;74] mostrou que a introdução de liraglutido em doentes sob insulino-terapia optimizou o controlo glicémico, permitindo redução nas doses de insulina, e outros ensaios clínicos confirmaram os resultados do ELEGANT, no que diz respeito ao controlo glicémico [75] e à redução de doses de insulina. [75-77] Estudos *post-hoc* e meta-análises confirmaram a eficácia do liraglutido em diferentes populações. [19;78-83]

A eficácia dos arGLP-1 disponíveis e aprovados pela EMA no controlo glicémico é sumariada no Quadro II.

Os arGLP-1 são mais eficazes no controlo glicémico do que outras classes de antidiabéticos.

> EFICÁCIA NA REDUÇÃO DO PESO

De um modo geral, todos os arGLP-1 são eficazes na redução de peso, sendo superiores às outras classes terapêuticas tanto em monoterapia como em associação com um ou mais antidiabéticos orais ou insulina. [27;30-65;84;85] A insulina, sulfonilureias e TZD aumentam o peso, [4] os iDPP4 são neutros [4;67;68] e os iSGLT-2 também reduzem o peso. [4] A metformina é descrita como tendo um efeito neutro ou benéfico na redução ponderal.

Comparações directas entre arGLP-1 mostraram que o liraglutido é superior ao albiglutido, [27] dulaglutido [31] e exenatido [69] e semelhante ao lixisenatido [70;72] na redução de peso. Vários estudos *post-hoc* e meta-análises

com o liraglutido confirmaram esta eficácia na redução de peso. [19;78-83;86]

Esta perda ponderal, apresentada por todos os arGLP-1, é particularmente importante se considerarmos que os efeitos metabólicos deletérios secundários ao ganho ponderal associado à insulino-terapia, estimado entre 2-6 kg no primeiro ano ou 2-3 kg por cada 1% de redução na HbA_{1c}, [74] podem sobrepor-se aos próprios benefícios metabólicos pretendidos.

O efeito dos arGLP-1 disponíveis e aprovados pela EMA no controlo de peso é sumariado no Quadro II.

Os arGLP-1 são mais eficazes na redução do peso do que outras classes de antidiabéticos.

> RESULTADOS CARDIOVASCULARES

De acordo com as indicações da FDA e EMA, vários estudos foram desenvolvidos no sentido de criar evidência científica sobre a segurança e impacto dos antidiabéticos nos resultados cardiovasculares (CV), em particular nos doentes diabéticos com elevado risco cardiovascular. Esta necessidade surgiu na sequência da meta-análise publicada em 2007, implicando a rosiglitazona no aumento da mortalidade associada a eventos coronários agudos. [87] A partir de 2008, no caso da FDA, e de 2012, no caso da EMA, todos os novos fármacos para tratamento da DM2 teriam que demonstrar segurança CV. Os ensaios clínicos ELIXA, [88] LEADER, [89] EMPA-REG OUTCOME, [90;91] SAVOR-TIMI 53, [92;93] EXAMINE, [94] TECOS [95;96] e ORIGIN, [114;115] estudaram os efeitos cardiovasculares de dois arGLP-1 (o lixisenatido e o liraglutido), um

Quadro II - Eficácia dos arGLP-1 disponíveis e aprovados pela EMA no controlo glicémico e controlo de peso.

Princípio activo	Glicemia em jejum (mg/dL)	Glicemia pós-prandial (mg/dL)	HbA1C (%)	Peso (Kg)
Longa duração de acção contínua (semanal)				
Albiglutido (todas as doses) ^[12]	-43,20	NR	-0,90 a -0,60	-1,20 a +0,30
Dulaglutido (todas as doses) ^[13]	-42,84 a -18,00	-76,14 a -35,10	-1,42 a -0,55	-3,18 a -1,09
Exenatido ^[14]	--41,40 a -25,20	NR	-1,90 a -1,50	-3,70 a -2,30
Curta duração de acção contínua (diário)				
Liraglutido (todas as doses) ^[15]	-43,50 a -13,00	-49,00 a -31,00	-1,48 a -0,97	-2,79 a -1,02
Curta duração de acção intermitente (diário)				
Lixisenatido ^[16]	-21,40 a -7,60	-143,30 a -81,20	-0,92 a -0,63	-2,63 a -0,63

Legenda: HbA1C = Hemoglobina glicosilada; NR = Não Reportado; Albiglutido: isolado ou em associações que não incluíam sulfonilureia ou insulina; Dulaglutido: isolado ou em associação só com metformina ou com metformina e pioglitazona; Exenatido: isolado ou em associação com metformina; Liraglutido: isolado ou em associação com metformina ou rosiglitazona; Lixisenatido: isolado ou em associação com metformina.

iSGLT2 (a empagliflozina), três iDPP4 (a saxagliptina, a alogliptina e a sitagliptina), e da insulina glargina, respectivamente. Todos estes estudos avaliaram o efeito dos vários fármacos em comparação com placebo em doentes com DM2 e elevado risco CV, sendo analisados diferentes indicadores associados a resultados de morbilidade e/ou mortalidade CV.

No ensaio ELIXA [88] não houve diferenças na mortalidade por todas as causas, morte por causa cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, hospitalização por angina instável, hospitalização por insuficiência cardíaca ou por procedimentos de revascularização coronária entre o lixisenatido e o placebo, tendo ficado demonstrada a sua segurança cardiovascular. Estes resultados contrastam com os do ensaio LEADER, [89] em que o liraglutido demonstrou reduzir o risco cardiovascular, sendo superior na redução da mortalidade por qualquer causa e por causas cardiovasculares, e semelhante ao placebo nas taxas de ocorrência de enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, e hospitalização por insuficiência cardíaca. A análise por subgrupos mostrou que os doentes que mais beneficiam da terapêutica com liraglutido são os que têm mais de 50 anos e doença cardiovascular estabelecida, Índice de Massa Corporal (IMC) > 30 kg/m² ou taxa de filtração glomerular (TFG) < 60 mL/min/1,73m². Estas diferenças de resultados entre o ELIXA e o LEADER não têm uma explicação cabal conhecida. O lixisenatido é de acção mais curta do que o liraglutido e tem uma estrutura molecular diferente, mas é também um arGLP-1, logo, com o mesmo mecanismo de acção. Os próprios autores do estudo LEADER afirmam não haver uma explicação única óbvia para justificar estes resultados divergentes, [89] mas uma hipótese seria devido ao facto de o lixisenatido, por ter uma acção curta, com ligação intermitente aos receptores de GLP-1, não tenha impacto no processo de aterogénese. Acresce que as amostras populacionais recrutadas para estes estudos, não tendo as mesmas características – Quadro III – impedem uma comparação directa dos seus resultados.

O EMPA-REG OUTCOME [90] reportou que a empagliflozina foi superior ao placebo na mortalidade por qualquer causa e por causas cardiovasculares e hospitalizações devido a insuficiência cardíaca. Não houve diferenças na ocorrência de enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou hospitalizações devido a angina instável. A análise por subgrupos mostrou que os doentes que mais beneficiam da terapêutica com empagliflozina no que diz respeito à mortalidade por causas cardiovasculares são os que apresentam IMC < 30 kg/m². Os efeitos benéficos do estudo

EMPA-REG OUTCOME surgiram poucos meses após o início do ensaio, enquanto que os do estudo LEADER ocorreram mais tarde. Não havendo uma explicação mecanística para tal, podemos especular que, dado o tempo para o benefício, é mais provável que, no caso da empagliflozina, as alterações hemodinâmicas e metabólicas sejam o mecanismo subjacente e não haja a intervenção de efeitos anti-aterogénicos, enquanto que no caso do liraglutido poderá ser precisamente a modificação da progressão da doença vascular aterosclerótica a responsável pelos resultados. [89]

O iDPP4 saxagliptina associou-se a um aumento do risco de hospitalização por insuficiência cardíaca, [92;93] sendo neutra no risco de mortalidade cardiovascular e de eventos cardiovasculares isquémicos. [92] A alogliptina foi neutra no risco de insuficiência cardíaca, [94] e a sitagliptina também foi neutra no risco de eventos cardiovasculares *major*, [96] e hospitalizações por insuficiência cardíaca. [95;96] A insulina glargina é também neutra no que diz respeito a eventos cardiovasculares *major*. [97] Dados os resultados acima, parece claro que tanto o liraglutido como a empagliflozina reduzem o risco cardiovascular em doentes com DM2 e risco CV elevado.

Entre os arGLP-1, o liraglutido é o único que tem evidência científica de reduzir o risco cardiovascular em doentes com DM2 e risco CV elevado.

> EFEITOS PLEIOTRÓPICOS

Os arGLP-1 com estudos disponíveis relativamente aos seus efeitos pleiotrópicos mostram reduções da Pressão Arterial Sistólica (PAS), [31;45;52;69;77;85;88;89] com menor necessidade de terapêuticas diuréticas adicionais. [89] Os iSGLT2 associam-se, geralmente, a pequenas reduções de PAS e Pressão Arterial Diastólica, também com menor necessidade de terapêuticas anti-hipertensoras. [90] Quanto ao perfil lipídico, os arGLP-1 no geral reduzem o colesterol total, [45;77] colesterol-LDL [77;85] e triglicéridos, [77] enquanto que os iSGLT2 mostraram um pequeno aumento de colesterol-LDL e colesterol-HDL. [90] O efeito dos arGLP-1 disponíveis e aprovados pela EMA na pressão arterial e perfil lipídico é sumariado no Quadro IV.

Os arGLP-1 apresentam efeitos pleiotrópicos desejáveis, nomeadamente diminuição da pressão arterial e melhoria do perfil lipídico.

Quadro III - Comparação das características dos estudos ELIXA e LEADER.

Características do Ensaio	ELIXA ^[88]	LEADER ^[89]
Fármaco	Lixisenatido)	Liraglutido
Comparador	Placebo	Placebo
Nº de doentes	6068	9340
Duração em anos	2,1	3,8
Ponto-final primário	ECV <i>major</i> 3 pontos-finais	ECV <i>major</i> 3 pontos-finais
Ponto-final secundário	ECV <i>major</i> 3 pontos finais+ HIC ou revascularização	ECV <i>major</i> 3 pontos finais + revascularização coronária ou HAI ou HIC
Características dos doentes		
Idade, anos (média±DP)	60,3±9,6	64,3±7,2
Duração da Diabetes (anos)	9,3±8,2	12,8±8,1
HbA1C basal (%)	7,6±1,3	8,7±1,5
IMC basal (kg/m ²)	30,2±5,7	32,5±6,3
Utilizadores da insulina, %	39,1	44,5
% com DCV	100,0	81,3
% com TFGe <60 mL(min/1,73m ²)	23,2	23,1
Taxa anual de eventos no braço placebo, %	6,3	3,9
HR Resultados CV do ponto final primário (IC 95%)	1,02 (0,89-1,17)	0,87 (0,78-0,97)*
HR Ponto final secundário (IC 95%)	0,97 (0,85-1,10)	0,88 (0,81-0,96)*
HR HIC (IC 95%)	0,96 (0,75-1,23)	0,87 (0,73-1,05)
HR morte CV (IC 95%)	0,98 (0,78-1,22)	0,68 (0,66-0,93)*
HR qualquer morte (IC 95%)	0,94 (0,78-1,13)	0,85 (0,66-0,93)*
NNT do ponto final primário (3 anos)	N/A	66
NNT morte (3 anos)	N/A	98
Eficácia % variação de HbA _{1c}	-0,4	-0,4
Variação do peso, kg	-0,6	-2,3
Pontos-finais renais	Menor aumento de microalbuminuria	Menor taxa de eventos de nefropatia

Legenda: ECV – Eventos cardiovasculares; HAI – Hospitalização por Angina Instável; HIC – Hospitalização por Insuficiência Cardíaca; DP – Desvio padrão; HbA1C – Hemoglobina glicosilada; IMC – Índice de massa corporal; DCV – Doença Cardiovascular; TFGe – Taxa de filtração glomerular estimada; HR – Hazard Ratio; CV – Cardiovascular; IC 95% – Intervalo de Confiança a 95%; NNT – Número Necessário Tratar; N/A – Não aplicável

*p<0.05

> SEGURANÇA E TOLERABILIDADE

Os efeitos adversos dos arGLP-1 são bem conhecidos, nomeadamente os gastrointestinais, sendo os mais frequentes a diarreia, náuseas e vômitos. ^[98] No geral, estes efeitos são ligeiros ou moderados e de carácter transitório. A sua frequência varia consoante o arGLP-1 e tam-

bém com o ensaio clínico em causa, e depende da terapêutica concomitante. ^[27;30-40;42-65;69-74;77;84;85] Os estudos de vida real, como o EVIDENCE ^[86] e outros, ^[99;100] que utilizaram todas as doses aprovadas de liraglutido, reportaram frequências de efeitos gastrointestinais muito mais baixas do que os RCTs, e o mais recente estudo LEADER ^[89] reporta frequências ainda mais baixas, entre

Quadro IV - Efeito dos arGLP-1 disponíveis e aprovados pela EMA na pressão arterial e perfil lipídico.

Princípio activo	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Col. Total (mg/dL)	Col. LDL (mg/dL)	Col. HDL (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)
Longa duração de acção contínua (semanal)						
Albiglutido ^[12,27,37,38]	-1,00 a -1,40	-0,70 a -0,80	-0,07 a -2,10	-0,03 a -1,80	+0,04 a +2,10	-0,20 a -17,30
Dulaglutido ^[13,30-35]	-3,36 a -0,10	-0,44 a +0,40	0,00 a +0,02	-1,95 a 0,00	0,00 a +2,44	+0,05 a +2,96
Exenatido ^[14,42,45,47,48,69]	-6,20 a -1,30	-1,00 a -2,80	-9,60 a -0,06	-3,90 a -0,05	-0,70 a +0,02	-0,07
Curta duração de acção contínua (diário)						
Liraglutido ^[15,27,49-53,72,74,77,85]	-6,70 a -2,10	-2,62 a 0,00	-7,73 a -3,48	-8,89 a -7,73	-1,55 a 0,00	-28,34 a -26,57
Curta duração de acção intermitente (diário)						
Lixisenatido ^[16,70-72]	-3,50 a +0,40	-2,69 a +0,80	NR	NR	NR	NR

Legenda: PAS = Pressão Arterial Sistólica; PAD = Pressão Arterial Diastólica; Col. Total = Colesterol Total; Col. LDL = Colesterol LDL; Col. HDL = Colesterol HDL; NR = Não Reportado; Albiglutido: estudos entre 26 e 104 semanas, isolado ou em associação com um ou mais antidiabéticos orais ou insulina; Dulaglutido: estudos entre 26 e 104 semanas, isolado ou em associação com um ou mais antidiabéticos orais ou insulina; Exenatido: estudos entre 24 e 30 semanas, isolado ou em associação com um ou mais antidiabéticos orais; Liraglutido: estudos entre 26 e 104 semanas, isolado ou em associação com um ou mais antidiabéticos orais ou insulina; Lixisenatido: estudos entre 24 e 26 semanas, em associação com um ou mais antidiabéticos orais e/ou insulina.

0,6% e 1,6%.^[89] Os efeitos gastrointestinais do liraglutido são dose-dependentes,^[98;101] o que pode justificar estes efeitos díspares.

Quanto à incidência de hipoglicemias, e dado o seu mecanismo de acção dependente da concentração de glicose, os arGLP-1 são fármacos não hipoglicemiantes, com taxas de hipoglicemia muito baixas em RCTs, e devidas à associação com fármacos hipoglicemiantes, como a insulina ou sulfonilureias.^[27;30-65;69-72;84;85] Estudos de vida real reportaram taxas máximas de hipoglicemias *minor* de 4,4%.^[86;102;103]

As descontinuações por intolerabilidade aos arGLP-1 são baixas, na ordem dos 3% num período de pelo menos 2 anos, variando consoante o princípio activo, medicação concomitante e características dos doentes.^[27;30-64;69-74;84;85;88;89]

A segurança dos arGLP-1 disponíveis e aprovados pela EMA é sumariada no Quadro V.

Os arGLP-1 têm um bom perfil de segurança, nomeadamente no que diz respeito ao risco de hipoglicemia.

> CUSTO-EFECTIVIDADE

Um estudo de custo-efectividade realizado em Portugal, e que comparou o liraglutido com a insulina glargina e sitagliptina concluiu que o liraglutido tem uma boa relação entre custo, anos de vida ganhos e QALY, sendo a utilização de liraglutido 1,2mg/dia custo-efectiva no tratamento da DM2 em Portugal, situando-se conside-

ravelmente abaixo do limiar de custo-efectividade de 30.000€/QALY, utilizado noutros países da União Europeia.^[104] Não são conhecidos outros estudos de custo-efectividade sobre fármacos da classe arGLP-1 realizados para a realidade portuguesa.

> UTILIZAÇÃO NA PRÁTICA CLÍNICA E PROPOSTA DE CONTROLO DE REEMBOLSO

Estudos de vida real com o liraglutido^[86; 99; 100; 102; 103; 105-112] mostraram que a eficácia deste no controlo glicémico se traduz na prática clínica diária, mesmo considerando variações nas características demográficas basais em relação aos doentes incluídos nos estudos do programa LEAD. Vários estudos de vida real com o liraglutido confirmaram também a sua eficácia na redução de peso.^[99;100;102;106;107;109-111]

De acordo com a evidência clínica, o contexto económico, os recursos disponíveis em saúde, e as análises de custo-efectividade, apresentam-se no Quadro VI as características dos doentes que mais poderão beneficiar da terapêutica com arGLP-1. Como em todas as terapêuticas, para que os arGLP-1 possam apresentar os seus efeitos benéficos máximos, é fundamental uma boa adesão à terapêutica e manutenção da mesma. É essencial a educação e informação do doente sobre esta adesão e manutenção, e as suas consequências, que o médico pode ajudar ao gerir de forma adequada e atempada, nomeadamente no que diz respeito aos conhecidos efeitos secundários, com um acompanhamento personalizado do doente. Em doentes não respondedores aos arGLP-1, considera-se que a terapêutica

Quadro V - Segurança dos arGLP-1 disponíveis e aprovados pela EMA.

Princípio activo	Efeitos adversos mais frequentes (%)			Total AEs GI (%)	Hipoglicemias <i>minor</i> (%)
	Diarreia	Náuseas	Vómitos		
Longa duração de acção contínua (semanal)					
Albiglutido (todas as doses) ^[12]	13,0	12,0	5,0	38,0	1,0–4,0
Dulaglutido (todas as doses) ^[13]	10,7–13,7	12,9–21,2	6,9–11,5	30,5–46,4	5,9–10,9
Exenatido ^[14]	≥10,0	20,0	1,0–10,0	31,0–40,0	3,0
Curta duração de acção contínua (diário)					
Liraglutido (todas as doses) ^[15]	12,6	20,7	1,0–10,0	34,3–43,3	2,5
Curta duração de acção intermitente (diário)					
Lixisenatido ^[16]	≥10,0	26,1	10,5	46,6	7,0

Legenda: Total AEs GI = Total Efeitos Adversos Gastrointestinais; Hipoglicemias *minor* = Percentagem máxima reportada de hipoglicemias *minor*; Albiglutido: isolado ou em associações que não incluíam sulfonilureia ou insulina; Dulaglutido: isolado ou em associação só com metformina ou com metformina e pioglitazona; Exenatido: isolado ou em associação com metformina; Liraglutido: isolado ou em associação com metformina ou rosiglitazona; Lixisenatido: isolado ou em associação com metformina.

deverá ser imediatamente interrompida e substituída por uma alternativa terapêutica eficaz.

No mesmo sentido, e tendo em conta a preocupação com a sustentabilidade do SNS, é importante considerar a utilização de um sistema de controlo de reembolso destes fármacos. Um exemplo a considerar poderia ser um sistema semelhante ao Sistema Visado, utilizado em Espanha. Neste país, os arGLP-1 estão indicados para doentes com DM2 não adequadamente controlados com metformina e IMC > 30 kg/m². De acordo com este sistema, as prescrições são analisadas por peritos, que validam a comparticipação em cada prescrição. Para além desta validação, existe também um sistema de auditoria, por amostragem, por forma a verificar se os critérios de comparticipação estão a ser cumpridos.

A implementação em Portugal de um sistema de controlo de reembolso semelhante ao Visado, utilizado em Espanha, poderia ser útil.

> PERSPECTIVAS FUTURAS

Devido à evidência clínica que têm vindo a demonstrar, os arGLP-1 continuarão, futuramente, a fazer parte do tratamento da DM2. Em investigação encontram-se formulações que permitam uma maior comodidade para o doente, quer por terem uma semi-vida mais longa, quer por terem uma forma de administração mais cómoda, como é o caso das formulações orais. O futuro também passa pelo desenvolvimento de associações de arGLP-1 com outros fármacos antidiabéticos, como por exemplo a associação fixa com insulina que já está disponível em alguns países. <

Quadro VI - Características dos doentes com DM2 que mais poderão beneficiar da terapêutica com os arGLP-1.

Características dos doentes com DM2	Terapêutica
IMC > 30 kg/m ²	
Diferença entre a HbA _{1c} inicial e a HbA _{1c} alvo < 1,5%	arGLP-1
Diferença entre a HbA _{1c} inicial e a HbA _{1c} alvo > 1,5%	arGLP-1+AD
Independentemente do IMC	Demonstrado para
Com doença cardiovascular estabelecida	Liraglutido ^[89]
Com TFG < 60 mL/min/1,73m ²	Liraglutido ^[89]

Legenda: DM2 = Diabetes *Mellitus* tipo 2; IMC = Índice de Massa Corporal; HbA_{1c} = Hemoglobina glicada; arGLP-1 = Agonistas do Receptor do *Glucagon Like Peptide 1*; AD = Antidiabético oral ou insulina; TFG = Taxa de filtração glomerular.

BIBLIOGRAFIA

- World Health Organization. Global Report on Diabetes. 2016.
- Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes (2015) Diabetes: Factos e Números. O ano de 2014. Portugal.
- 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; 35:1364-79.
- Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA et al. AACE/ACE comprehensive diabetes management algorithm 2015. *Endocr Pract*. 2015; 21:438-47.
- Duarte R, Melo M, Silva Nunes J, pelo Grupo de Trabalho para as Recomendações Nacionais da SPD sobre a Terapêutica da Diabetes Tipo 2. Recomendações Nacionais da SPD para o

- Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2 – Proposta de Actualização (adaptação do recente “Update” 2015 da Declaração de Posição Conjunta ADA/EASD). *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2015; 10:40-8.
6. Direção Geral de Saúde. Norma da Direção Geral de Saúde – Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes Mellitus Tipo 2 no Adulto. 2015.
 7. RCM linagliptina. Aprovado pela EMA. 2009.
 8. RCM alogliptina. Aprovado pela EMA. 2009.
 9. RCM vildagliptina. Aprovado pela EMA. 2009.
 10. RCM sitagliptina. Aprovado pela EMA. 2009.
 11. RCM dapagliflozina. Aprovado pela EMA. 2009.
 12. RCM albiglutido. Aprovado pela EMA. 2014.
 13. RCM dulaglutido. Aprovado pela EMA. 2014.
 14. RCM exenatido. Aprovado pela EMA. 2009.
 15. RCM liraglutido. Aprovado pela EMA. 2009.
 16. RCM lixisenatido. Aprovado pela EMA. 2013.
 17. Arrieta F, Iglesias P, Pedro-Botet J, Tebar FJ, Ortega E, Nubiola A et al. [Diabetes mellitus and cardiovascular risk: Working group recommendations of Diabetes and Cardiovascular Disease of the Spanish Society of Diabetes (SED, 2015)]. *Aten Primaria*. 2016; 48: 325-36.
 18. Ke W, Liu L, Liu J, Chen A, Deng W, Zhang P et al. Effects of Liraglutide Combined with Short-Term Continuous Subcutaneous Insulin Infusion on Glycemic Control and Beta Cell Function in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus: A Pilot Study. *J Diabetes Res*. 2016; 2016: 6839735.
 19. Kesavadev J, Shankar A, Gopalakrishnan G, Jothydev S. Efficacy and safety of liraglutide therapy in 195 Indian patients with type 2 diabetes in real world setting. *Diabetes Metab Syndr*. 2015; 9: 30-3.
 20. Lind M, Hirsch IB, Tuomilehto J, Dahlqvist S, Ahren B, Torffvit O et al. Liraglutide in people treated for type 2 diabetes with multiple daily insulin injections: randomised clinical trial (MDI Liraglutide trial). *BMJ*. 2015; 351: h5364.
 21. Lipowsky C, Sze L, Krull I, Brandle M. Liraglutide as add-on therapy to insulin in type 2 diabetes mellitus: a retrospective, observational study from a daily clinical practice setting in Switzerland. *Diabetes Ther*. 2015; 6: 41-7.
 22. Mezquita-Raya P, Reyes-Garcia R, Moreno-Perez O, Escalada-San Martin J, Angel Rubio Herrera M, Lopez de la Torre Casares M. Clinical Effects of Liraglutide in a Real-World Setting in Spain: eDiabetes-Monitor SEEN Diabetes Mellitus Working Group Study. *Diabetes Ther*. 2015; 6: 173-85.
 23. Minze MG, Chastain LM. Combination therapies in the management of type 2 diabetes: the use of insulin degludec/liraglutide. *Ther Clin Risk Manag*. 2016; 12: 471-8.
 24. Gupta V. Glucagon-like peptide-1 analogues: An overview. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013; 17: 413-21.
 25. Lund A, Knop FK, Vilsboll T. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: differences and similarities. *Eur J Intern Med*. 2014; 25: 407-14.
 26. Montanya E. A comparison of currently available GLP-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2012; 13: 1451-67.
 27. Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, Feinglos MN, Ovalle F, Harman-Boehm I et al. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2: 289-97.
 28. Baggio LL, Huang Q, Brown TJ, Drucker DJ. A recombinant human glucagon-like peptide (GLP)-1-albumin protein (albugon) mimics peptidergic activation of GLP-1 receptor-dependent pathways coupled with satiety, gastrointestinal motility, and glucose homeostasis. *Diabetes*. 2004; 53: 2492-500.
 29. Seufert J, Gallwitz B. The extra-pancreatic effects of GLP-1 receptor agonists: a focus on the cardiovascular, gastrointestinal and central nervous systems. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16: 673-88.
 30. Weinstock RS, Guerci B, Umpierrez G, Nauck MA, Skrivaneck Z, Milicevic Z. Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): a randomized, phase III study. *Diabetes Obes Metab*. 2015; 17: 849-58.
 31. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, Gonzalez JG, Atisso C, Sealls W et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014; 384: 1349-57.
 32. Blonde L, Jendle J, Gross J, Woo V, Jiang H, Fahrbach JL et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet*. 2015; 385: 2057-66.
 33. Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, Zimmermann AG, Pechtner V. Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care*. 2015; 38: 2241-9.
 34. Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, Guerci B, Skrivaneck Z, Milicevic Z. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care*. 2014; 37: 2149-58.
 35. Umpierrez G, Tofe Povedano S, Perez Manghi F, Shurzinske L, Pechtner V. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care*. 2014; 37: 2168-76.
 36. Reaney M, Yu M, Lakshmanan M, Pechtner V, van Brunt K. Treatment satisfaction in people with type 2 diabetes mellitus treated with once-weekly dulaglutide: data from the AWARD-1 and AWARD-3 clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2015; 17: 896-903.

37. Weissman PN, Carr MC, Ye J, Cirkel DT, Stewart M, Perry C et al. HARMONY 4: randomised clinical trial comparing once-weekly albiglutide and insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin with or without sulfonylurea. *Diabetologia*. 2014; 57: 2475-84.
38. Ahren B, Johnson SL, Stewart M, Cirkel DT, Yang F, Perry C et al. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. *Diabetes Care*. 2014; 37: 2141-8.
39. Reusch J, Stewart MW, Perkins CM, Cirkel DT, Ye J, Perry CR et al. Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonist albiglutide (HARMONY 1 trial): 52-week primary endpoint results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes mellitus not controlled on pioglitazone, with or without metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16: 1257-64.
40. Home PD, Shamanna P, Stewart M, Yang F, Miller M, Perry C et al. Efficacy and tolerability of albiglutide versus placebo or pioglitazone over 1 year in people with type 2 diabetes currently taking metformin and glimepiride: HARMONY 5. *Diabetes Obes Metab*. 2015; 17: 179-87.
41. Araki E, Inagaki N, Tanizawa Y, Oura T, Takeuchi M, Imaoka T. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide in combination with sulphonylurea and/or biguanide compared with once-daily insulin glargine in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, open-label, phase III, non-inferiority study. *Diabetes Obes Metab*. 2015; 17: 994-1002.
42. Buse JB, Drucker DJ, Taylor KL, Kim T, Walsh B, Hu H et al. DURATION-1: exenatide once weekly produces sustained glycemic control and weight loss over 52 weeks. *Diabetes Care*. 2010; 33: 1255-61.
43. Wysham CH, MacConell LA, Maggs DG, Zhou M, Griffin PS, Trautmann ME. Five-year efficacy and safety data of exenatide once weekly: long-term results from the DURATION-1 randomized clinical trial. *Mayo Clin Proc*. 2015; 90: 356-65.
44. Bergenstal RM, Wysham C, Macconell L, Malloy J, Walsh B, Yan P et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. *Lancet*. 2010; 376: 431-9.
45. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, Northrup J, Cao D, Taylor K et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2010; 375: 2234-43.
46. Diamant M, Van Gaal L, Guerci B, Stranks S, Han J, Malloy J et al. Exenatide once weekly versus insulin glargine for type 2 diabetes (DURATION-3): 3-year results of an open-label randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2: 464-73.
47. Grimm M, Han J, Weaver C, Griffin P, Schulteis CT, Dong H et al. Efficacy, safety, and tolerability of exenatide once weekly in patients with type 2 diabetes mellitus: an integrated analysis of the DURATION trials. *Postgrad Med*. 2013; 125: 47-57.
48. Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, Kumar A, Gonzalez JG, Chan M et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes (DURATION-4): a 26-week double-blind study. *Diabetes Care*. 2012; 35: 252-8.
49. Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet*. 2009; 373: 473-81.
50. Marre M, Shaw J, Brandle M, Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 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.
51. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH et al. 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.
52. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009; 52: 2046-55.
53. Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P 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.
54. Garcia-Hernandez P, Arechavaleta-Granell Mdel R, Yamamoto J, Falahati A, Gonzalez-Galvez G. [Liraglutide and glimepiride on glycaemic control in type 2 diabetes in the Mexican cohort (LEAD 3)]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2010; 48: 543-8.
55. Zang L, Liu Y, Geng J, Luo Y, Bian F, Lv X et al. Efficacy and safety of liraglutide versus sitagliptin, both in combination with metformin, in Chinese patients with type 2 diabetes: a 26-week, open-label, randomised, active comparator clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2016.
56. Yu Pan C, Han P, Liu X, Yan S, Feng P, Zhou Z et al. Lixisenatide treatment improves glycaemic control in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin with or without sulfonylurea: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week trial (GetGoal-M-Asia). *Diabetes Metab Res Rev*. 2014; 30: 726-35.
57. Seino Y, Min KW, Niemoeller E, Takami A. Randomized, double-

- blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia). *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14: 910-7.
58. Rosenstock J, Hanefeld M, Shamanna P, Min KW, Boka G, Miossec P et al. Beneficial effects of once-daily lixisenatide on overall and postprandial glycemic levels without significant excess of hypoglycemia in type 2 diabetes inadequately controlled on a sulfonylurea with or without metformin (GetGoal-S). *J Diabetes Complications.* 2014; 28: 386-92.
 59. Riddle MC, Forst T, Aronson R, Sauque-Reyna L, Souhami E, Silvestre L et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine: a 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo 1). *Diabetes Care.* 2013; 36: 2497-503.
 60. Riddle MC, Aronson R, Home P, Marre M, Niemoeller E, Miossec P et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin: a 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). *Diabetes Care.* 2013; 36: 2489-96.
 61. Pinget M, Goldenberg R, Niemoeller E, Muehlen-Bartmer I, Guo H, Aronson R. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus placebo in type 2 diabetes insufficiently controlled on pioglitazone (GetGoal-P). *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15: 1000-7.
 62. Fonseca VA, Alvarado-Ruiz R, Raccach D, Boka G, Miossec P, Gerich JE. Efficacy and safety of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes (GetGoal-Mono). *Diabetes Care.* 2012; 35: 1225-31.
 63. Bolli GB, Munteanu M, Dotsenko S, Niemoeller E, Boka G, Wu Y et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily vs. placebo in people with Type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin (GetGoal-F1). *Diabet Med.* 2014; 31: 176-84.
 64. Ahren B, Leguizamo Dimas A, Miossec P, Saubadu S, Aronson R. Efficacy and safety of lixisenatide once-daily morning or evening injections in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin (GetGoal-M). *Diabetes Care.* 2013; 36: 2543-50.
 65. Seino Y, Takami A, Boka G, Niemoeller E, Raccach D. Pharmacodynamics of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist lixisenatide in Japanese and Caucasian patients with type 2 diabetes mellitus poorly controlled on sulphonylureas with/without metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2014; 16: 739-47.
 66. Kayaniyil S, Lozano-Ortega G, Bennett HA, Johnsson K, Shaunik A, Grandy S et al. A Network Meta-analysis Comparing Exenatide Once Weekly with Other GLP-1 Receptor Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther.* 2016; 7: 27-43.
 67. Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, DeYoung MB, Darsow T et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. *Clin Ther.* 2012; 34: 1247-58.
 68. Deacon CF, Mannucci E, Ahren B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes—a review and meta analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14: 762-7.
 69. Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WH, Shenouda SK, Heilmann CR et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet.* 2013; 381: 117-24.
 70. Kapitza C, Forst T, Coester HV, Poitiers F, Ruus P, Hincelin-Mery A. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15: 642-9.
 71. Meier JJ, Rosenstock J, Hincelin-Mery A, Roy-Duval C, Delfolie A, Coester HV et al. Contrasting Effects of Lixisenatide and Liraglutide on Postprandial Glycemic Control, Gastric Emptying, and Safety Parameters in Patients With Type 2 Diabetes on Optimized Insulin Glargine With or Without Metformin: A Randomized, Open-Label Trial. *Diabetes Care.* 2015; 38: 1263-73.
 72. Nauck M, Rizzo M, Johnson A, Bosch-Traberg H, Madsen J, Cariou B. Once-Daily Liraglutide Versus Lixisenatide as Add-on to Metformin in Type 2 Diabetes: A 26-Week Randomized Controlled Clinical Trial. *Diabetes Care.* 2016; 39: 1501-9.
 73. de Wit HM, Vervoort GM, Jansen HJ, de Grauw WJ, de Galan BE, Tack CJ. Liraglutide reverses pronounced insulin-associated weight gain, improves glycaemic control and decreases insulin dose in patients with type 2 diabetes: a 26 week, randomised clinical trial (ELEGANT). *Diabetologia.* 2014; 57: 1812-9.
 74. de Wit HM, Vervoort GM, Jansen HJ, de Galan BE, Tack CJ. Durable efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and pronounced insulin-associated weight gain: 52-week results from the Effect of Liraglutide on insulin-associated weight Gain in patients with Type 2 diabetes' (ELEGANT) randomized controlled trial. *J Intern Med.* 2016; 279: 283-92.
 75. Vanderheiden A, Harrison L, Warshauer J, Li X, Adams-Huet B, Lingvay I. Effect of Adding Liraglutide vs Placebo to a High-Dose Insulin Regimen in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2016.
 76. Pieber TR, Deller S, Korsatko S, Jensen L, Christiansen E, Madsen J et al. Counter-regulatory hormone responses to hypoglycaemia in people with type 1 diabetes after 4 weeks of treatment with liraglutide adjunct to insulin: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover trial. *Diabetes Obes Metab.* 2015; 17: 742-50.
 77. Ahmann A, Rodbard HW, Rosenstock J, Lahtela JT, de Loreda L, Tornøe K et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo added to basal insulin analogues (with or without metformin) in patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2015; 17: 1056-64.

78. Bashier AM, Hussain AA, Abdelgadir EI, Eltinay AT, Thadani P, Abdalla ME et al. Liraglutide effect in reducing HbA1c and weight in Arab population with type2 diabetes, a prospective observational trial. *J Diabetes Metab Disord.* 2015; 14: 48.
79. Ghuman NK, Saadah LM, Al Najjar MS, Shaheen DY, Am SI, Al Ali MM. Effectiveness of Liraglutide in Type II Diabetes Mellitus Management: Experience in Emirati Patients. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2015; 8: 67-72.
80. Ingwersen SH, Petri KC, Tandon N, Yoon KH, Chen L, Vora J et al. Liraglutide pharmacokinetics and dose-exposure response in Asian subjects with Type 2 diabetes from China, India and South Korea. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015; 108: 113-9.
81. Li D, Xu X, Zhang Y, Zhu J, Ye L, Lee KO et al. Liraglutide treatment causes upregulation of adiponectin and downregulation of resistin in Chinese type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015; 110: 224-8.
82. Davidson JA, Orsted DD, Campos C. Efficacy and safety of liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue, in Latino/Hispanic patients with type 2 diabetes: post hoc analysis of data from four phase III trials. *Diabetes Obes Metab.* 2016; 18: 725-8.
83. Shomali ME, Orsted DD, Cannon AJ. Efficacy and safety of liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 receptor agonist, in African-American/black people with Type 2 diabetes: a meta-analysis of sub-population data from seven phase III trials. *Diabet Med.* 2016.
84. Rosenstock J, Fonseca VA, Gross JL, Ratner RE, Ahren B, Chow FC et al. Advancing basal insulin replacement in type 2 diabetes inadequately controlled with insulin glargine plus oral agents: a comparison of adding albiglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, versus thrice-daily prandial insulin lispro. *Diabetes Care.* 2014; 37: 2317-25
85. D'Alessio D, Haring HU, Charbonnel B, de Pablos-Velasco P, Candelas C, Dain MP et al. Comparison of insulin glargine and liraglutide added to oral agents in patients with poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015; 17: 170-8.
86. Gautier JF, Martinez L, Penfornis A, Eschwege E, Charpentier G, Huret B et al. Effectiveness and Persistence with Liraglutide Among Patients with Type 2 Diabetes in Routine Clinical Practice--EVIDENCE: A Prospective, 2-Year Follow-Up, Observational, Post-Marketing Study. *Adv Ther.* 2015; 32: 838-53.
87. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2457-71.
88. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2015; 373: 2247-57.
89. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016.
90. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373: 2117-28.
91. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *Eur Heart J.* 2016; 37: 1526-34.
92. Udell JA, Bhatt DL, Braunwald E, Cavender MA, Mosenson O, Steg PG et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: observations from the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care.* 2015; 38: 696-705.
93. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation.* 2014; 130: 1579-88.
94. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2015; 385: 2067-76.
95. McGuire DK, Van de Werf F, Armstrong PW, Standl E, Koglin J, Green JB et al. Association Between Sitagliptin Use and Heart Failure Hospitalization and Related Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2016; 1: 126-35.
96. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373: 232-42.
97. Lonn EM, Bosch J, Diaz R, Lopez-Jaramillo P, Ramachandran A, Hancu N et al. Effect of insulin glargine and n-3FA on carotid intima-media thickness in people with dysglycemia at high risk for cardiovascular events: the glucose reduction and atherosclerosis continuing evaluation study (ORIGIN-GRACE). *Diabetes Care.* 2013; 36: 2466-74.
98. Sun F, Yu K, Yang Z, Wu S, Zhang Y, Shi L et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on major gastrointestinal disorders for type 2 diabetes mellitus: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Exp Diabetes Res.* 2012; 2012: 2306-24.
99. Mulligan CM, Harper R, Harding J, McIlwaine W, Petrukevitch A, McLaughlin DM. A retrospective audit of type 2 diabetes patients prescribed liraglutide in real-life clinical practice. *Diabetes Ther.* 2013; 4: 147-51.
100. Kaur P, Mishra SK, Mithal A, Saxena M, Makkar A, Sharma P. Clinical experience with Liraglutide in 196 patients with type 2 diabetes from a tertiary care center in India. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014; 18: 77-82.
101. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjoth TV et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015; 314: 687-99.

102. Lapolla A, Frison V, Bettio M, Dal Pos M, Rocchini P, Panebianco G et al. Correlation between baseline characteristics and clinical outcomes in a large population of diabetes patients treated with liraglutide in a real-world setting in Italy. *Clin Ther*. 2015; 37: 574-84.
103. Thayer S, Wei W, Buysman E, Brekke L, Crown W, Grabner M et al. The INITIATOR study: pilot data on real-world clinical and economic outcomes in US patients with type 2 diabetes initiating injectable therapy. *Adv Ther*. 2013; 30: 1128-40.
104. Cardoso C, Silva C, Silva Nunes J, Fonseca A. Cost-Effectiveness of Liraglutide: Comparison of Costs and Benefits Versus Insulin Glargine and Sitagliptin. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2015; 10: 78-88.
105. Lee WC, Dekoven M, Bouchard J, Massoudi M, Langer J. Improved real-world glycaemic outcomes with liraglutide versus other incretin-based therapies in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16: 819-26.
106. Nyeland ME, Ploug UJ, Richards A, Garcia Alvarez L, Demuth D, Muthantri A et al. Evaluation of the effectiveness of liraglutide and sitagliptin in type 2 diabetes: a retrospective study in UK primary care. *Int J Clin Pract*. 2015; 69: 281-91.
107. Lind M, Matsson PO, Linder R, Svenningsson I, Jorgensen L, Ploug UJ et al. Clinical Effectiveness of Liraglutide vs Sitagliptin on Glycemic Control and Body Weight in Patients with Type 2 Diabetes: A Retrospective Assessment in Sweden. *Diabetes Ther*. 2016; 7: 321-33.
108. Li Q, Chitnis A, Hammer M, Langer J. Real-world clinical and economic outcomes of liraglutide versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus in the United States. *Diabetes Ther*. 2014; 5: 579-90.
109. Heymann A, Maor Y, Goldstein I, Todorova L, Schertz-Sternberg P, Karasik A. Efficacy of liraglutide in a real-life cohort. *Diabetes Ther*. 2014; 5: 193-206.
110. Fadini GP, Simioni N, Frison V, Dal Pos M, Bettio M, Rocchini P et al. Independent glucose and weight-reducing effects of Liraglutide in a real-world population of type 2 diabetic outpatients. *Acta Diabetol*. 2013; 50: 943-9.
111. Chiefari E, Capula C, Vero A, Oliverio R, Puccio L, Liguori R et al. Add-On Treatment with Liraglutide Improves Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes on Metformin Therapy. *Diabetes Technol Ther*. 2015; 17: 468-74.
112. Ostawal A, Mocevic E, Kragh N, Xu W. Clinical Effectiveness of Liraglutide in Type 2 Diabetes Treatment in the Real-World Setting: A Systematic Literature Review. *Diabetes Ther*. 2016.

PÁGINA DA SPD
S P D P A G E

PETIÇÃO DA APDP SUSCITA UNANIMIDADE ENTRE TODOS OS PARTIDOS COM ASSENTO PARLAMENTAR

Foi a apreciação, em plenário na Assembleia da República, em 21/12/2016, a petição da Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (APDP), que solicita o reforço e o reconhecimento do seu papel como centro de referência nacional no tratamento da diabetes, através da sua integração no Serviço Nacional de Saúde (SNS). Todas as bancadas parlamentares consideraram e sublinharam a excelência do serviço prestado pela APDP, instituição parceira e complementar do SNS. O debate foi aberto pelo deputado do PS, Ascenso Simões, que após relatar a sua experiência pessoal, anunciou o projeto de resolução apresentado pelo partido, que recomenda a celebração de um acordo de âmbito nacional entre a Administração Central dos Sistemas de Saúde IP (como representante do Ministério da Saúde) e a APDP, por um período de cinco anos. "Esta iniciativa do PS será brevemente submetida a votação e, acreditamos que pela sua relevância e por todo o apoio recolhido (...) no parlamento em relação a este tema, será aprovada em plenário", alienta Luis Gardete Correia, presidente da APDP.

Relembramos que os dados apresentados pelo Relatório do Observatório Nacional da Diabetes ("Diabetes, Factos e Números – 2015") revelam uma prevalência da diabetes de 13,1%, o que corresponde a mais de 1 milhão de pessoas, das quais 43% ainda não diagnosticadas. Refere ainda que cerca de 2 milhões estão em risco de vir a ter a diabetes. "Motivos mais do que suficientes para que o combate à diabetes esteja no centro do debate político", salienta o presidente da APDP.

Atualmente, em cada 6 segundos morre uma pessoa com diabetes. Esta doença é causa maior de mortalidade, incapacidade e morbilidade, provocando a morte a mais pessoas do que o cancro da mama e da próstata, ou a SIDA, a malária e a tuberculose juntas. Link para a petição da APDP: <http://peticaopublica.com/pview.aspx?pi=PT805>

FDA APROVA PRIMEIRO PÂNCREAS ARTIFICIAL

A agência regulamentar americana "Food and Drug Administration" (FDA) já aprovou o primeiro pâncreas artificial. Entre outros sites, a notícia desta aprovação poderá ser consultada em <http://www.diabetesincontrol.com/fdaapproves-first-artificial-pancreas/>