

Efecto de liraglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlada con hipoglucemiantes orales

Carlos J Castro-Sansores
Ana Cristina Franco-Marín
Germán Martínez-Díaz

Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatán.

RESUMEN

Antecedentes: en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 está presente el “efecto incretina”, pero notablemente reducido en comparación con las personas sin esta enfermedad. La liraglutida es un análogo del GLP-1, que en estudios ha demostrado efecto benéfico en la glucosa plasmática.

Objetivo: determinar su efecto en la hiperglucemia de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, que no estaban controlados y que recibían tratamiento con hipoglucemiantes orales.

Material y método: estudio pre-experimental, longitudinal, prospectivo, observacional y analítico, efectuado en pacientes que acudieron a la consulta externa de Medicina Interna de un hospital de tercer nivel en Mérida, Yucatán, México. Se incluyeron pacientes adultos entre 20 y 70 años de edad, con diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2, de más de cinco años de evolución y con concentraciones de hemoglobina glucosilada mayores de 7% a pesar de recibir tratamiento con al menos dos hipoglucemiantes orales. Las variables paramétricas se expresan en frecuencias y valores porcentuales. El análisis de las variables continuas se expresa en valores promedio y su desviación estándar. Se compararon las variables pre y posprueba y un valor de p menor de 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

Resultados: se incluyeron 30 pacientes, 16 (51.6%) mujeres y 14 (45.2%) hombres, con promedio de edad de 50.4 años (límites: 38 y 68). El valor promedio de la HbA1c alcanzó reducción de 1.8% en 12 semanas de tratamiento con liraglutida (9.7 a 7.9%), resultado estadísticamente significativo ($p < 0.0001$).

Conclusiones: la liraglutida demostró efectos benéficos en el control de los pacientes diabéticos y contribuyó a la reducción de otros factores, como el sobrepeso y la hipertensión arterial. Este trabajo puede dar paso a estudios con más pacientes y más prolongados, que evidencien los efectos de liraglutida a corto, mediano y largo plazos.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, liraglutida, GLP-1, incretinas.

Effect of liraglutide in patients with diabetes mellitus type 2 not-controlled with oral hypoglycemic drugs

ABSTRACT

Background: In patients with type 2 diabetes mellitus the “incretin effect” is present, but greatly reduced compared to those without this

Recibido: 27 de octubre 2014

Aceptado: 22 de enero 2015

Correspondencia: Dr. Carlos J Castro Sansores
Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Yucatán
Av. Itzaes 498 por 59-A
97000 Mérida, Yucatán, México
ccastrosansores@gmail.com
castros@correo.uady.mx

Este artículo debe citarse como

Castro-Sansores CJ, Franco-Marín AC, Martínez-Díaz G. Efecto de liraglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlada con hipoglucemiantes orales. Med Int Méx 2015;31:137-144.

disease. The liraglutide is a GLP-1 analogous, which has been shown in studies to have beneficial effects on blood glucose concentrations.

Objective: To determine the effect of liraglutide on the hyperglycemia of patients with type 2 diabetes mellitus, which were not controlled and were treated with at least two oral hypoglycemic agents.

Material and method: A pre-experimental, longitudinal, prospective, observational and analytical study was conducted in outpatient attended in a clinic of Internal Medicine of a tertiary hospital in Merida, Yucatan, Mexico. Adult patients between 20 and 70 years old were included, previously diagnosed with T2DM, with more than five years of evolution and glycosylated hemoglobin levels greater than 7% despite treatment with at least two oral hypoglycemic. Parametric variables were expressed as frequencies and percentages. The analysis of continuous variables was expressed as mean values and standard deviation. Pre and post-test variables were compared and a value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results. A total of 30 patients, 16 (51.6%) women and 14 (45.2%) men with a mean age of 50.4 (38-68) years were studied. The average HbA1c achieved a reduction of 1.8% in twelve weeks of treatment with liraglutide (9.7 to 7.9%), this result was statistically significant ($p < 0.0001$).

Conclusion: Liraglutide demonstrated beneficial effects in the control of diabetic patients and contributed to the improvement of other factors such as overweight and hypertension, and may give way to larger studies in number of patients and longer period of time, to demonstrate the effects of liraglutide in the short, medium and long term.

Key words: diabetes mellitus type 2, liraglutide, GLP-1, incretin.

ANTECEDENTES

La diabetes mellitus tipo 2 es la segunda enfermedad crónico-degenerativa que más afecta a los adultos. La prevalencia continúa creciendo de manera progresiva, lo que se ha estimado, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, en un millón de pacientes nuevos por año. En México, de acuerdo con varios estudios epidemiológicos nacionales, la prevalencia ha aumentado en adultos mayores de 20 años: de 4.6% en 1993, 5.8% en 2000, 7% en 2006 y 9.2% en 2012.¹⁻⁵

Los mecanismos etiopatogénicos de la diabetes mellitus tipo 2 son bien conocidos y existen factores determinantes que contribuyen a su progresión. Entre éstos está un déficit de hormonas –las incretinas– producidas en el intestino que, ahora se conoce, tienen un papel relevante en la fisiopatogenia de la enfermedad.^{6,7}

El efecto incretina se describió en el decenio de 1960 y contribuye a la amplificación de la respuesta insulínica a la glucosa cuando se administra por vía oral, contrariamente a lo que ocurre cuando se administra por vía

endovenosa. En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 está presente el efecto incretina, pero notablemente reducido en comparación con las personas sin esta enfermedad. En los enfermos, la liberación de insulina se observó disminuida y retardada tras la administración de glucosa por vía oral. Esto se ha atribuido a diversos factores, como secreción insuficiente y metabolismo acelerado del péptido análogo a glucagón-1 (GLP-1), lo que resulta en concentraciones reducidas y actividad disminuida en pacientes diabéticos.^{6,7}

La liraglutida es un análogo acilado del GLP-1 de acción prolongada, que en estudios realizados en animales y humanos ha demostrado efecto benéfico en las concentraciones de glucosa plasmática, así como seguridad en su administración.⁸

Diferentes estudios han demostrado su efecto favorable en el control de la diabetes mellitus tipo 2 con reducciones de HbA1c de, incluso, aproximadamente 1.6%.^{8,9}

Además, la liraglutida puede tener efectos positivos en el control del peso, la presión arterial sistólica y las concentraciones de lípidos.^{10,11}

Por tal motivo, nos propusimos determinar el efecto de liraglutida en la hiperglucemia de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no estaban controlados y recibían tratamiento con hipoglucemiantes orales.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio pre-experimental de un solo grupo, con un diseño preprueba-posprueba (longitudinal, prospectivo, observacional y analítico). Se incluyeron 30 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que acudieron a la consulta externa de Medicina Interna de un hospital de tercer nivel en Mérida, Yucatán, México.

Se incluyeron pacientes adultos de uno u otro género, de 20 a 70 años de edad, con diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2, de más de cinco años de evolución de acuerdo con los criterios de la Asociación Americana de Diabetes y con concentraciones de hemoglobina glucosilada (HbA1c) mayores de 7% a pesar de recibir tratamiento con al menos dos hipoglucemiantes orales.

Se excluyeron los pacientes con enfermedades hepáticas o renales, con abuso de alcohol, mujeres embarazadas, pacientes en tratamiento con corticoesteroides y anabólicos esteroideos y en tratamiento con hipoglucemiantes orales en los que se hubiera modificado la terapéutica en los tres meses previos al inicio del tratamiento con liraglutida. Se eliminaron los pacientes sin estudios de laboratorio completos, que no hubieran acudido a su cita de control posterior al inicio del medicamento y que durante el tratamiento con liraglutida tuvieran descontrol hiperglucémico mayor de 300 mg/dL y que ameritaran tratamiento con insulina.

Las variables dependientes fueron: concentración de HbA1c, peso corporal, perfil de lípidos [colesterol total, colesterol HDL (C-HDL), colesterol LDL (C-LDL) y triglicéridos] y cifras de presión arterial.

A cada paciente se le realizó una evaluación clínica completa, se le refirió a consulta nutricional para lineamientos dietéticos específicos y minimizar el riesgo de claudicaciones en la dieta. Se informó a cada paciente acerca del tratamiento con liraglutida, de sus beneficios, efectos adversos, disponibilidad, modo de administración y dosificación. De igual manera, se informó acerca de la investigación y su confidencialidad, solicitando un consentimiento informado según la Norma Oficial Mexicana en el que el paciente aceptó su participación.

A cada paciente se le solicitaron estudios de gabinete completos previos al tratamiento y a 12 semanas del mismo (colesterol total, C-HDL, C-LDL, triglicéridos y HbA1c). El tratamiento se inició con una dosis de 0.6 mg de liraglutida diaria subcutánea, a partir de la segunda semana la dosis se aumentó a 1.2 mg y a la tercera semana a 1.8 mg para mantenerse en esta dosis hasta la evaluación final. La administración en dosis incrementadas tuvo como finalidad reducir los efectos gastrointestinales. También para disminuir la posibilidad de molestia o irritación local se administró vía subcutánea, de manera rotatoria en el muslo, el abdomen o el antebrazo. Para garantizar la adecuada aplicación del medicamento, el paciente fue capacitado por un médico. Dos semanas previas al cumplimiento del lapso de 12 semanas, se envió un correo electrónico a cada paciente, recordándole su cita.

Para la recolección de datos se creó una hoja de datos en Excel y el análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS versión 15.0 para Windows. Las variables paramétricas se expresan en frecuencias y valores porcentuales. El análisis de las variables continuas se expresa en valores promedio y su desviación estándar. Un valor de p menor a 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

Se realizó un análisis explorador de los resultados para identificar las distribuciones de los datos y evaluar de modo univariable las pruebas paramétricas y no paramétricas a través de la prueba Z y de independencia, respectivamente. Después, de acuerdo con el análisis explorador y con parámetros de normalidad, se utilizó la prueba de Wilcoxon o T de Student, según correspondiese.

RESULTADOS

Se incluyeron 30 pacientes, 16 (51.6%) mujeres y 14 (45.2%) hombres, con promedio de edad de 50.4 (38-68) años. Dos (6.5%) pacientes tenían

educación básica, 11 (36.6%) educación media y 17 (56.6%) educación superior. El peso corporal tuvo una amplia distribución con promedio de 97.4 (56-195) kg. Los valores basales del perfil del lípidos, la HbA1c y la presión arterial fueron: colesterol total: 203.5 ± 81 mg/dL, triglicéridos: 218 ± 274 mg/dL, C-LDL: 92 ± 29 mg/dL, C-HDL: 40 ± 13 mg/dL, HbA1c: $9.7 \pm 2.3\%$. La presión arterial sistólica tuvo un promedio de 134 ± 16 mmHg y la diastólica de 82 ± 5 mmHg.

Después de 12 semanas de tratamiento con liraglutida, el peso corporal promedio mostró reducción de 7.5 kg (97.4 a 89.9 kg; $p=0.041$), esta diferencia fue estadísticamente significativa (Figura 1).

El cuanto al perfil de lípidos, el colesterol total posterior a 12 semanas de tratamiento con liraglutida tuvo reducción de 23 mg/dL en promedio (203.56 ± 81 a 180.46 ± 72 mg/dL; $p=0.01$), el C-HDL se incrementó, en promedio, 3.1 mg/dL (40.4 ± 13 a 43.5 ± 13 mg/dL), el C-LDL se redujo, en promedio, 6.5 mg/dL (92.2 ± 29 a 85.7 ± 27 mg/dL) y, de igual manera, el promedio de los triglicéridos se redujo en 45.1 mg/dL (218.3 ± 274 a 173.2 ± 119 mg/dL). Cuadro 1

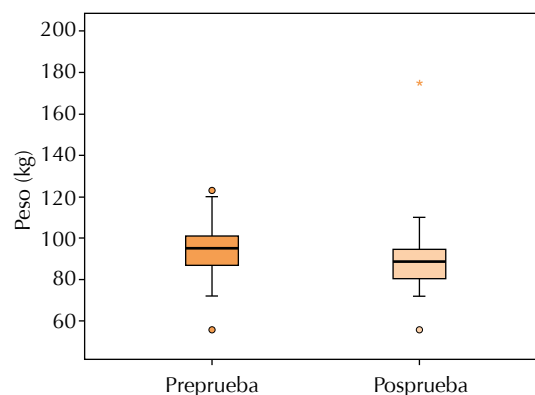


Figura 1. Gráfica de caja comparativa del peso previo y posterior al tratamiento con liraglutida. $p=0.041$.

Cuadro 1. Características descriptivas del perfil de lípidos previo y posterior al tratamiento con liraglutida

	Preprueba	Posprueba	Valor de p
Colesterol total (mg/dL)	203±81	180±72	0.01
Colesterol LDL (mg/dL)	92±29	85±27	0.21
Colesterol HDL (mg/dL)	40±13	43±13	0.19
Triglicéridos (mg/dL)	218±274	173±11	0.75

El valor promedio de la HbA1c alcanzó una reducción de 1.8% en 12 semanas de tratamiento con liraglutida (9.7 a 7.9%); este resultado fue estadísticamente significativo ($p < 0.0001$). Figura 2

La presión arterial sistólica registró una reducción promedio de 12 mmHg al pasar de un valor preprueba de 134 mmHg a un valor posprueba de 122 mmHg ($p = 0.002$). En cuanto a la presión arterial diastólica preprueba ésta tuvo un valor de 82 mmHg y, posterior a las 12 semanas de liraglutida, se observó un promedio de 81 mmHg ($p = 0.5$).

En relación con los efectos adversos, la náusea fue el efecto más referido en cuatro pacientes

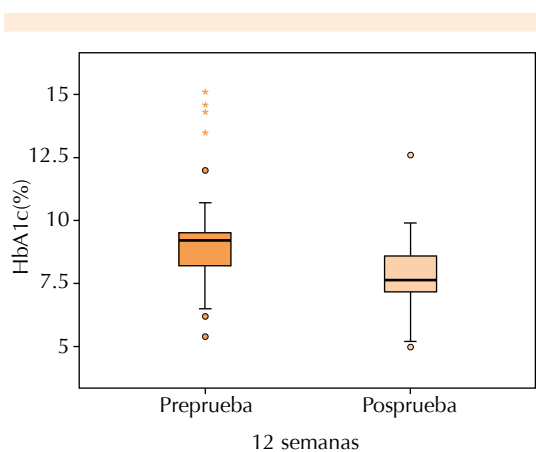


Figura 2. Gráfica de caja comparativa del valor de la HbA1c previa y posterior al tratamiento con liraglutida.

(12.9%), seguida de la cefalea en dos pacientes (6.5%) y el vómito en uno (3.2%). Ningún paciente abandonó el tratamiento por los efectos adversos y todos fueron tolerados a lo largo del estudio.

DISCUSIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad progresiva multifactorial, asociada con disfunción de las células β pancreáticas, resistencia a la insulina e incapacidad de suprimir la secreción de glucagón, lo que está estrechamente vinculado con complicaciones micro y macrovasculares.¹²

Según la Asociación Americana de Diabetes, el manejo óptimo de la diabetes requiere un tratamiento intensivo y temprano para el control glucémico y, al mismo tiempo, reducir los efectos potencialmente relacionados con el tratamiento. El Estudio Prospectivo de Diabetes a gran escala en el Reino Unido (UKPDS por sus siglas en inglés) demostró que en sujetos con diabetes mellitus tipo 2, mantener un buen control glucémico a largo plazo es una tarea difícil con los fármacos antidiabéticos actualmente disponibles; esto se debe al deterioro continuo de la función de las células β , mecanismo subyacente de la diabetes. Los tratamientos actualmente disponibles proporcionan un control glucémico a corto y mediano plazos y resultan con efectos potencialmente nocivos para el buen control metabólico, como la ganancia ponderal y la hipoglucemia.^{13,14}

La liraglutida es un análogo de la GLP-1 que estimula la secreción de insulina, inhibe la liberación de glucagón de forma glucosa-dependiente, además de preservar la masa y la función celular de las células β ,^{6,7} por lo que estos efectos lo convierten en un candidato potencial para modificar la historia natural de la diabetes; asimismo, tiene potenciales efectos benéficos en

el peso corporal, la presión arterial, el perfil de lípidos y la disminución de la glucemia.

El efecto de liraglutida en el control glucémico de nuestro estudio fue evidente, pero en este grupo de pacientes, además, se reportó reducción del peso corporal de 7.6% en la semana 12 de tratamiento. Existe diferencia entre nuestros resultados y los de otros estudios, como los estudios LEAD-1 y LEAD-2 donde la reducción de peso fue de 1.4-2.3 kg y 2.6-2.8 kg a dosis de 1.2 y 1.8 mg, respectivamente. Sin embargo Arne Astrup y su grupo observaron disminución de incluso 7.2 kg a dosis de 1.2-3 mg de liraglutida en pacientes obesos sin diabetes.¹⁵ Esto podría explicarse, como describió Litwak y colaboradores, porque a mayor índice de masa corporal, mayor es la reducción de peso con liraglutida;¹⁶ hecho que probablemente ocurrió con un paciente de nuestro estudio que en la determinación basal pesó 195 kg y alcanzó una disminución de 20 kg posterior al medicamento.

La reducción en el valor promedio de la HbA1c fue similar a lo descrito por Vilsboll y su grupo, quienes después de 14 semanas de tratamiento obtuvieron una reducción de 1.7%.¹⁷ De igual manera, en el estudio LEAD-1 se observó una reducción de incluso 1.9% con la dosis de 1.8 mg, con reducción importante de eventos hipoglucémicos.¹⁸

El efecto del liraglutida puede atribuirse a múltiples mecanismos benéficos en el metabolismo de la glucosa. Entre éstos se ha observado un incremento en la primera fase de liberación de la insulina de 34%, aumento del número de las células β funcionales de 30 a 69%, disminución de 20% de las concentraciones posprandiales de glucagón y reducción de las concentraciones de glucosa en ayuno entre 15 y 44 mg/dL y posprandial entre 31 y 49 mg/dL.^{8,10} En otros estudios se ha reportado que al igual que la HbA1c, la función de las células β (según la medición de

concentraciones de insulina y glucosa en ayunas) mejora significativamente después de 12 semanas de tratamiento y las concentraciones de glucosa sérica en ayunas disminuyen a partir de la primera semana de tratamiento.¹⁹

En este trabajo la liraglutida no demostró efecto significativo en el perfil lipídico, con excepción del colesterol total, como lo señalan en su investigación Ampudia-Blasco y su grupo,²⁰ en la que el efecto de liraglutida en los lípidos fue más bien modesto.

Aunque en cuanto al perfil lipídico no existen muchos estudios que indiquen su efecto, Zúñiga-Guajardo y colaboradores consideraron que la liraglutida puede tener un efecto benéfico en las concentraciones de C-HDL, con un probable efecto antiaterosclerótico.¹⁹

Existe mayor reducción de la HbA1c en pacientes tratados previamente con un solo fármaco hipoglucemiante que con dos o más;²⁰ esta investigación se realizó en pacientes con descontrol metabólico en tratamiento con dos o más hipoglucemiantes; por lo que pudieran verse afectados los resultados en cuanto al control glucémico.

De cualquier modo, estos datos sugieren beneficios adicionales en la preservación de la función secretora y en la citoprotección de la masa celular β , que contribuyen a mejorar la sostenibilidad del control glucémico durante un mayor periodo, evitando o disminuyendo la necesidad de agregar otros compuestos.

En nuestro estudio se observó una reducción significativa de la presión arterial sistólica, como lo demostraron Fonseca y colaboradores en su metaanálisis de los estudios LEAD y, aunque existe controversia en cuanto este hecho y la posible influencia de la reducción de peso en la presión arterial, ésta se observó en las primeras

dos semanas de tratamiento con la liraglutida, por lo que es poco probable que la pérdida ponderal explique los efectos a corto plazo en la presión arterial.

A diferencia de la relación establecida entre la liraglutida y la presión arterial sistólica, el efecto en la diastólica no está bien definido, hecho respaldado en los estudios LEAD en los que no se observó una diferencia significativa de ésta. Sin embargo, Dharmalingam y su grupo refieren reducciones significativas de la presión diastólica.⁸

Los efectos gastrointestinales, principalmente las náuseas, el vómito y la diarrea, son los acontecimientos adversos más comunes en pacientes tratados con liraglutida. Sin embargo, éstos son leves y su incidencia disminuye con el tiempo; en la mayoría de los casos desaparecen dentro de las 12 semanas de inicio del tratamiento.²¹

Nuestro estudio tiene algunas limitantes, como el control estricto de la dieta, la combinación con otros hipoglucemiantes y el número reducido de pacientes incluidos que pueden afectar los resultados. Sin embargo, la administración de liraglutida demostró efectos benéficos en el control de los pacientes diabéticos y contribuyó a la reducción de otros factores, como el sobrepeso y la hipertensión arterial, y puede dar paso a estudios con más pacientes y más prolongados, que evidencien los efectos de liraglutida a corto, mediano y largo plazos.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Global status report on non-communicable diseases 2010. Description of the global burden of NCDs, their risk factors and determinants. http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/
2. Secretaría de Salubridad y Asistencia. Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas 1993. México: Secretaría de Salud, 1994.
3. Velázquez-Monroy O, Rosas Peralta M, Lara Esqueda A, Pastelín Hernández G, et al. Prevalencia e interrelación de enfermedades crónicas no transmisibles y factores de riesgo cardiovascular en México: Resultados finales de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Arch Cardiol Mex* 2003;73:62-77.
4. Olaíz G, Rivera J, Shamah T, Rojas R, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Instituto Nacional de Salud Pública 2006:1-113.
5. Rivera-Dommarco J, Gutiérrez JP. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales. Instituto Nacional de Salud Pública, 2012.
6. Drucker D. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2929-2940.
7. Creutzfeldt W. The pre-history of the incretin concept. *Regul Pept* 2005;128:87-91.
8. Dharmalingam M, Sriram U, Barrauh M. Liraglutide: A review of its therapeutic use as a once daily GLP-1 analog for the management of type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab* 2011;15:9-17.
9. Peterson G, Pollom R. Liraglutide in clinical practice: dosing, safety, and efficacy. *Int J Clin Pract* 2010;64:35-43.
10. Ryan G, Foster K, Johnson L. Review of the therapeutic uses of liraglutide. *Clin Ther* 2011;33:793-811.
11. Inoue K, Maeda N, Kashine S, Fujishima S, et al. Short-term effects of liraglutide on visceral fat adiposity, appetite, and food preference: a pilot study of obese Japanese patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology* 2011;10:109-117.
12. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2014. *Diabetes Care* 2014;37:14-80.
13. 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). *Lancet* 1998;352:837-853.
14. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-2443.
15. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, et al.; NN8022-1807 Study Group. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009;374:1606-1616.
16. Litwak L, Maffei L, Viñes G, Cintora H, et al. Liraglutida, análogo de GLP-1 humano de administración una vez al día, mejora el control glucémico global en sujetos con diabetes tipo 2. Análisis de la cohorte en sujetos argentinos en los LEAD 1 y 5. *Rev Soc Arg Diabet* 2009;43:137-149.
17. Vilsboll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, Krarup T, et al. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1608-1610.
18. Marre M, Shaw J, Brändle M, Bebakar WMW, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improve-

- ments in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabetic Medicine* 2009;26:268-278.
19. Zúñiga-Guajardo S, Aldrete J, Alexanderson E, Arechavaleta M, et al. Liraglutida en el contexto actual del tratamiento de la diabetes tipo 2. *Med Int Méx* 2011;27:141-159.
 20. Ampudia-Blasco F, Calvo C, Cos X, García J, et al. Liraglutida en el tratamiento de la diabetes tipo 2: recomendaciones para una mejor selección de los pacientes, desde una visión multidisciplinaria. *Av Diabetol* 2010:1-9.
 21. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Inter J Obes* 2011;1-11.