

EFEITOS DA LIRAGLUTIDA SOBRE A GLICEMIA E A OBESIDADE: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Claudia Skrsypcsak¹
Claudriana Locatelli²

RESUMO: É consenso que após a revolução industrial, houve alterações na forma da organização social, comportamental, alimentar e fatores ambientais acarretando assim diversas fisiopatologias. De posse dessa observação, a procura por substâncias capazes de minimizar os riscos causados por doenças vindas destes eventos vêm aumentando ao longo das últimas décadas, já que a prevenção e cura de diferentes fisiopatologias como a obesidade e o diabetes são algumas das justificativas da crescente busca por medicamentos inovadores. A literatura relata que a Liraglutida é eficaz no tratamento do diabetes com estudos promissores no tratamento da obesidade. O objetivo deste trabalho foi revisar os efeitos da Liraglutida no tratamento de pacientes portadores de diabetes e obesidade descrevendo ainda a correlação entre ambas. Nesta revisão de literatura o método utilizado foi à busca de artigos científicos eletrônicos contendo as palavras chaves liraglutida, obesidade e diabetes, publicados nas bases de dados SCIELO, PUBMED, SCIENCE DIRECT, LIVROS e ANVISA. A administração de Liraglutida é uma opção segura, eficaz e bem tolerada no tratamento do diabetes e tem demonstrado potencial para o tratamento da obesidade, pois além de controlar a glicemia acarreta em redução de peso, podendo vir a ser uma nova arma no combate à obesidade.

Palavras-chaves: Liraglutida; Obesidade; Diabetes mellitus, Peptídeos semelhantes ao Glucagon.

EFFECTS OF LIRAGLUTIDE ON THE GLUCOSE AND OBESITY: A REVIEW

ABSTRACT: The consensus is that after the industrial revolution, there were changes in the form of social organization, feed, behavioral, and environmental factors causing o different pathophysiologies. Armed with this observation, the search for substances able to minimize the risks caused by diseases from these events have been increasing over the past decades, where the prevention and cure of different pathophysiologies as obesity and diabetes is one of the justifications of the growing demand for medicines innovative. The literature reports that Liraglutide is effective in the treatment of diabetes with promising

¹ Graduanda do Curso de Farmácia, Universidade do Oeste de Santa Catarina – UNOESC/ Campus Videira – SC, Brasil.

² Doutora em Farmácia pela Universidade Federal de Santa Catarina. E-mail: claudriana.locatelli@unoesc.edu.br.

studies in the treatment of obesity. The aim of this study was to review the effects of Liraglutide in the treatment of patients with diabetes and obesity also describing the correlation between the two. In this literature review method was used to search for electronic journal articles containing key words liraglutide, obesity and diabetes, published in databases SCIELO, PUBMED, SCIEDIRECT books and ANVISA. The administration of Liraglutide is a safe, effective and well tolerated in the treatment of diabetes and has shown potential for the treatment of obesity, as well as controlling blood glucose leads to weight reduction and could be a new weapon in the fight against obesity.

KEY WORDS: Liraglutide, Obesity, Diabetes mellitus, Glucagon-Like Peptides.

INTRODUÇÃO

A obesidade é caracterizada como uma doença crônica na qual o excesso de acúmulo de gordura com o correr dos anos passa a prejudicar não só a saúde como também a qualidade de vida (LANTHALER et al., 2010).

A obesidade pode ser considerada como um acúmulo anormal ou excessivo de gordura no organismo que pode levar a comprometimentos de saúde (FONTAINE; BAROFISKY, 2001). A obesidade de grau I envolve pessoas com IMC (Índice de Massa Corporal) entre 30 e 34 kg/m², obesidade grau II IMC de 35 a 39,9 kg/m² e obesidade grau III IMC igual ou acima de 40 kg/m² (JEFFREYS et al., 2003).

Diabetes *mellitus* é um termo que descreve uma desordem metabólica de etiologia múltipla caracterizada por defeitos na ação, secreção de insulina ou ambos, acarretando assim em hiperglicemia crônica com distúrbios no metabolismo de gorduras, carboidratos e proteínas (SILVA et al., 2011).

O Diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) gera uma destruição das células β do pâncreas através de uma ação autoimune, dessa forma o indivíduo não produz insulina, a glicose não consegue entrar na célula ocorrendo um aumento no nível de glicose no sangue (SMELTZER, BARE, 2002). Esse processo autoimune pode ser descoberto através de auto-anticorpos circulantes, dentre os quais se encontram anti-descarboxilase do ácido glutâmico, anti-insulina e anti-

ilhotas, também pode estar associado a outras doenças auto-imunes (MOREIRA et al., 2011).

O Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) tem como causa a resistência à insulina e outro fator que é a obesidade. Pelo fato do pâncreas liberar muita insulina ocorre uma deterioração das células β e essas células não produzem insulina (GUYTON; HALL, 2002).

Pesquisas demonstram que o diabetes tipo 2 atinge cerca de 171 milhões de pessoas no mundo e até 2030 pode chegar aproximadamente a 366 milhões de indivíduos acometidos por esta doença (WILD et al., 2004).

No Brasil, segundo o censo do IBGE realizado em 2010, a Sociedade Brasileira de Diabetes estima que 12.054.824 é o número de portadores de diabetes, com base em estudos regionais (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2012).

De acordo com Petribu e colaboradores (2006), a qualidade de vida das pessoas obesas fica afetada de maneira intensa quando associada à comorbidades, podendo ocasionar distúrbios psicológicos e emocionais. Considera-se que 80 a 90% dos indivíduos que possuem diabetes *mellitus* tipo 2 são obesos (SARTORELLI; FRANCO, 2003).

Em 1983 Stewart e Brook (1983) demonstraram em um estudo transversal com participantes de uma população em geral que a obesidade afeta o estado funcional, ou seja, piora a capacidade para desenvolver diversas atividades incluindo trabalhar. Neves e Menezes (2011) concluíram que nos Estados Unidos da América os custos totais com diabetes foram de US\$ 174 bilhões, sendo US\$ 58 bilhões devido à redução de produtividade.

Por se tratar de um problema de saúde pública, o Diabetes tipo 2 lança muitos desafios à saúde pública. Em sua fisiopatologia clínica essa doença tem a constituição clássica da tríade; secreção diminuída de insulina, resistência da insulina aumentada e elevada produção de glicose hepática (WAJCBURG; AMARAH, 2010).

As incretinas têm sido alvo de longas investigações, as quais chegaram ao desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento do DM2. A ação intensificada das incretinas, especialmente do GLP-1 (glucagon-like peptide-1),

serve de base para novas opções no controle metabólico da DM2 (ROCHA, CARVALHO, 2009). O hormônio GLP-1 tem grande potencial insulínico dando uma maior atenção para o tratamento do diabetes tipo 2 (KIRSTEN, PIA, LOTTE, 2007). A liraglutida é um análogo deste hormônio e consegue controlar os níveis glicêmicos (SHYANGDAN et al., 2010) e ainda diminuir o peso em pacientes diabéticos e não diabéticos (VILSBOLL et al., 2012).

A liraglutida é um fármaco que age benéficamente nas fisiopatologias do diabetes e obesidade, estas fisiopatologias que contribuem para uma menor produtividade tanto no trabalho quanto na escola, comprometendo a qualidade de vida e ainda causando interrupções na vida social e familiar. A liraglutida trata-se de um novo fármaco para o tratamento do diabetes que além de exercer o controle glicêmico possui efeito sobre a redução de peso, demonstrando potencial para ser um fármaco eficaz no tratamento da obesidade.

FONTES E MÉTODOS DA PESQUISA

A revisão foi realizada com base em bancos de dados, particularmente com acesso a artigos científicos, monografias, dissertações de mestrado e teses de doutorado da área de Ciências da Saúde na base de dados do Portal Periódicos Capes, Pubmed, Science Direct, Scielo e ANVISA, onde foram selecionados estudos publicados entre 1982 e 2013. Empregou-se uma ampla estratégia de busca utilizando como palavras-chave: “liraglutida, diabetes, glicemia, redução de peso e obesidade”. O levantamento encontrado na literatura está relatado no texto abaixo, o qual foi subdividido em subtítulos.

RELAÇÃO ENTRE OBESIDADE E DIABETES

Silveira (2002) observou em seus estudos que existe uma correlação entre Diabetes tipo 2 e obesidade. Pois conforme aumenta o nível de gordura de um indivíduo, também ocorre um aumento nos níveis glicêmicos, que dessa forma eleva o risco para desenvolver diabetes tipo 2.

Um estudo realizado na Índia projetou uma taxa de 62,4 milhões de diabéticos e 77,2 milhões de pré-diabéticos, também foi destacada a obesidade abdominal como fator de risco para pré-diabetes e DM2 (JOTHYDEV, et al., 2012).

Geralmente com o aumento de gordura corporal, tem-se um aumento na resistência a insulina, esta proveniente da dessensibilização do tecido adiposo, do fígado e muscular (FONTES, 2003).

A resistência à insulina é de início compensada pelo hiperinsulinismo, que de tal forma favorece a obesidade em pacientes com predisposição genética, então um círculo vicioso é formado (FELIG, FROHMAN, 2001).

Uma provável disfunção que ocorre no tecido adiposo perivascular pode ter sua importância em relação a doenças metabólicas, sendo esse um fator para a obesidade levar a doenças cardiovasculares e diabetes, através de um aumento da resistência à insulina, devido uma disfunção endotelial nas arteríolas (LEE et al., 2009).

Em um estudo realizado com indivíduos obesos portadores de diabetes tipo 2, foi observado a presença de níveis elevados de RBP4 (*Retinol Binding Protein 4*), uma proteína carreadora de retinol 4 (GRAHAM et al., 2006). Estudos em animais apontam que essa proteína RBP4 tem papel importante na causa da resistência à insulina (YANG et al., 2005).

LIRAGLUTIDA

As incretinas são hormônios secretados através das células endócrinas que se localizam no epitélio do intestino delgado. Dois hormônios são principais: o GLP-1 (glucagon-like peptide-1) e o GIP (glucose-dependent insulinotropic peptide). O de maior importância no DM 2 é o GLP-1 (TAMBASCIA, 2007).

Estudos realizados com uma preparação de GLP-1 e GIP acilado demonstram ações insulínótropas benéficas proporcionando longa ação hipoglicemiante. São necessárias estratégias terapêuticas que levem a uma melhor capacidade de resposta das células beta para GIP. Estas descobertas

desencadeiam possibilidades de novas formulações de peptídeos acilados que serão eficazes no tratamento para o diabetes (GAULT et al., 2011).

Em 1985, Schmidt, Siegel e Creutzfeldt (1985) isolaram o GLP-1. A partir desta descoberta foram desenvolvidos análogos entre os quais faz parte a liraglutida (LA BARRE, 1932).

A liraglutida é um análogo das incretinas, mais precisamente análogo do peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1), que integra uma nova classe de agentes antidiabéticos caracterizado por induzir a secreção de insulina durante a hiperglicemia (FUJISHIMA et al., 2012).

O GLP-1 é responsável por regular os níveis de glicose, através da estimulação na secreção e biossíntese dependente de glicose, suprimindo a secreção de glucagon. Dessa forma ocorre um atraso no esvaziamento gástrico com promoção de saciedade (SHYANGDAN, et al., 2010).

Por incorporar uma cadeia lateral usando um ácido glutâmico, a liraglutida torna-se única cineticamente, e quando comparada ao GLP-1 natural, liga-se 99% à albumina. Dessa maneira aumenta seu tempo de meia-vida, pois escapa da filtração glomerular (NEUMILLER et al., 2010).

As ações do GLP-1 de maneira indireta diminuem a glicotoxicidade e as lipotoxicidades (ação dos lipídios no desenvolvimento da resistência à insulina), tendo uma melhora na saúde das células beta. Pacientes portadores de DM 2 tem GLP-1 em níveis diminuídos, então ao administrar GLP-1 exógeno há uma melhora na glicemia (FORTI, 2006).

Durante o tratamento com liraglutida, efeitos adversos como diarreia, náuseas e vômitos foram relatados com frequência. Os eventos adversos graves relatados foram distúrbios cardíacos, infecções, neoplasias e doenças gastrintestinais (FDA, 2012).

Após observações consistentes foi constatado que a liraglutida é de grande interesse, pois diminui significativamente a pressão arterial sistólica. Alterações na pressão arterial diastólica não foram observadas nos estudos realizados (DEACON, 2009).

LIRAGLUTIDA E OBESIDADE

Em janeiro de 2010 a Liraglutida foi aprovada pelo FDA para tratamento do diabetes tipo 2. Por possuir um efeito colateral de perda de peso significativa passou a ser usada por pessoas não portadoras do diabetes tipo 2 (ANVISA, 2011).

Turton e colaboradores (1996) examinaram os efeitos de saciedade do GLP-1 sobre o Sistema Nervoso Central e concluiu que à medida que aumentava a concentração de GLP-1, diminuía a ingestão de alimentos.

O mecanismo responsável pela redução de peso da liraglutida se dá através de duas formas, seu efeito no cérebro combinados com efeitos no trato gastrointestinal. Pessoas normais tem o mesmo efeito de emagrecimento que pessoas com diabetes tipo 2 porque além de retardar o esvaziamento gástrico, o GLP1 quando ativo é capaz de inibir o apetite juntamente com o aporte energético (FLINT, et al., 1998). Em um estudo realizado por FARIA e colaboradores (2010) a liraglutida foi testada como adjuvante no tratamento da obesidade em indivíduos obesos que não possuem DM2. Este estudo teve a participação de 564 pacientes que receberam liraglutida por via subcutânea, uma vez ao dia nas doses de 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg e 3,0 mg. Concluiu-se que a perda de peso em obesos não portadores de diabetes foi razoável, tendo grande incidência de náuseas no grupo submetido ao tratamento. A liraglutida então serve de opção para obesos com DM2, sendo uma alternativa para obesos não diabéticos, principalmente para aqueles que possuem alguma contraindicação ou intolerância a outros medicamentos (FARIA et al., 2010).

A eficácia e a segurança da Liraglutida foram avaliadas em indianos com sobrepeso e obesos portadores de DM2. Destes pacientes 85,71% haviam diagnosticado diabetes a menos de 12 semanas antes da terapia com Liraglutida. Após 3 meses de tratamento com Liraglutida na dose de 1,8 mg/dia, obteve-se redução média de 5,02kg de peso, sendo que depois de 6 meses a redução sobre o peso corporal foi de 8,65kg. Essa redução pode ser de grande importância na gestão do DM2 (JOTHYDEV et al., 2012).

Geralmente os tratamentos para a obesidade não são eficazes e possuem curta duração. Os tratamentos para indivíduos com diabetes tipo 2 também tem seus problemas como ganho de peso, hipoglicemia e outros efeitos limitantes para alcançar objetivos terapêuticos. De acordo com os estudos realizados por Vilsboll e colaboradores (2012), a administração de agonistas de GLP-1R em pacientes obesos com ou sem diabetes, resulta em efeitos benéficos sobre o peso corporal, podendo ter benefícios adicionais sobre pressão arterial e colesterol total. No entanto, são necessários mais estudos sobre os efeitos do GLP-1R em pacientes obesos não diabéticos.

LIRAGLUTIDA SOBRE A GLICEMIA

A liraglutida foi aprovada pela FDA para tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2 desde 2010. Grandes estudos demonstram sua eficácia e segurança na redução da hemoglobina A1c, redução de peso e diminuição do risco de hipoglicemia quando este é usado em monoterapia (NEUMILLER et al., 2010).

Em estudo de controle glicêmico tendo como marcador deste controle a hemoglobina glicada A1c, foram testados alguns agonistas do GLP-1, dentre eles a liraglutida. Em estudos realizados em 6899 indivíduos com diabetes tipo 2, a liraglutida mostrou-se mais eficaz do que a glargine, pois reduziu a HbA1C 0,24% a mais e se comparada a exenadite reduziu 0,33% a HbA1C (SHYANGDAN, et al., 2010).

A liraglutida além de ser importante no DM2, também preserva a função das células beta. Os benefícios da liraglutida partem desde a redução da HbA1c, associado com efeitos sobre a resistência a insulina, pressão arterial sistólica como também perda de peso. Esses efeitos benéficos demonstrados por estudos poderiam ter importância significativa na prevenção de complicações diabéticas e ainda podem diminuir problemas cardiovasculares e ateroscleróticos (WAJCBERG; AMARAH, 2010).

Cummings e colaboradores (2010) realizaram um estudo e concluíram que o tratamento com liraglutida em ratos foi capaz de retardar o desenvolvimento de diabetes diminuindo o consumo de energia e o peso

corporal, com melhora na sensibilidade a insulina, perfil lipídico e manutenção da morfologia das ilhotas pancreáticas.

Estudo com pacientes portadores de diabetes tipo 1 com ou sem função residual das células beta, revelou que o tratamento com liraglutida durante quatro semanas foi capaz de reduzir a dose de insulina necessária, associado a um melhor controle glicêmico. Essa descoberta tem grande significância tanto para pacientes tratados também com liraglutida quanto para pacientes tratados somente com insulina (KIELGAST et al., 2011).

Kirsten e colaboradores (2007), demonstraram que a liraglutida foi em geral bem tolerada com profundo efeito anorexígeno resultando assim em perda de peso. Resultados estes que, associados com a redução de glicose proporcionada pela liraglutida, sugerem grande importância em ensaios clínicos em indivíduos obesos com diabetes tipo 2 e indivíduos obesos não diabéticos.

Estudos clínicos realizados até agora, apontam que realmente a liraglutida é segura e eficaz no tratamento do DM2. No Japão, dados recentes de hiperglicemia grave e cetoacidose foram relatados, quando se substituiu insulina por liraglutida em pacientes com diabetes tipo 2 insulino-dependentes. Dados indicam que a liraglutida tem maior eficácia quando o tratamento é de curta duração podendo então, ser mantida a função das células beta. São desconhecidas características clínicas de pacientes que respondem bem a liraglutida, é certo que seu uso durante o desenvolvimento da doença melhora o potencial da função das células beta e proporciona benefícios clínicos (YABE; SEINO, 2011).

CONCLUSÃO

A busca pela comodidade que acerca a vida moderna, faz com que as pessoas optem por comidas de preparo rápido: “fast food”, sendo esta uma das maiores implicações para a obesidade. Além do que, produtos industrializados

podem acarretar doenças crônicas e obesidade em várias faixas etárias, afetando principalmente as crianças.

A obesidade já é considerada um problema de saúde pública e o número de pessoas acometidas por essa doença se eleva com o passar dos tempos, tendo em vista outra grande preocupação que é o risco de desenvolver diabetes tipo 2. Pois conforme aumenta a gordura corpórea ocorre dessensibilização nos receptores de insulina, comprovando então a correlação existente entre obesidade e diabetes. O fator genético também tem grande importância tanto na obesidade quanto no diabetes.

O Diabetes acarreta diversos outros tipos de fisiopatologias, as quais diminuem significativamente a qualidade de vida do doente, entre elas estão: a microangiopatia, catarata, macroangiopatia, neuropatia autonômica, doença cardíaca coronária, acidente vascular cerebral, hipertensão arterial e doença arterial periférica.

Muitos estudos já comprovaram a redução de peso causada pela liraglutida, que quando comparada a outros fármacos obteve vantagem sobre vários deles.

A liraglutida é um medicamento seguro e eficaz no combate a pandemia do diabetes. Apesar de estudos demonstrarem que seu uso reduz o peso significativamente, sua eficácia e segurança não são comprovadas perante nenhum órgão regulamentador para obesidade. Diabéticos que fazem sua administração para manter o controle glicêmico ganham a vantagem de reduzirem o peso. A liraglutida é um fármaco com grande potencial no tratamento contra a obesidade. Estudos tentam sua regulamentação, podendo futuramente ser um novo fármaco para uso clínico no combate a obesidade.

REFERÊNCIAS

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Centro de informação sobre medicamentos da Universidade Federal do Ceará. **O uso racional da liraglutida.** set. 2011.

CUMMINGS BP. et al. Chronic Administration of the Glucagon-Like Peptide-1 Analog, Liraglutide, Delays the Onset of Diabetes and Lowers Triglycerides in UCD-T2DM Rats. **Diabetes**. 2010: 59.

DEACON CF. Potential of liraglutide in the treatment of patients with type 2 diabetes. **Vascular Health and Risk Management**. 2009; 5: 199-211.

FARIA AM, MANCINI MC, MELO ME, CERCATO C, HALPERN A. Progressos recentes e novas perspectivas em farmacoterapia da obesidade. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**. São Paulo. 2010.

FDA - FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Liraglutide (injection) for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes**. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm148659.pdf>> Acesso em: 23 out. 2012.

FELIG P, FROHMAN LA. **Endocrinology and Metabolism**. 4th ed. McGraw-Hill. 2001: 875-887.

FLINT A, RABEN A, ASTRUP A, HOLST JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. **J. Clin. Invest**. 1998;101(3):515-20.

FONTAINE KR, BAROFSKY I. Obesity and health-related quality of life. **Obes. Res**. 2001; 3(2):173-82.

FONTES CFL. DIABETES. IN: POIAN AT, CARVALHOALVES PC. **Hormônios e Metabolismo – Integração e Correlações Clínicas**. São Paulo: Atheneu. 2003: 215-268.

FORTI ACE. Estratégias Terapêuticas baseadas nas vias do GLP-1. **Adv. Stud. Med**. Fortaleza. 2006; 6(7B): 618-626.

FUJISHIMA et al. Efficacy of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue, on body weight, eating behavior, and glycemic control, in Japanese obese type 2 diabetes. **Cardiovascular Diabetology**. 2012; 11:107.

GAULT VA, KERR BD, HARRIOTT P, FLATT PR. Administration of an acylated GLP-1 and GIP preparation provides added beneficial glucose-lowering and insulinotropic actions over single incretins in mice with Type 2 diabetes and obesity. **Clinical Science**. 2011; 121: 107–117.

GRAHAM TE, YANG Q, BLUHER M, HAMMARSTEDT A, CIARALDI TP, HENRY RR, WASON CJ, OBERBACH A, JANSSON PA, SMITH U, KAHN BB. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. **N. Engl. J. Med**. 2006; 354 (24): 2552-2563.

GUYTON, A C; HALL, J. E. Insulina, glucagon e diabetes mellitus. In: _____. **Tratado de fisiologia médica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p.827-840.

JEFFREYS M, MCCARRON P, GUNNELL D, MCEWEN J, SMITH GD. Body mass index in early and mid-adulthood, and subsequent mortality: a historical cohort study. **Int J Obes Relat Metab Disord** 2003; 27:1391-7.

JOTHYDEV K, SHANKAR A, KRISHNAN G, JOTHYDEV S. Liraglutide therapy beyond glycemic control: an observational study in Indian patients with type 2 diabetes in real world setting. **International Journal of General Medicine**. 2012;5: 317–322.

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 with out residual b-Cell function. **Diabetes Care**. 2011; 34: 1463-1468.

KIRSTEN R, PIA VV, LOTTE BK. Liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analog, minimizes food intake in severely obese minipigs. **Obesity**. 2007;15:1710 –1716.

LA BARRE J. **Sur les possibilités d'un traitement du diabète par l'incrétine**. Bull Acad R Med Belg. 1932; 12: 620-624.

LANTHALER M, AIGNER FK, SIEB M, CAKAR-BECK F, NEHODA H. Long-term results and complications following adjustable gastric banding. **Ob. Surg**. 2010; 20:1078-1085.

LEE DE, KEHLENBRINK S, LEE H, HAWKINS M, YUDKIN JS. Getting the message across: mechanisms oh physiological cross talk by adipose tissue. **Am J Physiol Endocrinol Metab**. 2009; 296 (6): 1210-1229.

MOREIRA MC. et al. Frequency of the anti-glutamic acid decarboxylase immunological marker in patients with diabetes duration longer than three years in southern Brazil. São Paulo. **Med. J**. 2011; 129(3):130-3.

NEUMILLER JJ, SONNETT TE, WOOD LD, SETTER SM, CAMPBELL RK. **Pharmacology, efficacy and safety of liraglutide in the management of type 2 diabetes**. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. 2010;3: 215-226.

NEVES JEC, MENEZES TA. **Impact of Diabetes on Individual Productivity in Brazilian Urban and Rural Areas**. In: 58th Annual North American Meetings of the Regional Science Association International & Second Conference of the Regional Science Association of the Americas (RSAmericas), 2011, Miami. 58th NARSC, 2011.

PETRIBU C. et al. Transtorno da compulsão alimentar periódica em uma população de obesos morbidos candidatos a cirurgia bariátrica do hospital universitario Oswaldo Cruz, em Recife – PE. **Arq. Bras. Endocrinol Metab.** 2006; 50(5):901-8.

ROCHA H, CARVALHO R. **O Papel das Incretinas no Tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2.** Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto. (Tese em mestrado) Portugal. 2009.

SARTORELLI DS, FRANCO LJ. Tendências do diabetes mellitus no Brasil: o papel da transição nutricional. **Cad. Saúde Pública.** Rio de Janeiro. 2003; 19: 29-36.

SCHMIDT WE, SIEGEL EG, CREUTZFELDT W. Glucagon-like peptide-1 but not glucagon-like peptide-2 stimulates insulin release from isolated rat pancreatic islets. **Diabetologia.** 1985; 28: 704-707.

SILVA M, LIMA WG, SILVA ME, PEDROSA ML. Efeito da estreptozotocina sobre os perfis glicêmico e lipídico e o estresse oxidativo em hamsters. **Arq. Bras. Endocrinol Metab.** 2011; 55: 46-53.

SILVEIRA LAG. Correlação entre obesidade e diabetes tipo 2. **Revista Digital Vida e Saúde.** 2002; 2.

SHYANGDAN DS, ROYLE P, CLAR C, SHARMA P, WAUGH N. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. **BMC Endocrine Disorders.** 2010; 10:20.

SMELTZER SC, BARE BG. Histórico e tratamento de pacientes com diabetes mellitus. In: _____. **Tratado de enfermagem médico-cirúrgica.** 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. Cap. 37.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **O avanço do diabetes no mundo.** 2012. Disponível em <http://www.diabetes.org.br/sala-de-noticias/2132-avanco-do-diabetes-no-mundo-segundo-a-oms>. Acesso em: 12 out. 2012.

STEWART AL, BROOK RH. Effects of being overweight. **American journal of public of health.** 1983; 73: 171-178.

TAMBASCIA MA. O complexo insulina/ glucagon/ incretinas e seu papel no controle glicêmico. **Revista Brasileira de Medicina.** São Paulo. 2007; 3: 4-7.

TURTON MD. et al. A role for glucagon like peptide-1 in the central regulation of feeding. **Nature.** 1996; 379: 69-72.

VILSBOLL T, CHRISTENSEN M, JUNKER AE, KNOP FK, GLUUD LL. **Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials.** **BMJ** 2012; 344.

WAJCBERG E, AMARAH A. Liraglutide in management of type 2 diabetes. **Drug Design, Development and Therapy**. 2010;4 279-290.

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(5):1047-53.

YABE D, SEINO Y. Liraglutide in Adults with Type 2 Diabetes: Global Perspective on Safety, Efficacy and Patient Preference. **Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes**. 2011;4: 47–62.

YANG Q, GRAHAM TE, MODY N, PREITNER F, PERONI OD, ZABOLOTNY JM, KOTANI K, QUADRO L, KAHN BB. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. **Nature** 2005;436 (7049): 356-362.