

L'analogo del GLP-1 umano liraglutide riduce l'HbA1c indipendentemente dal BMI e dall'entità della riduzione di peso



C. Tubili, G. Carta, S. Gianni, O. Hassan, M.P. Laria, L. Morviducci, M.R. Nardone, M.M. Pandolfo, M. Timpano
ctubili@scamilloforlanini.rm.it

UOS di Diabetologia con Day Hospital - Azienda Ospedaliera "S. Camillo - Forlanini", Roma

Parole chiave: Liraglutide, Analoghi del GLP-1, Terapia per il diabete di tipo 2

Key words: Liraglutide, GLP-1 analogues, Type 2 diabetes therapy

Il Giornale di AMD, 2013; 16:339-343

Riassunto

Obiettivo. Verificare gli effetti dell'analogo del GLP-1 Liraglutide su peso corporeo e controllo metabolico nella pratica clinica quotidiana

Metodi: Sono stati studiati peso corporeo (Pc), BMI, HbA1c di 55 diabetici di tipo 2 in terapia con liraglutide (1.2 mg/die per 4 mesi). I pazienti sono stati suddivisi in 3 sottogruppi in base alla variazione di Pc al follow-up (perdita di Pc=0, perdita di Pc=1-3 kg, perdita di Pc>3 Kg) e in 3 sottogruppi in base alla variazione di BMI (al basale BMI<30, BMI=30-35, BMI>35).

Risultati. Si è osservata una riduzione di HbA1c (-0,9% e Pc (-3 Kg) e del BMI (-0,9 kg/m²) (p<0,0001) nel campione in toto. La riduzione di HbA1c è risultata indipendente dal BMI basale: -1,1%, -0,8% e -0,9% (p<0,001) nei sottogruppi di BMI. Si è rilevata una riduzione del Pc nell'86% dei soggetti compresa tra 1-3 kg (45%) e >3Kg (41%). In questi due sottogruppi la riduzione di HbA1c è risultata indipendente dalla concomitante riduzione di Pc: 0,9% e 1,1% (p<0,001) rispettivamente. Nel sottogruppo senza variazioni del Pc si è osservata una riduzione dell'HbA1c (-0,6%).

Conclusioni. In condizioni real life la Liraglutide riduce significativamente l'HbA1c e il Pc dopo 4 mesi di trattamento. La riduzione dell'HbA1c è indipendente dal BMI basale e dall'entità della riduzione di peso corporeo osservata al follow-up.

Summary

Objective. To test the effects of GLP-1 analogue Liraglutide on body weight and metabolic control in clinical practice.

Methods. Body weight (BW), BMI, HbA1c were followed-up in 55 type 2 diabetic subjects treated with Liraglutide 1.2 mg/die during 4 months. Patients were divided in 3 subgroups according to BW reduction (BWR) (BWR=0, BWR=1-3 kg, BWR >3 Kg) and baseline BMI (BMI<30, BMI=30-35, BMI>35).

Results. A reduction (p<0,0001) of HbA1c (-0,9%), BW (-3 Kg) and BMI (-0,9 kg/m²) were observed in the whole sample. HbA1c reduction was independent of basal BMI: -1,1%, -0,8% e -0,9% (p<0,001) in BMI subgroups. A BWR as observed in 86% of subjects, from 1 to 3 Kg and more than 3 Kg. In these two subgroups, HbA1c reduction was not dependent on BWR: 0,9% and 1,1% (p<0,001), respectively. In the subgroup without BWR a HbA1c reduction was also observed (-0,6%).

Conclusion. In real life GLP-1 analogue Liraglutide is effective to reduce HbA1c and body weight in a 4 months follow-up. HbA1c reduction is independent from basal BMI and BWR during follow-up.

Introduzione

Nel 2010 i diabetici adulti erano nel mondo oltre 284 milioni e, secondo l'International Diabetes Federation^(1,2), si prevede che nel 2030 arriveranno a 438 milioni, con un impatto sociale, economico e sanitario difficilmente sostenibile anche da paesi ad economia avanzata. La pandemia del diabete tipo 2 è strettamente connessa dal punto di vista epidemiologico e fisiopatologico a quella dell'obesità ed è aumentata anch'essa a livello pandemico negli ultimi decenni a causa della diffusione di modelli dietetici occidentali e di stili di vita sedentari^(1,2).

Il controllo del peso corporeo costituisce uno dei cardini della prevenzione e della terapia del diabete tipo 2, ma le terapie farmacologiche tradizionali comportano un incremento ponderale: nell'UKPDS è stato documentato nei soggetti in trattamento intensivo un aumento ponderale in 10 anni con le sulfaniluree (3,1 kg) e con l'Insulina (4,0 kg)⁽³⁾; fra gli insulinosensibilizzanti anche i glitazonici inducono aumento di peso e solo la metformina induce un lieve calo di peso.

L'introduzione nella pratica clinica dei farmaci incretinomimetici costituisce un approccio innovativo in

Tabella 1. Caratteristiche demografiche campione retrospettivo.

Totale campione (n)	55
Femmine (n)	25
Maschi (n)	30
Età* (aa)	60 ± 10
Durata di malattia* (aa)	10 ± 5
Peso* (kg)	95 ± 21
BMI* (kg/m ²)	33,7 ± 7
HbA1c* (%)	8,6 ± 1,2
FPG* (mg/dl)	185 ± 49

* Media del campione totale con DS.

termini di efficacia e di impatto sul peso corporeo⁽⁴⁾ Come è noto le incretine sono ormoni sintetizzati a livello gastrointestinale in grado di aumentare dal 50% al 70% la secrezione insulinica dopo assunzione di alimenti⁽⁵⁾; il principale è il GLP1, di cui esistono due forme: fra queste la GLP-1,7-36 è quella presente in quantità maggiore dopo il pasto⁽⁶⁾. È stata dimostrata una riduzione dell'intake alimentare dell'11,7% con la somministrazione di GLP-1 sia in soggetti sani che con diabete tipo 2⁽⁷⁾ e l'induzione di calo di peso in pazienti obesi diabetici⁽⁸⁾.

La perdita di peso indotta da GLP-1 è data dalla combinazione di effetti sul tratto gastrointestinale e sul sistema nervoso centrale⁽⁹⁻¹²⁾ Il GLP-1 nativo è rapidamente degradato, per cui sono stati sviluppati due approcci farmacologici, quello degli analoghi del GLP-1 ad emivita prolungata somministrabili per via sottocutanea e quello degli inibitori del DDP-IV, l'enzima di degradazione del GLP-1 endogeno.

La Liraglutide, approvata dall'EMA il 3 luglio 2009 e dalla FDA il 25 gennaio 2010, è un analogo del GLP-1 con un'omologia di sequenza del 97%⁽¹³⁾. L'emivita plasmatica è di circa 13 ore e ciò ne permette la monosomministrazione mono-giornaliera⁽¹⁴⁾. La Liraglutide è stata testata in una vasta e articolata rete di studi clinici (LEAD Trials: Liraglutide Effect and Action in Diabetes), in un programma che ha coinvolto oltre 6500 pazienti di cui 4445 trattati in 600 differenti centri in 41 paesi nel mondo per testarne l'efficacia e la sicurezza sia in monoterapie che in combinazione con gli altri antidiabetici orali⁽¹⁵⁾. È emerso che complessivamente Liraglutide induce una riduzione media di HbA1c dell'1,5%, superiore rispetto a quello raggiunto dai vari farmaci comparatori, calo che avviene già nelle prime 8-12 settimane e che tende ad essere mantenuto nel tempo⁽¹⁶⁾. Il raggiungimento dei target metabolici è dose-dipendente (40-41), così come la riduzione del peso corporeo è indipendente dalla perdita di peso.

Obiettivo del presente studio è stato quello di analizzare le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti avviati al trattamento con Liraglutide nella pratica clinica quotidiana e di verificare se la riduzione

di HbA1c è indipendente dal body mass index (BMI) di partenza e dall'entità dell'eventuale perdita di peso corporeo in un follow-up a breve termine (4 mesi).

Materiali e metodi

Sono stati rilevati età, sesso, durata di malattia, peso corporeo, BMI, HbA1c di un campione di 55 pazienti ambulatoriali affetti da diabete mellito di tipo 2 avviati fra il maggio 2010 e l'aprile 2011 alla terapia con Liraglutide secondo le indicazioni delle Linee Guida perché in controllo metabolico non ottimale.

Il campione era composto da 25 donne e 30 uomini, di età compresa tra i 47 e 79 anni (media 60 ± 10 anni) con un peso di 95 ± 21 kg e un BMI di 33,7 ± 7 kg/m²; la durata di malattia era di 10 ± 5 anni e il compenso metabolico era espresso da HbA1c 8,6 ± 1,2%, glicemia a digiuno 185 ± 49 mg/dl (Tabella 1).

Tutti i soggetti erano stati precedentemente trattati con terapia nutrizionale e con ipoglicemizzanti orali: 38 (69%) con Metformina, 3 (5%) con Sulfoniluree e 14 (26%) con una combinazione dei due farmaci.

I dati sono stati ricavati dall'archivio informatico dell'UO (Eurotouch Meteda ®) e dal registro AIFA per il monitoraggio dei farmaci antidiabetici. (www.monitoraggio.aifa.it).

Il campione non costituisce l'intera coorte avviata alla terapia con Liraglutide nel periodo di tempo indice: infatti un piccolo numero di pazienti (n=5) ha proseguito oltre i sette giorni schedulari il dosaggio start di 0.6 mg/die, rivelatosi efficace sulla base dell'autocontrollo glicemico domiciliare, della sintomatologia soggettiva (sensazione di sazietà) e del controllo a breve termine – 5-6 settimane – di glicemia e HbA1c; un secondo gruppo (n=11) è passato al dosaggio di 1.8 mg/die sulla base degli stessi criteri clinici. In ambedue i casi la scarsa numerosità ha indotto ad escludere questi gruppi dall'analisi statistica.

È stata condotta un'analisi descrittiva dei risultati del follow-up a 4 mesi valutando l'andamento medio di HbA1c, peso corporeo e BMI, cercando eventuali correlazioni fra la riduzione di HbA1c e quella del peso corporeo e del BMI rilevati al momento dell'inizio terapia. I soggetti arruolati sono stati suddivisi in 3 sottogruppi sulla base della variazione del peso al follow-up (perdita di peso = 0, perdita di peso = 1-3 kg, perdita di peso > 3 Kg) e in tre sottogruppi sulla base del BMI al baseline (BMI < 30 Kg, n=17; BMI = 30-35 n=19; BMI > 35, n=19). La significatività statistica è stata calcolata mediante il test di Student.

Risultati

Nel campione in toto l'HbA1c, partendo da un valore di 8,6±1,2% si è ridotta a 7,7±1,3% (-0,9%), in modo statisticamente significativo: (p<0,0001) (Figura

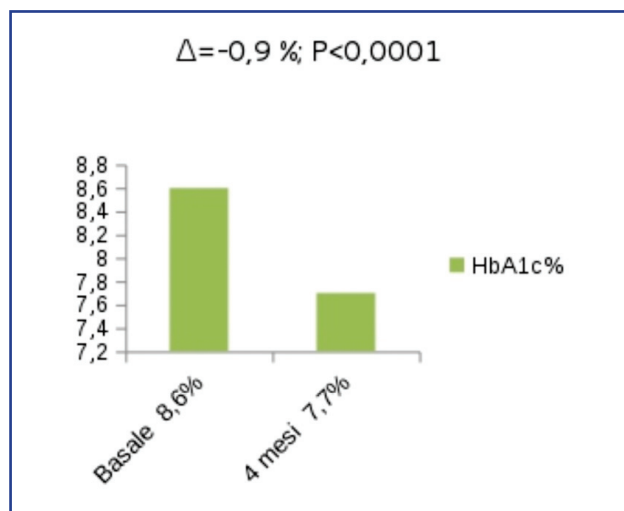


Figura 1. Riduzione di HbA1c con Liraglutide 1,2 mg.

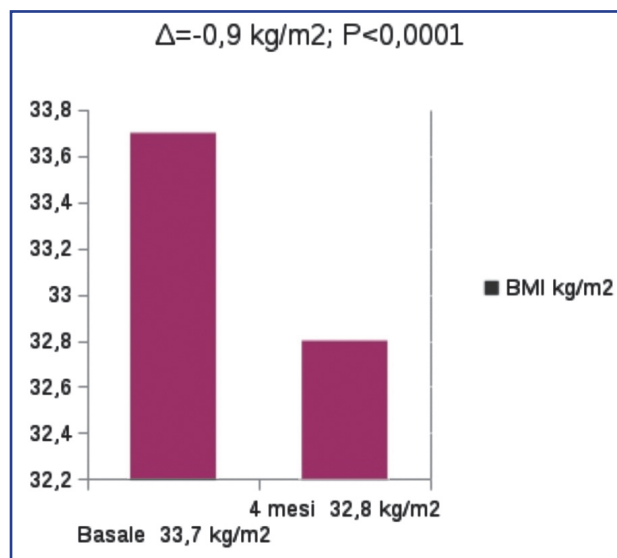


Figura 3. Riduzione del BMI con Liraglutide 1,2 mg.

1). Nel 47% dei soggetti si sono raggiunti valori di HbA1c \leq 7,5%, mentre nel 21% si è raggiunto il target indicato dalle linee guida per HbA1c $<$ 7%^(17,18). Analizzando il peso corporeo si è riscontrata riduzione in 48 soggetti su 55 (86%), passando da un valore di 95 ± 21 kg ad uno di 92 ± 19 kg, risultata statisticamente significativa ($p < 0,0001$); il calo ponderale è stato di 1-3 kg nel 45% dei casi e $>$ 3 Kg nel 41% (Figura 2). Anche il BMI è risultato significativamente ridotto ($p < 0,001$) dello 0,9%, con valori che dal $33,7 \pm 7$ riscontrati al basale, si sono attestati al $32,8 \pm 8$ (Figura 3).

La riduzione di HbA1c è risultata statisticamente significativa ($p < 0,001$) in tutti e tre i sottogruppi di stratificazione per BMI rispetto al basale e indipendente dal BMI di partenza: -1,1% nel gruppo in so-

prappeso (BMI $<$ 30); -0,8% nel gruppo di soggetti obesi (BMI=30-35); -0,9% nel gruppo di soggetti gravemente obesi (BMI $>$ 35); il confronto tra i delta di HbA1c tra i 3 sottogruppi non è significativo ($p > 0,05$) (Figura 4).

Correlando la riduzione di HbA1c con il calo ponderale si è visto che Liraglutide 1,2 mg/die riduce in modo significativo ($p < 0,001$) l'HbA1c indipendentemente dall'entità della riduzione di peso corporeo: in particolare si è riscontrata una diminuzione del 1,1% nel sottogruppo con maggiore riduzione di peso ($>$ 3 Kg n=23) e 0,9% ($p < 0,001$) in quello con riduzione compresa fra 1-3Kg (n=25); il confronto tra i delta di HbA1c nei 2 sottogruppi non è significativo ($p > 0,05$).

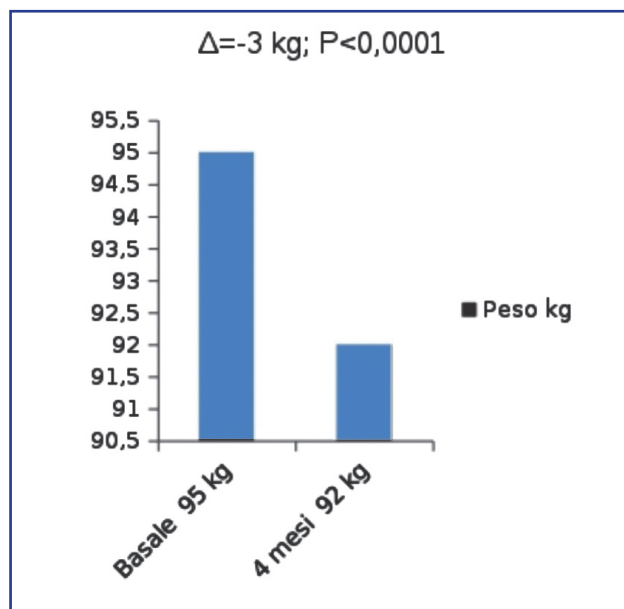


Figura 2. Riduzione del peso con Liraglutide 1,2 mg.

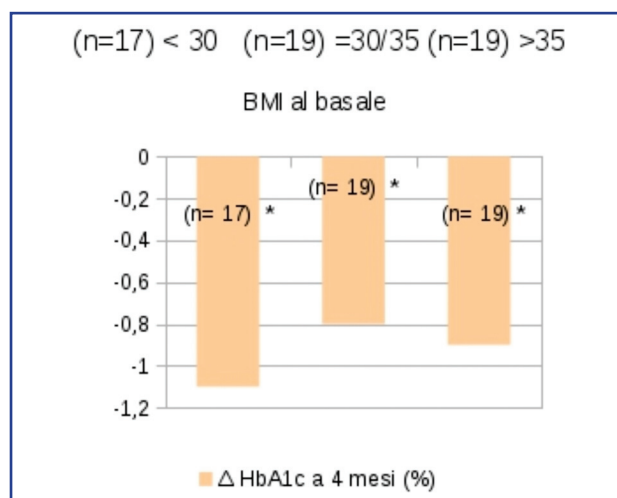


Figura 4. Riduzione dell'HbA1c in modo indipendente dalla riduzione di BMI rispetto al basale.

* $p < 0,001$ (p vs baseline significativo). p tra delta non significativo (P=0,18 P=0,09).

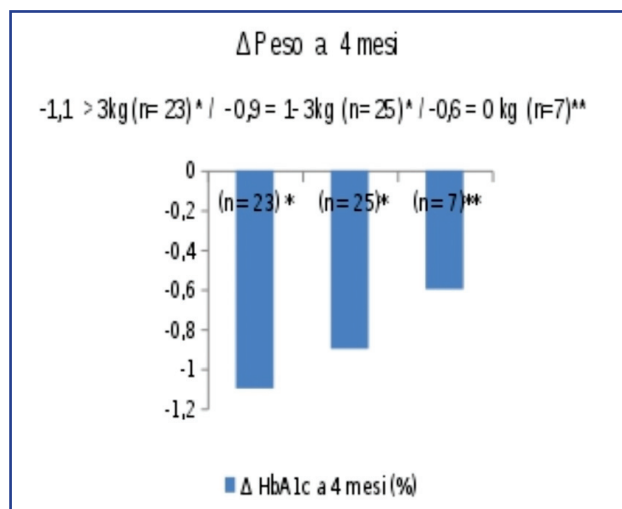


Figura 5. Riduzione dell'HbA1c in modo indipendente dall'entità della riduzione di peso corporeo rispetto al basale.

* $p < 0,001$ vs baseline; ** $p = 0,2$ vs baseline; p tra delta non significativo ($p = 0,7$); p tra delta con gruppo con peso invariato non calcolabile per la differenza di numerosità tra i campioni.

Per il sottogruppo senza variazioni ponderali si è osservata una riduzione di HbA1c (-0,6%) anche se questo non risulta statisticamente significativo ($p = 0,2$), verosimilmente a causa della ridotta dimensione del campione specifico (Figura 5).

Conclusioni

Il presente studio costituisce l'esperienza iniziale della nostra UO con l'analogo del GLP-1 Liraglutide nel primo anno dopo la sua introduzione in Italia. In quel periodo il farmaco è stato prescritto ad oltre 90 pazienti. Per 71 di questi è stato possibile raccogliere dati sufficienti; è stato studiato il gruppo più numeroso costituito da 55 soggetti mantenuti per 4 mesi ad un dosaggio di 1.2 mg/die, escludendo dall'analisi i gruppi trattati con 1.8 mg/die e con 0.6 mg/die, a causa della loro scarsa numerosità.

Come spesso si osserva quando viene introdotto un farmaco innovativo nella "vita reale", la casistica iniziale ha delle caratteristiche di maggior gravità e complessità rispetto alle popolazioni studiate nei trials clinici, sulla cui base vengono formulate le Raccomandazioni terapeutiche: nel nostro campione la durata media di malattia era di 10 anni, superiore a quella dei vari studi LEAD (7,6 anni)⁽¹⁹⁾, a conferma del fatto che i pazienti avviati alla terapia con Liraglutide erano mediamente in una fase più avanzata nella storia naturale della malattia diabetica. Infatti, il nostro campione alla rilevazione basale partiva da un valore medio di HbA1c dell'8,6%, maggiore rispetto a quello degli studi LEAD di 8,3%.

Il farmaco al dosaggio di 1.2 mg/die si è dimostrato efficace nel ridurre l'HbA1c, il peso corporeo (e conse-

guentemente il BMI) in modo statisticamente significativo rispetto ai valori basali già dopo 4 mesi di trattamento. La riduzione dell'HbA1c è risultata indipendente dal valore di BMI basale e dall'entità della riduzione di peso corporeo osservata al follow-up.

Il mantenimento del dosaggio di 1,2 mg/die nel tempo, riflette un atteggiamento prudente adottato nella "vita reale", senza necessariamente raggiungere il dosaggio massimo indicato. Questa nostra pratica riflette quanto riportato da uno studio clinico italiano, in cui su 130 pazienti il 77% a 4 mesi utilizzava ancora la dose di 1,2 mg mentre solo il 20% era arrivato all'1,8 mg⁽²⁰⁾.

Per quanto riguarda la terapia precedente all'uso di Liraglutide, il 69% dei pazienti erano trattati con Metformina, il 5% con Sulfoniluree e il rimanente 26% con una combinazione dei due farmaci. Questa distribuzione è analoga a quella descritta nel LEAD-6 e riflette le indicazioni degli algoritmi terapeutici all'epoca raccomandati dalle società Scientifiche⁽¹⁸⁾.

Il calo di HbA1c dello 0.9%, ottenuto dopo 4 mesi di terapia, è in linea con quanto si osserva con le altre terapie orali del diabete tipo 2⁽²¹⁾. Nel nostro campione il 21% dei soggetti ha raggiunto un valore target di HbA1c <7%, il 33% si è mantenuto fra 7 e 7,5% ed il 46% è rimasto su valori di HbA1c >7,5%: nello studio LEAD-6 il 54% dei pazienti ha raggiunto un valore di HbA1c <7%, ma partendo da valori iniziali migliori e presentando una durata minore di malattia. È nostro intendimento proseguire l'osservazione della coorte per verificare ulteriori miglioramenti del compenso metabolico, prevedendo anche un aumento del dosaggio a 1.8 mg/die.

Andando a valutare gli effetti sul peso corporeo, abbiamo riscontrato una riduzione media di 3 kg. È noto come il calo ponderale indotto da Liraglutide sia dose dipendente^(15,21,22), ma nel nostro campione anche il dosaggio submassimale di 1,2 mg/die produce effetti rilevanti, superiori rispetto alla media del calo di 2-3 kg di peso corporeo riportata dagli studi LEAD, peraltro ottenuto soprattutto con dosaggi di 1,8 mg/die. Risulta non semplice spiegare questa differenza di risultati sul peso anche perché non sempre nei trials vengono fornite precise indicazioni sugli aspetti educativi, che invece rappresentano parte essenziale del successo di un trattamento attuale dal team diabetologico⁽¹⁷⁾.

Il 3,7% ($n = 2$) dei pazienti ha mantenuto stabile il peso. Il risultato non è sorprendente: analizzando tutti i dati dei LEAD trials emerge un 24% dei pazienti esposti alla molecola, che ha addirittura registrato un incremento ponderale (in media di 2 kg), minore comunque rispetto a quello di 2,4 kg nel 40% dei pazienti trattati con placebo⁽²³⁾. Alla luce dei dati della letteratura e della nostra esperienza, al momento attuale non è possibile individuare criteri predittivi di successo/insuccesso sul calo ponderale (grado di obesità, livello di scompenso, ecc).

È stato riscontrato che la terapia è efficace in tutte le classi di BMI. Nel nostro campione, sono presenti 6 pazienti, 11%, con BMI <25 kg, e 15%, con BMI >40 kg/m², tra cui 3 pazienti con BMI >50. In tutti gli studi sulla Liraglutide il primo *endpoint* valutato è il calo di HbA1c e i pazienti non sono in genere suddivisi per BMI; per lo stesso motivo sono pochi gli studi su pazienti con BMI <25 kg/m². Circa le relazioni tra variazioni di BMI e HbA1c all'inizio della terapia, i nostri dati indicano che i risultati terapeutici sui due parametri sono indipendenti fra di loro, in accordo con i dati della letteratura, sebbene ottenuti con dosaggio di Liraglutide di 1,8 mg⁽²⁴⁾.

In conclusione, i limiti di questo studio sono rappresentati dal fatto che si tratta di un'osservazione retrospettiva e dalla mancanza di dati sufficientemente numerosi su sottogruppi in trattamento a basso dosaggio o a dosaggio massimo, così come su grandi obesi e su soggetti normopeso o sui *non responders* alla terapia.

Risulta confermata comunque l'efficacia, in termini di riduzione di HbA1c e di peso corporeo, fra loro indipendenti, della Liraglutide in un *setting* di pazienti della "vita reale", con una durata di malattia maggiore e un livello di compenso peggiore rispetto alle casistiche di quelli dei LEAD *trials*.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. ISTAT Il diabete in Italia 24 settembre 2012. <http://www.istat.it/it/archivio/71090>.
2. The Global Burden | International Diabetes Federation. www.idf.org/diabetesatlas/5e/the-global-burden?
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352: 837-853, 1998.
4. David M. Nathan, John B. Buse, Mayer B. Davidson. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 32(1): 193-203, 2009.
5. Laurie L. Baggio and Daniel J. Drucker Biology of Incretins: GLP-1 and GIP *Gastroenterology* 132: 2131-2157, 2007.
6. Daniel J Drucker, Michael A Nauck The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes *Lancet* 368: 1696-705, 2006.
7. Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP, Naslund E, Beglinger C, Hellstrom PM, Long SJ, Morgan LM, Holst JJ, Astrup A. A Meta-Analysis of the Effect of Glucagon-Like Peptide-1 (7-36) Amide on Ad Libitum Energy Intake in Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 86(9): 4382-4389, 2001.
8. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and β -cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 359: 824-830, 2002.
9. Flint A, Raben A, Ersbüll AK, Holst JJ, Astrup A. The effect of physiological levels of glucagon-like peptide-1 on appetite, gastric emptying, energy and substrate metabolism in obesity *International Journal of Obesity* 25: 781-92, 2001.
10. Gutzwiller JP, Drewe J, Göke B, Schmidt H, Rohrer B, Lareida J, Beglinger C. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2 *Am J Physiol* 276: R1541-4, 1999.
11. Kanoski SE, Fortin SM, Arnold M, Grill HJ, Hayes MR. Peripheral and Central GLP-1 Receptor Populations Mediate the Anorectic Effects of Peripherally Administered GLP-1 Receptor Agonists, Liraglutide and Exendin-4. *Endocrinology* 152(8): 3103-3112, 2011.
12. Horowitz M, Flint A, Jones KL, Hindsberger C, Rasmussen MF, Kapitza C, Doran S, Jax T, Zdravkovic M, Chapman IM. Effect of the once-daily human GLP-1 analogue liraglutide on appetite, energy intake, energy expenditure and gastric emptying in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 97(2): 258-66, 2012.
13. Mudaliar S, Henry RR. The incretin hormones: from scientific discovery to practical therapeutics. *Diabetologia* 55: 1856-68, 2012.
14. Knudsen LB, Nielsen PF, Huusfeldt PO, Johansen NL, Madsen K, Pedersen FZ, et al. Potent derivatives of glucagon-like peptide-1 with pharmacokinetic properties suitable for once daily administration. *J Med Chem* 43: 1664-9, 2000.
15. Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, Hale PM, Zdravkovic M, Bode B; LEAD-3 (Mono) Study Group. Liraglutide versus glimepiridemonotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 373: 473-481, 2009.
16. Davies MJ, Kela R, Khunti K. Liraglutide - overview of the preclinical and clinical data and its role in the treatment of type 2 diabetes. *Diab Obes Metab* 13: 207-220, 2011.
17. AMD SID - Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010. http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2010/2010-2010_linee_guida.pdf.
18. American Diabetes Association. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes - 2006. A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diab Care* 31: S61-S78, 2008.
19. Monami M, Dicembrini I, Marchionni N, Rotella CM, Mannucci E. Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on BodyWeight: A Meta-Analysis. Hindawi Publishing Corporation. *Experimental Diab Res*, Article ID 672658, 2012.
20. Ponzani P, Corsi A. Incretin based terapie in clinical practice: from efficacy to effectiveness. Focus on Liraglutide *Minerva Endocrinol* 37(1): 1-8, 2012.
21. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diab Care* 29(8): 1963-1972, 2006.
22. Vilsbøll 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* 344: d7771, 2012.
23. Nauck MD, Frid A, Hermansen K et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes mellitus (LEAD-2 Met). The LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes)-2 study. *Diab Care* 32: 84-90, 2009.
24. Schmidt WE, Gough S, Madsbad NS et al. Liraglutide, a human GLP-1 analogue, lowers HbA1c independent of weight loss. *Diabetologia* 52: S289, 2009.