

MIMÉTICOS DO “GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1” (GLP-1) E O SEU POTENCIAL FARMACÊUTICO NO CONTROLO DA DIABETES TIPO 2 E DA OBESIDADE

Tatiana Andreani

Aluna de Doutoramento

Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Farmácia e Farmacologia,
Universidade Estadual do Maringá, Brasil

tatyandreani@hotmail.com

Eliana B. Souto

Professora Auxiliar

Faculdade de Ciências da Saúde – UFP

Instituto de Biotecnologia e Bioengenharia, Centro de Genética e Biotecnologia – UTAD

eliana@ufp.edu.pt

Amélia M. Silva

Professora Auxiliar

Departamento de Biologia e Ambiente

CITAB – UTAD

amsilva@utad.pt

Carla Martins Lopes

Professora Auxiliar

Faculdade de Ciências da Saúde – UFP

Instituto de Biotecnologia e Bioengenharia, Centro de Genética e Biotecnologia – UTAD

cmlopes@ufp.edu.pt

RESUMO

A diabetes *mellitus* do tipo 2 é caracterizada pela resistência à insulina e pela disfunção das células β do pâncreas. Os péptidos gastrintestinais, "gastric inhibitory polypeptide" (GIP) e "glucagon-like peptide-1" (GLP-1), são hormonas incretinas que estimulam, maioritariamente, a produção de insulina pós-prandial. Formulações contendo GLP-1 possuem um grande potencial no tratamento desta doença. Porém, o GLP-1 é eficaz apenas quando administrado por via parentérica. Para o tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2 são usados análogos do GLP-1 ou miméticos da incretina os quais são eficazes por via subcutânea.

PALAVRAS-CHAVE

Incretina; GLP-1; Incretinomiméticos; Análogos do GLP-1; Diabetes tipo 2

ABSTRACT

The pathogenesis of diabetes *mellitus* type 2 includes insulin resistance and progressive β -cell dysfunction. The gastrointestinal peptides, gastric inhibitory polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1), are incretin hormones which are responsible for the major part of postprandial insulin secretion. Formulations containing GLP-1 have a great potential in the treatment of diabetes *mellitus* type 2. Nonetheless, GLP-1 is only efficient by continuous parenteral administration. GLP-1 analogues or incretin mimetics, exendine-4, are active after subcutaneous injection and can be used in the treatment of diabetes *mellitus* of type 2.

KEYWORDS

Incretin; GLP-1; Incretin mimetics; Analogues of GLP-1; Type 2 diabetes

1. INTRODUÇÃO

A diabetes *mellitus* tipo 2 é a forma mais comum do grupo *diabete mellitus*, afectando aproximadamente 90% das pessoas com diabetes. A diabetes pode ser definida como uma desordem metabólica que resulta da interacção complexa de múltiplos factores e caracteriza-se por dois distúrbios principais: diminuição da produção de insulina pelo pâncreas, resistência à insulina em vários tecidos (músculo, fígado e tecido adiposo), ou ambos (WHO, 2006). A resistência à insulina está geralmente presente antes do aparecimento da diabetes e é determinada por vários factores, incluindo genéticos, idade, obesidade e mais tarde, durante a doença, hiperglicemia (Zanatta, 2007).

A relação entre obesidade e resistência à insulina é bem conhecida, e não obstante a resistência à insulina estar relacionada com o desenvolvimento de doença cardiovascular, a sua função ainda não está completamente esclarecida. Contudo, é evidente que a obesidade não pode explicar completamente o desenvolvimento da resistência à insulina. Prova disto é que a resistência à insulina não está presente em todos os indivíduos obesos. Existem, de facto, indivíduos não obesos e não diabéticos que podem apresentar resistência à insulina, não esquecendo também que a diabetes *mellitus* tipo 2 ocorre em indivíduos não obesos (Sinaiko, 2007).

Alguns compartimentos de gordura, especialmente de gordura visceral, são funcionalmente mais activos que outros. As células de gordura visceral possuem taxas de lipólise mais elevadas que as células de gordura subcutânea, resultando numa maior produção de ácidos gordos livres. Uma maior percentagem de ácidos gordos livres está associada a uma maior resistência à insulina. Além disso, a gordura visceral é uma fonte importante de adipocitocinas IL-6, TNF- α e adiponectina, todas relacionadas com a resistência à insulina (Sinaiko, 2007).

No princípio do século passado, havia já relatos de estudos experimentais nos quais se utilizavam extractos da mucosa do intestino delgado para o tratamento da diabetes *mellitus* e pensava-se que as hormonas gastrintestinais estimulavam a função endócrina do pâncreas (Talaucar, 2008). Constatando que a administração oral de glicose aumentava mais a secreção de insulina do que a mesma quantidade de glicose administrada por via intravenosa, presumiu-se que determinadas hormonas gastrintestinais deveriam ter uma acção aditiva sobre a secreção de insulina estimulada pela glicose oral (Creutzfeldt, 1979). Este efeito é designado por efeito incretina. O efeito incretina significa que a ingestão oral de glicose estimula a libertação das hormonas incretinas pelo intestino e que estas hormonas aumentam a secreção de insulina, para além da secreção que resulta da própria glicose absorvida (Viltsboll e Holst 2004).

Muitas hormonas gastrintestinais são responsáveis por estimularem a secreção de insulina. No entanto, somente as hormonas incretinas “gastric inhibitory polypeptide” (GIP), também denominado de “glucose-dependent insulinotropic polypeptide”, e o “glucagon-like peptide-1” (GLP-1) estimulam a secreção de insulina durante a hiperglicemia e não no estado de normoglicemia ou hipoglicemia (Talaucar, 2008). A secreção de insulina induzida por estas hormonas incretinas termina quando a normoglicemia é alcançada, minimizando assim o risco de hipoglicemia (Ranganath, 2008).

As incretinas GIP e GLP-1 são secretadas imediatamente após a ingestão de nutrientes facilitando a absorção da glicose (Baggio e Drucker, 2007). Além disso, o GLP-1 possui um

papel importante na redução do consumo de alimentos e diminui o esvaziamento gástrico, fornecendo uma sensação de saciedade (Havale e Pal, 2009). Ao contrário do GLP-1, o GIP apresenta efeitos mínimos na estimulação da secreção de glucagon e no esvaziamento gástrico, bem como, efeitos não significativos ao nível da saciedade e do peso corporal. Verificou-se que na diabetes *mellitus* tipo 2, o efeito incretina está diminuído (Nauck *et al.*, 2002). O aumento dos níveis circulantes das hormonas incretinas, para reduzir os níveis de glicemia, constitui uma nova abordagem no tratamento da diabetes tipo 2 (Drucker, 2003). Baseado no conhecimento dos mecanismos de secreção e acção, as hormonas incretinas tornaram-se alvos atractivos da terapêutica da diabetes tipo 2 (Chacra, 2006). Em doentes diabéticos, o GIP apresenta uma resposta deficiente em termos de estimulação de secreção de insulina, apesar da sua produção ser normal. No entanto, a secreção de GLP-1 é reduzida a 20% e sua função de estímulo de secreção de insulina é mantida intacta. Neste contexto, é perceptível que apenas os fármacos do tipo GLP-1 possam melhorar o efeito incretina nos diabéticos tipo 2 (Talaular, 2008).

Além da terapia farmacológica, medidas conservadoras como educação nutricional, acompanhamento dietético e incentivo à prática do exercício físico devem ser constantemente implementadas para auxiliar na perda e manutenção do peso corporal em doentes ambulatoriais portadores de diabetes *mellitus* tipo 2, contribuindo para uma melhoria significativa da qualidade de vida (Vasques *et al.*, 2007).

2. SECREÇÃO DE GLP-1 E EFEITOS FISIOLÓGICOS

As incretinas GLP-1 e GIP pertencem à super-família do péptido glucagon, e como tal, existe alguma homologia da sequência de aminoácidos entre esses péptidos e o glucagon. O GLP-1 é clivado do precursor do proglucagon, e inclui péptidos contendo 30/31 aminoácidos. Este péptido é secretado pelas células L intestinais, encontradas principalmente no íleo e no cólon, e é rapidamente metabolizado pela enzima dipeptidil peptidase-IV (DDP-IV) (Chacra, 2006).

O GLP-1 estimula a secreção de insulina e, em modelos de cultura de células, demonstrou-se que promove a proliferação da massa celular β pancreática (Talaular, 2008). Nos diabéticos tipo 2, constatou-se que a secreção de GIP fica preservada enquanto a secreção de GLP-1 se deteriora. Perante este cenário, é perfeitamente compreensível o interesse demonstrado pela comunidade científica relativamente à terapia de reposição baseada no GLP-1 (Chacra, 2006).

Outros efeitos da incretina GLP-1 incluem: inibição do esvaziamento gástrico, supressão da secreção de glucagon, redução do consumo de alimentos, estimulação da regeneração e neogénese das células β do pâncreas e diminuição da apoptose dessas células (Havale e Pal, 2009).

O efeito da saciedade do GLP-1 sobre o sistema nervoso central foi examinado, em 1996, por Turton e colaboradores em ratos em jejum (Turton *et al.*, 1996). Os autores observaram que com o aumento da concentração do GLP-1 injectado, o consumo de alimentos diminuiu progressivamente. Estes estudos sugerem que o GLP-1 tem efeitos centrais significativos sobre a redução do consumo alimentar. Além disso, a meta-análise de estudos em seres humanos também demonstrou que o GLP-1 está associado a uma diminuição do consumo de alimentos dependente da dose (Verdich *et al.*, 2001).

Atendendo aos efeitos fisiológicos desta hormona incretina, pode concluir-se que fármacos à base de GLP-1 podem melhorar o efeito incretina em diabéticos tipo 2, facilitando a absorção da glicose e, adicionalmente, o efeito de saciedade é também desejável no contexto do tratamento desta perturbação metabólica (Talaulicar, 2008; Havale e Pal, 2009).

3. CARACTERÍSTICAS DOS MIMÉTICOS DO GLP-1

3.1. ANÁLOGOS DO GLP-1

Há diversos análogos do GLP-1, a liraglutida (Novo Nordisk) (Gallwitz, 2007), o albugon e o CJC-1131 (Forti, 2006), que têm a vantagem de poderem ser administrados por via subcutânea, mantendo todas as funções do GLP-1. Vários estudos clínicos demonstraram que estas substâncias são eficazes no tratamento dos diabéticos tipo 2, quer sejam usadas na forma isolada ou em associação com outros agentes antidiabéticos (Davidson et al., 2008).

A liraglutida é um análogo acilado do GLP-1, de acção prolongada e administrado por injeção subcutânea. As modificações estruturais tornaram o análogo de GLP-1 resistente à inibição pela enzima DDP-IV. Essas modificações incluem um componente de ácido gordo que permite a ligação não covalente à albumina e deste modo, aumenta o tempo de semi-vida da liraglutida em circulação, bem como, o seu perfil farmacológico. Estas características permitem a administração da liraglutida uma vez por dia (Forti, 2006).

Criado pela fusão dos genes da albumina humana e do GLP-1, o Albugon (GlaxoSmithKline, Triangle Park, NC) possui um tempo de semi-vida similar ao da albumina, ao mesmo tempo que activa os receptores do GLP-1. Estudos *in vitro* demonstraram que o Albugon estimula os receptores de GLP-1 com uma potência ligeiramente inferior à da exendina-4, um agonista da incretina (Forti, 2006).

Outro análogo do GLP-1 é o CJC-1131, que consiste na ligação covalente da albumina ao GLP-1. Apresenta um tempo de semi-vida em circulação de 11 a 14 dias. Além do análogo se ligar ao receptor do GLP-1 e promover a sua activação, este é resistente à clivagem mediada pela enzima DPP-IV. Um estudo duplamente cego de 12 semanas, controlado por placebo, foi conduzido em doentes diabéticos tipo 2 que não estavam devidamente controlados com metformina em monoterapia ou combinada com sulfonilureia (Ratner et al., 2005). O tratamento com CJC-1131 uma vez ao dia produziu uma redução média nos níveis de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), em relação ao valores iniciais, maior do que o tratamento com placebo. O tratamento combinado de CJC-1131 e metformina foi associado a náuseas e perda de peso.

3.1.1. A EXENATIDA

Os análogos das incretinas, também conhecidos como agonistas do receptor do GLP-1, apresentam como principal acção o aumento da secreção de insulina, a inibição da secreção de glucagon e o atraso do esvaziamento gástrico.

A exenatida (Amylin Pharmaceuticals, Inc., Eli Lilly and Company) é um composto sintético contendo 39 aminoácidos estruturalmente idêntico à exendina-4 nativa, um composto natural encontrado na glândula salivar do lagarto *Heloderma suspectum* (Monstro de Gila)

(Forti, 2006). A exendina-4 entra na circulação do monstro de Gila quando este deglute a sua presa. Esta situação equivale a uma secreção prandial e constitui a curiosa e inédita observação da secreção de uma hormona por uma glândula exócrina, como a glândula salivar (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2007). A exenatida é rapidamente absorvida após administração por via subcutânea e liga-se ao receptor do GLP-1, apresentando afinidade similar à do GLP-1. No entanto, este composto é resistente à inativação pela enzima DDP-IV (Forti, 2006). A exenatida é uma injeção administrada 2 vezes ao dia (5 ou 10 µg), cerca de uma hora antes das duas principais refeições, com um intervalo de 6 horas ou mais entre as administrações (Davidson et al., 2008).

4. EFEITOS FISIOLÓGICOS DA EXENATIDA NA REGULAÇÃO DA FUNÇÃO DAS CÉLULAS β PANCREÁTICAS

A exenatida e o GLP-1 têm ações glicorregulatórias semelhantes, incluindo o aumento da secreção de insulina em situações de hiperglicemia, supressão da secreção inapropriada de glucagon durante a hiperglicemia, atraso do esvaziamento gástrico e redução da ingestão calórica. Além disso, a exenatida restaura a primeira fase de secreção de insulina, habitualmente reduzida ou ausente na diabetes tipo 2 (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2007).

Fehse et al. (2005) avaliaram o efeito da exenatida sobre a resposta insulínica de primeira e segunda fase após administração intravenosa de glicose em 13 pacientes com diabetes tipo 2 e 12 indivíduos com tolerância à glicose. A exenatida aumentou em 2 a 3 vezes a concentração plasmática de insulina durante a primeira fase (0-10 minutos) e a segunda fase (10-120 minutos), após o teste de estímulo com glicose. Os diabéticos tipo 2 tratados com exenatida exibiram um padrão de secreção similar ao dos indivíduos com tolerância normal à glicose e taxas de secreção de insulina mais elevadas. Por outro lado, diabéticos tipo 2 tratados com placebo tiveram uma resposta fraca na primeira fase em comparação com o grupo saudável. Deste modo, os autores concluíram que a exenatida melhorou muito a função das células β e restaurou a secreção de insulina na primeira e segunda fases em doentes diabéticos tipo 2.

Os efeitos da exenatida associada com uma tiazolidinodiona (TZD) (rosiglitazona ou pioglitazona) com ou sem metformina em diabetes *mellitus* tipo 2 foram investigados por Zinman e colaboradores (Zinman et al., 2007). Após 16 semanas de tratamento, a hemoglobina glicosilada sofreu uma redução de 0,89% nos diabéticos (valor normal de hemoglobina A1c ~ 7,9%) aos quais foi administrado exenatida com TZD, comparado com um aumento de 0,09% no grupo controlo.

Estudos com modelos animais e em culturas de células revelam a capacidade da exenatida estimular a proliferação das células β -pancreáticas. A exenatida foi testada em estudos de fase III, duplamente cego, controlados com placebo, em associação com metformina, sulfonilureias ou ambas. Nos estudos com 30 semanas de tratamento, utilizando doses de 5 ou 10 µg duas vezes ao dia por via subcutânea, a exenatida reduziu a HbA_{1c}, a glicemia de jejum e as excursões glicémicas pós-prandiais. A média de redução da HbA_{1c} com 10 µg foi de 1% em comparação com o placebo. Nos estudos abertos com exenatida por 52 semanas houve uma redução de $1,1 \pm 0,1\%$ na HbA_{1c} com 48% dos doentes atingindo valores inferiores a 7%, sugerindo um efeito duradouro da exenatida sobre o controlo glicémico (Riddle et al., 2006).

Os diabéticos toleram o tratamento com exenatida sem queixas dignas de registo. Os efeitos adversos mais comuns são de natureza gastrointestinal, como náuseas, vómitos e diarreias, que podem ser evitados administrando uma dose mais baixa no início e aumentando-a progressivamente (Talaulicar, 2008).

5. IMPORTÂNCIA DA EXENATIDA NA REGULAÇÃO CENTRAL DA ALIMENTAÇÃO

Tal como referido anteriormente, o GLP-1 além das funções glicorregulatórias, estimular a libertação de glicose, suprimir a secreção do glucagon e melhorar a sensibilidade à insulina, esta hormona inibe o esvaziamento gástrico e reduz o consumo alimentar.

Como a obesidade é um dos factores desencadeantes e/ou agravantes da diabetes *mellitus* tipo 2, o efeito redutor do apetite é benéfico em doentes obesos ou com excesso de peso. De facto, num estudo feito por Szayna e colaboradores, o tratamento crónico com exenatida reduziu o aumento de peso em ratos obesos da linhagem Zucker obesos, devido à diminuição da ingestão de alimentos (Szayna et al., 2000).

Vários estudos demonstram que a exenatida possui efeitos centrais significativos sobre a redução da ingestão calórica em humanos. Num estudo clínico aleatório e controlado com placebo foi avaliada a adição de exenatida 10 µg em doentes que não possuem um controlo adequado com TZD, com ou sem metformina e, apesar do curto seguimento (16 semanas) evidenciou-se, para além da já referida redução de HbA_{1c}, uma diminuição no peso de 1,5 kg (Zinman et al., 2007).

Outro estudo comparou a adição de exenatida e de insulina glargina (Heine et al., 2005), em diabéticos tipo 2 que não possuíam um bom desempenho com antidiabéticos orais (associação de sulfonilureia e metformina). Neste estudo, comprovou-se uma redução semelhante dos valores de HbA_{1c}, no entanto, o tratamento com exenatida produziu uma diminuição no peso de 2,3 kg, enquanto que o tratamento com insulina aumentava o peso corporal em 1,8 kg, ao fim das 26 semanas de seguimento. Nauck e os seus colaboradores obtiveram resultados semelhantes, num estudo onde se avaliou a administração de exenatida ou insulina aspartato bifásica, no mesmo perfil de doentes, ao fim de um ano de tratamento (Nauck et al., 2007).

6. CONCLUSÃO

As pesquisas sobre a acção das incretinas e a descoberta da activação dos receptores de GLP-1 melhoraram o controlo glicémico em diabéticos tipo 2. Os agentes incretinomiméticos representam uma estratégia inovadora no tratamento da diabetes com possíveis vantagens sobre os agentes anti-hiperglicemiantes orais actuais.

É importante salientar que esses agentes não foram associados ao característico ganho de peso da maioria das terapias realizadas. Verificou-se, pelo contrário, uma perda significativa de peso corporal com a administração da exenatida. Além disso, os estudos também indicaram a capacidade desses agentes de preservar ou melhorar a função das células β do pâncreas.

Neste contexto, estes péptidos são potenciais candidatos para o tratamento farmacológico da diabetes tipo 2 e da obesidade associada à doença. Paralelamente à administração de agentes incretinomiméticos, o exercício físico e uma dieta equilibrada podem contribuir para uma melhoria significativa desta perturbação metabólica e melhorar a qualidade de vida dos diabéticos tipo 2.

BIBLIOGRAFIA

- BAGGIO, L.L. E DRUCKER, D.J.** (2007). Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *In: Gastroenterology*, 132, Nº 6, pp. 2131-2157.
- CHACRA, A.R.** (2006). Efeitos fisiológicos das incretinas. Johns Hopkins Advanced Studies in Medicine, 6(7B), Julho. [Em linha]. Disponível em http://www.jhasim.com/files/articlefiles/pdf/ASIM_Issue_6_7B_p613_617.pdf. [Consultado em 07/06/2009].
- CREUTZFELDT, W.** (1979). The incretin concept today. *In: Diabetologia*, 16, Nº 2, pp.75-85.
- DAVIDSON, J.A., PARENTE, E.B. E GROSS, J.L.** (2008). Incretin mimetics and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: innovative treatment therapies for type 2 diabetes. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 52(6), Agosto. [Em linha]. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S000427302008000600016&script=sci_arttext&lng=en. [Consultado em 07/06/2009].
- FEHSE, F., TRAUTMANN, M., HOLST, J.J., HALSETH, A.E., NANAYAKKARA, N., NIELSEN, L.L., FINEMAN, M.S., KIM, D.M. E NAUCK, M.A.** (2005). Exenatide augments first end second-phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes. *In: The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90, Nº 11, pp. 5991-5997.
- FORTI, A.C.** (2006). Estratégias terapêuticas baseadas nas vias do GLP-1. Johns Hopkins Advanced Studies in Medicine, 6(7B), Julho. [Em linha]. Disponível em http://www.jhasim.com/files/articlefiles/pdf/ASIM_Issue_6_7B_p618_626_R1.qxp.pdf. [Consultado em 10/06/2009].
- GALLWITZ, B.** (2007). Betazellen, Inseln und Inkretine. *In: Diabetologie*, 2, pp. R1-R24.
- HAVALE, S.H. E PAL, M.** (2009). Medicinal chemistry approaches to the inhibition of the dipeptidyl peptidase-4 for the treatment of type 2 diabetes. *In: Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 17, Nº 5, pp. 1783-1802.
- HEINE, R.J., VAN GAAL, L.F., JOHNS, D., MIHM, M.J., WIDEL, M.H. E BRODOWNS, R.G.** (2005). Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *In: Annals of Internal Medicine*, 143, Nº 8, pp. 559-569.
- NAUCK, M.A., STÖCKMANN, F., EBERT, R. E CREUTZFELDT, W.** (2002). Reduced incretin effect in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *In: Diabetologia*, 29, Nº 1, pp. 46-54.
- NAUCK, M.A., DURAN, S., KIM, D., NORTHRUP, J., FESTA, A., BRODOWNS, R. E TRAUTMANN, M.** (2007). A comparison of twice daily exenatide and biphasic insulin aspartat in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *In: Diabetologia*, 50, Nº 2, pp. 259-267.
- RANGANATH, L.** (2008). The entero-insular axis: implications for human metabolism. *In: Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 46, Nº 1, pp. 43-56.
- RATNER, R.E., GUIVARCH, P.H., DREYFUS, J.F., ET AL.** (2005). Effects of DAC-GLP-1 (CJC-1131) on glycemic control and weight over 12 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *In: Paper presented at: the 65th Scientific Sessions of the American Diabetes Association*, June 10-14, San Diego, Calif. Abstract 10-OR.
- RIDDLE, M.C., HENRY, R.R., POON, T.H., BEI ZHANG, MAC, S.M., HOLCOMBE, J.H., KIM, D.D E MAGGS, D.G.** (2006). Exenatide elicits sustained glycaemic control and progressive reduction of body weight in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by sul-

- phonylureas with or without metformin. *In: Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 22, Nº 6, pp. 483-491.
- SINAIKO, A. (2007). Obesidade, resistência à insulina e síndrome metabólica. *Jornal de Pediatria (Rio J.)*, 83(1). [Em linha]. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S002175572007000100002&script=sci_arttext&tlng=in. [Consultado em 09/06/2009].
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (2007). Perfil terapêutico dos incretinomiméticos. *In: Revista Brasileira de Diabetes*. Suplemento Especial, nº 3.
- SZAYNA, M., DOYLE, M.E., BETKEY, J.A., HOLLOWAY, H.W., SPENCER, R.G.S., GREIG, N.H. E EGAN, J.M. (2000). Exedin-4 decelerates food intake, weight gain, and fat deposition in Zucker rats. *In: Endocrinology*, 141, Nº 6, pp. 1936-1941.
- TALAULICAR, M. (2008). Incretin and its use in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *In: Medicina Interna*, 15, Nº 3, pp. 207-213.
- TURTON, M.D., O'SHEA, D., GUNN, I., BEAK, S.A., EDWARDS, C.M.B., MEERAN, K., CHOI, S.J., TAYLOR, G.M., HEATH, M.M., LAMBERT, P.D., WILDING, J.P.H., SMITH, D.M., GHATEI, M.A., HERBERT, J. E BLOOM, S.R. (1996). A role for glucagons-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *In: Nature*, 379, pp. 69-72.
- VASQUES, A.C.J., PEREIRA, P.F., GOMIDE, R.M., BATISTA, M.C.R., CAMPOS, M.T.F.S., SANT'ANA, L.F.R., ROSADO, L.F.P.L. E PRIORE, S.E. (2007). Influence of body weight excess and central adiposity in glycemic and lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 51(9), São Paulo, Dec. [Em linha]. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S000427302007000900015&script=sci_arttext&tlng=in. [Consultado em 11/06/2009].
- VERDICH, C., FLINT, A., GUTZWILLER, J.P., NÄSLUND, E., BEGLINGER, C., HELLSTRÖM, P.M., LONG, S.J., MORGAN, L.M., HOLST, J.J. E ASTRUP, A. (2001). A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans. *In: The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86, Nº 9, pp. 4382-4389.
- VILSBOLL, T. E HOLST, J. (2004). Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus. *In: Diabetologia*, 47, Nº 3, pp. 1249-1258.
- WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION. (2006). Diabetes. [Em linha]. Disponível em <http://www.who.int/diabetes/en/>. [Consultado em 08/06/2009].
- ZANATTA, L. (2007). Efeito insulino-mimético do canferol-3-neohesperidosídeo na captação da 2-[¹⁴C(U)]-deoxi-D-Glicose no músculo sóleo de ratos. [Em linha]. Disponível em <http://tede.ufsc.br/teses/PCCF0092.pdf>. [Consultado em 08/06/2009].
- ZINMAN, B., HOOGERWEG, B.J., DURAN, G.S., MILTON, D.R., GIACONIA, J.M., KIM, D.D., TRAUTMANN, M.E. E BRODOWS, R.G. (2007). The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *In: Annals of Internal Medicine*, 146, Nº 7, pp. 477-485.