



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Instituto de Semiótica Clínica

### **Agonistas do recetor do GLP1 na prevenção de Acidente Vascular Cerebral em doentes com Diabetes Mellitus**

João Pedro Lima Pereira Paredes

**Orientado por:**

Professora Doutora Mariana Alves

**Co-Orientado por:**

Doutora Andreia Lopes

---

**Abril'2024**

## Resumo

Nesta tese será abordado o efeito dos agonistas do recetor do *glucagon-like peptide-1* (GLP1) na prevenção de ocorrência de acidentes vasculares cerebrais (AVC) em doentes com diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2.

A Diabetes Mellitus é uma doença crónica altamente prevalente a nível mundial, estando associada ao envelhecimento vascular prematuro, o que, por sua vez, é um fator de risco considerável para a ocorrência de AVC.

Os agonistas do recetor do GLP1 são uma classe de fármacos que tem sido utilizada para o tratamento da Diabetes Mellitus e em ensaios clínicos surgiu a hipótese de os mesmos serem benéficos a nível cardiovascular.

O principal objetivo desta revisão narrativa prende-se na identificação, análise e sistematização da evidência existente relativa ao papel dos agonistas do recetor do GLP1 na redução do risco de ocorrência de AVC em doentes diabéticos.

Para a elaboração desta revisão narrativa foi utilizado o motor de busca *PubMed*. Realizou-se uma seleção dos artigos mais relevantes e procedeu-se à análise dos mesmos.

Os resultados obtidos sugerem um papel protetor a nível cerebrovascular dos agonistas do recetor do GLP1 em prevenção secundária, apontando para uma redução significativa na incidência de AVC em doentes com diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 e que realizam terapêutica com medicamentos pertencentes a esta classe farmacológica.

Palavras-chave: Acidente vascular cerebral, Diabetes Mellitus, Agonistas do recetor do GLP1, prevenção

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do autor, não sendo a FMUL responsável pelos conteúdos nele apresentados.

## Abstract

This thesis will address the effect of glucagon-like peptide-1 (GLP1) receptor agonists in preventing the occurrence of cerebrovascular accidents (CVA) in patients diagnosed with type 2 Diabetes Mellitus.

Diabetes Mellitus is a highly prevalent chronic disease worldwide, associated with premature vascular aging, which in turn is a considerable risk factor for the occurrence of stroke.

GLP1 receptor agonists are a class of drugs that have been used to treat Diabetes Mellitus and in clinical trials has emerged the hypothesis that they are beneficial at a cardiovascular level.

The main objective of this thesis is to identify, analyze and systematize the existing evidence regarding the role of GLP1 receptor agonists in reducing the risk of stroke in patients with type 2 Diabetes Mellitus.

To prepare this thesis, the search engine PubMed was used, and then the most relevant articles were selected and analyzed.

The results obtained suggest a protective role at the cerebrovascular level of GLP1 receptor agonists in secondary prevention, pointing to a significant reduction in the incidence of stroke in patients diagnosed with type 2 Diabetes Mellitus and undergoing therapy with medications belonging to this pharmacological class.

Keywords: Stroke, Diabetes Mellitus, GLP1 receptor agonists, prevention

This dissertation is the sole responsibility of the author, and FMUL is not responsible for the contents presented.

## Índice

Introdução.....	4
Métodos .....	6
Diabetes e Acidente Vascular Cerebral.....	7
Patofisiologia da Diabetes.....	8
Necessidade da realização de estudos que demonstrem benefício a nível cardiovascular .....	9
Agonistas do recetor do GLP1.....	10
Efeitos secundários dos agonistas do recetor do GLP1 .....	12
Eficácia dos agonistas do recetor do GLP1 no controlo da glicémia.....	13
Efeitos benéficos a nível cardiovascular .....	13
Evidência presente em ensaios clínicos e meta-análises.....	14
Conclusão .....	22
Bibliografia .....	23

## Introdução

A Diabetes Mellitus é uma doença crónica altamente prevalente a nível mundial, estando associada ao envelhecimento vascular prematuro, o que, por sua vez, constitui um fator de risco considerável para a ocorrência de acidentes vasculares cerebrais (AVC) (Goldenberg et al., 2022; Lau et al., 2019).

A nível mundial, em 2021, a Diabetes Mellitus afetava cerca de 536.6 milhões de pessoas, estimando-se que, em 2045, esse número atinja os 783.2 milhões (Sun et al., 2022). Tal crescimento implica um aumento de prevalência da doença a nível global, passando de 10.5% para 12.2% entre os dois períodos (Sun et al., 2022). Tendo como referência o valor de hemoglobina glicada (HbA1c) para o diagnóstico de Diabetes, estima-se que a sua prevalência na população portuguesa com idades compreendidas entre os 25 e os 74 anos seja de 9.9% (Barreto et al., 2018).

Existem vários mecanismos fisiopatológicos que, de forma plausível, são capazes de explicar o facto de a Diabetes Mellitus potenciar a ocorrência de AVC, nos quais se incluem a disfunção do endotélio vascular, o aumento da rigidez das paredes arteriais, o aumento da inflamação sistémica e o espessamento da membrana basal capilar (Chen et al., 2016).

O diagnóstico de Diabetes Mellitus está presente, em média, em 26% das pessoas com AVC hemorrágico e 33% das pessoas com AVC isquémico (Bloomgarden & Chilton, 2021). É também reconhecido que os doentes que apresentam, concomitantemente, o diagnóstico de AVC e Diabetes Mellitus apresentam pior prognóstico clínico, nomeadamente no que diz respeito à fase aguda/subaguda, onde a prevalência de infeções é mais elevada (pneumonia e infeções do trato urinário) e existe maior taxa de mortalidade, bem como a longo prazo, uma vez que estes doentes se encontram em maior risco de ocorrência de eventos cardiovasculares fatais (Goldenberg et al., 2022).

Apesar da evolução do conhecimento médico no que concerne ao diagnóstico precoce e armas terapêuticas, a prevalência de AVC em indivíduos com diabetes permaneceu relativamente estável ao longo do tempo (Fang & Selvin, 2021). A redução

do risco de AVC em pessoas com diabetes tradicionalmente concentrava-se na redução dos níveis de HbA1c (Goldenberg et al., 2022). Tendo em conta este facto, torna-se evidente a razão pela qual, no passado, os fármacos utilizados no tratamento da diabetes eram aprovados com base na eficácia de controlo glicémico demonstrada nos ensaios clínicos.

Contudo, após o surgimento de evidência de que alguns destes fármacos causariam efeitos nefastos a nível cardiovascular (Nissen et al., 2005; Nissen & Wolski, 2007) e de que a redução da HbA1c não tem conduzido a resultados suficientemente robustos em termos de redução das complicações macrovasculares (Boussageon et al., 2011), tornou-se necessária a aprovação de fármacos que demonstrassem benefício e segurança do ponto de vista metabólico e cardiovascular. Tal foi possível com o desenvolvimento de uma classe de fármacos designada por agonistas do recetor do *glucagon-like peptide-1* (GLP1) (Strain et al., 2020).

## Métodos

Para a elaboração desta revisão narrativa foi utilizado o motor de busca *PubMed*, utilizando os seguintes conceitos-chave: stroke AND diabetes AND glp1 agonists; stroke AND diabetes; stroke AND glp1 agonists; stroke AND diabetes AND liraglutide; stroke AND diabetes AND semaglutide; diabetes AND prevalence AND Portugal; diabetes AND prevalence AND world. Procedeu-se, ainda, à pesquisa dos seguintes ensaios clínicos: LEADER; SUSTAIN-6; PIONEER-6; Harmony Outcomes; ELIXA; EXSCEL; AMPLITUDE-O; REWIND.

Realizou-se uma seleção dos artigos mais relevantes tendo em conta o número de citações, o fator de impacto da revista em que se encontravam publicados e a qualidade metodológica dos estudos, nomeadamente no que concerne aos critérios de inclusão e exclusão dos participantes incluídos no estudo, análise estatística e discussão de resultados.

Em seguida, procedeu-se à leitura dos mesmos, analisando-se os objetivos, as hipóteses, os métodos, os resultados e as conclusões dos mesmos.

Foram incluídos artigos que se encontravam redigidos em inglês e em português e foram analisadas todas as modalidades de estudos com o objetivo de incluir o número máximo de estudos possível.

Após este passo, foi realizada uma comparação entre as informações dos diferentes artigos, identificando-se as semelhanças, as diferenças bem como as convergências e as divergências dos mesmos.

Por fim, elaborou-se uma análise e síntese das informações obtidas através dos artigos científicos com o objetivo de dar resposta à questão central desta revisão narrativa.

## Diabetes e Acidente Vascular Cerebral

As doenças cardiovasculares, onde se inclui o AVC, representam a principal causa de morte em Portugal, sendo consideradas um problema de saúde com diversas implicações deletérias a nível individual, familiar e social (Chen et al., 2016).

A Diabetes Mellitus é um dos fatores de risco modificáveis com maior impacto no desenvolvimento de doenças cardiovasculares, estando bem estabelecido na literatura o seu contributo como fator de risco para a ocorrência de AVC (Bloomgarden & Chilton, 2021; Chen et al., 2016). Adicionalmente, o diagnóstico de Diabetes Mellitus encontra-se associado a um aumento da mortalidade, da duração do internamento hospitalar e das taxas de readmissão, assim como a piores resultados funcionais no que respeita à fase de reabilitação após a ocorrência do AVC (Lau et al., 2019). Torna-se evidente que é fundamental o controlo da Diabetes, pois constitui uma forma efetiva de prevenir o aumento de incidência de AVC, bem como a sua recorrência (Chen et al., 2016).

Estudos epidemiológicos demonstraram que a presença de Diabetes Mellitus, independentemente da existência de outros fatores de risco cardiovasculares, duplica o risco de doenças vasculares, nomeadamente AVC, sendo que o *hazard ratio* (HR) da ocorrência de AVC em doentes com Diabetes Mellitus mostrou ser de 2,27 (95% (Intervalo de Confiança [IC]: 1,95-2,65) para AVC isquémico, 1,56 (95% CI: 1,19-2,05) para AVC hemorrágico e 1,84 (95% CI: 1,59-2,13) para AVC não classificado (Emerging Risk Factors Collaboration et al., 2010). Outros estudos mostraram que em doentes com diagnóstico prévio de Diabetes Mellitus e que sofreram AVC, os trombos apresentavam uma constituição rica em fibrina e com menor conteúdo eritrocitário, promovendo uma menor viabilidade da recanalização (Bradley et al., 2022).

À entrada do serviço de urgência, a hiperglicemia está associada a um pior prognóstico clínico e a um aumento da mortalidade intra-hospitalar quer no AVC hemorrágico, quer no AVC isquémico (Snarska et al., 2017).

## Patofisiologia da Diabetes

A Diabetes Mellitus está associada a uma variedade de alterações metabólicas e mecanismos que propiciam o desenvolvimento de AVC, sobretudo provocados pela insulinoresistência que, promovendo a disfunção endotelial, propicia o desenvolvimento de aterosclerose das artérias coronárias e das artérias do território cerebrovascular (Bloomgarden & Chilton, 2021; Chen et al., 2016).

A hiperglicemia é promotora, de forma direta e indireta, de um incremento de células T circulantes, macrófagos e fatores pró-trombóticos e inflamatórios, que, ao induzir disfunção endotelial e ao promover a glicosilação e oxidação das lipoproteínas, aumentam a sua aterogenicidade (Bloomgarden & Chilton, 2021). Ao longo da evolução da Diabetes ocorre, ainda, inativação do óxido nítrico e diminuição da reatividade dos vasos à sua ação, o que promove, também, a disfunção endotelial e o desenvolvimento de aterosclerose (Chen et al., 2016).

Sabe-se, também, que ocorre a ativação de diversas vias como, por exemplo, a via dos polióis, da proteína cinase C, da poli-adenosina difosfato ribose polimerase e das hexosaminas. Todas estas vias levam à formação de espécies reativas de oxigênio promotoras de dano celular (Bloomgarden & Chilton, 2021).

Na Diabetes Mellitus verifica-se, também, a redução dos níveis de microRNA como, por exemplo, o miRNA-126, miRNA-124 e o miRNA-223, que possuem atividade anti-inflamatória e promovem a neuroproteção (Bloomgarden & Chilton, 2021; Chen et al., 2016). De forma análoga, estes microRNA encontram-se com a sua expressão diminuída também em doentes diagnosticados com AVC (Bloomgarden & Chilton, 2021).

Ao longo da história natural desta doença ocorre, ainda, um aumento da deposição de colagénio e da rigidez das paredes dos vasos, o que, em associação com a aterosclerose e disfunção endotelial, contribui para as complicações vasculares que se encontram associadas aos danos provocados pela isquemia decorrente do AVC (Bradley et al., 2022). Todos estes fenómenos em conjugação podem provocar uma disrupção da barreira hematoencefálica, com conseqüente prejuízo dos mecanismos de angiogénese,

o que leva ao desenvolvimento de complicações macrovasculares e microvasculares (Bradley et al., 2022).

Num estudo em que foram utilizados modelos de ratos obesos com Diabetes Mellitus tipo 2, foi demonstrado que a neurogênese e a neuro plasticidade se encontravam diminuídas (Pintana et al., 2019). Acredita-se que estes fenómenos estejam associados ao aumento de metaloproteinase-9 e à disrupção neuro-vascular, originando dano celular ao nível da substância branca (Bradley et al., 2022). Tal evidência sugere que a presença de Diabetes Mellitus tipo 2 possa mediar a menor recuperação destes doentes após a ocorrência do AVC (Bradley et al., 2022).

## Necessidade da realização de estudos que demonstrem benefício a nível cardiovascular

A esperança de vida de um doente com Diabetes Mellitus tipo 2 pode ser consideravelmente reduzida tendo em conta o aumento do risco cardiovascular e a deterioração da função renal que lhe estão associados (Rick Turner, 2021). Também a qualidade de vida destes doentes pode encontrar-se afetada nomeadamente devido à ocorrência de neuropatia periférica, cegueira e amputações dos membros (Rick Turner, 2021).

Segundo a Agência Europeia de Medicamentos, o controlo glicémico nestes doentes tende a ser progressivamente mais difícil ao longo da história natural da doença, quer pela própria progressão da Diabetes Mellitus tipo 2, quer pela existência de outras comorbilidades médicas (European Medicines Agency, 2012). Torna-se, assim, evidente a importância da contínua investigação e inovação farmacológica nesta área.

Inicialmente, a aprovação de fármacos para o controlo da Diabetes Mellitus tipo 2 baseava-se no seu perfil de segurança e eficácia no controlo dos níveis de glicémia (Rick Turner, 2021).

Tais critérios foram revistos e modificados ao longo do tempo, sobretudo devido aos resultados de vários estudos que demonstraram um aumento do risco cardiovascular associado à utilização de Muraglitazar e de Rosiglitazona (Nissen et al.,

2005; Nissen & Wolski, 2007). Apesar de alguma contestação relativa à forma como estes estudos foram conduzidos, tal não impediu uma série de eventos e reuniões na *Food and Drug Administration* dos Estados Unidos da América que culminaram na publicação, em 2008, de uma orientação para a realização de estudos com fármacos destinados ao controlo da Diabetes Mellitus tipo 2 com autorização de introdução no mercado posterior a essa data (Rick Turner, 2021).

Essa orientação definia a necessidade de ser requerida aos promotores dos estudos uma análise comparativa dos efeitos cardiovasculares *major* (enfarte agudo do miocárdio não fatal, AVC não fatal e morte cardiovascular) entre o grupo do fármaco em estudo e o grupo controlo (Rick Turner, 2021). A aprovação do novo fármaco estaria dependente da ocorrência de um aumento do risco cardiovascular inferior a 30% (Rick Turner, 2021).

Como resultado da implementação destas orientações, alguns estudos demonstraram não só o não incremento do risco cardiovascular, como também produziram evidência de que alguns fármacos possuem efeitos protetores a nível cardiovascular (Rick Turner, 2021).

## Agonistas do recetor do GLP1

No início dos anos 90 do século XX, um grupo de investigadores isolou um péptido a partir da saliva de *Heloderma suspectum*, um lagarto encontrado nos Estados Unidos da América e cujas propriedades venenosas se encontram associadas a essa substância denominada de exendina-4. Este péptido mostrou 53% de homologia com o GLP1 nativo no ser humano, atividade biológica semelhante ao mesmo, mas resistente à degradação pela *dipeptidil peptidase-4* (DPP4) (Shaefer et al., 2015).

Tal descoberta permitiu que a indústria farmacêutica desenvolvesse agonistas do recetor do GLP1, surgindo, assim, o primeiro fármaco desta classe, o exenatido, versão sintética do péptido acima referido (Shaefer et al., 2015).

Ao longo do tempo foram sendo desenvolvidos fármacos da mesma classe, mas com estrutura química diferente da molécula original, sobretudo para permitir uma

maior resistência à degradação do GLP1 por parte da DPP4 e aumentar a duração do agonismo do GLP1 (Shaefer et al., 2015).

Os agonistas do recetor do GLP1 diminuem os níveis de glicémia através de vários mecanismos, nomeadamente pela estimulação da biossíntese e secreção de insulina dependente dos valores de glicémia, conseguida pela ligação do análogo do GLP1 ao seu recetor nas células  $\beta$ -pancreáticas (Shaefer et al., 2015). Os agonistas do recetor do GLP1 permitem, também, que as células  $\alpha$ -pancreáticas se tornem mais sensíveis à glicose, levando à diminuição da secreção de glicagina, o que, por conseguinte, leva a uma diminuição da gliconeogénese hepática, originando uma diminuição da produção de glicose endógena (Shaefer et al., 2015). Através da ligação a recetores que se localizam no Sistema Nervoso Central e nas fibras vagais aferentes, os agonistas do recetor do GLP1 promovem a inibição da ação da pentagastrina e, consequentemente, inibem a secreção de ácido pelas células parietais do estômago. Retardam, ainda, o esvaziamento gástrico, o que, por sua vez, leva à diminuição da absorção de glicose e reduz a glicémia pós-prandial (Shaefer et al., 2015).

O consenso da *American Diabetes Association* e da *European Association for the Study of Diabetes* de 2022, sugere que os benefícios da administração dos análogos do recetor do GLP1, no que concerne aos efeitos a nível vascular e renal, são independentes do uso de metformina. Por essa razão, o uso dos mesmos deve ser considerado em doentes que apresentem risco cardiovascular elevado e/ou doença renal crónica, independentemente do uso prévio ou concomitante de metformina (Davies et al., 2022).

Neste consenso é ainda mencionado que a utilização de análogos do recetor do GLP1 deve ser independente dos valores de HbA1c do doente, pois o que se pretende com a utilização desta terapêutica é o efeito protetor de órgão que a mesma fornece (Davies et al., 2022).

É ainda referido que a escolha dos fármacos deve ser guiada pelo perfil individual do doente com Diabetes Mellitus tipo 2, em particular se o mesmo apresenta comorbilidades, pelas preferências do doente e pelo risco de efeitos indesejáveis (Davies et al., 2022).

## Efeitos secundários dos agonistas do recetor do GLP1

Os efeitos secundários ocorrem com mais frequência aquando do início da administração dos agonistas do recetor do GLP1 ou quando se realiza um aumento da dose, sendo sobretudo do foro gastrointestinal, como por exemplo náuseas (em cerca de 25% dos doentes), vómitos e diarreia (aproximadamente em 10% dos doentes) (Nauck et al., 2021). Estes efeitos são mais pronunciados na população caucasiana, comparativamente com a população de origem japonesa, o que sugere que o *background* genético presente nas diferentes populações, assim como os padrões alimentares, apresentem impacto nos mecanismos indutores de náusea aquando da toma destes fármacos (Nauck et al., 2021).

Contudo, estes são passageiros e tendem a remitir espontaneamente, mesmo sem realizar qualquer tipo de controlo sintomático (Nauck et al., 2021).

Para colmatar o surgimento dos mesmos, é recomendado que a administração dos agonistas do recetor do GLP1 seja realizada de forma gradual ao longo do tempo, algo que já provou ser eficaz (Nauck et al., 2021).

Aquando da introdução destes fármacos existia incerteza na comunidade científica a respeito da ocorrência de efeitos secundários potencialmente graves, como por exemplo pancreatite aguda e neoplasias quer do pâncreas, quer da tiroide (Nauck et al., 2021). Atualmente, existem grandes bases de dados que demonstraram uniformemente que o *hazard ratio* desses eventos não é significativamente diferente de 1.0 (Abd El Aziz et al., 2020)

Sabendo que as células C da tiroide expressam recetores do GLP1 (Bjerre Knudsen et al., 2010), os doentes que se encontram com risco acrescido da ocorrência de neoplasia medular da tiroide não devem realizar qualquer tipo de administração de agonistas do recetor do GLP1 e, por tal razão, não foram incluídos nos ensaios clínicos destes fármacos (Nauck et al., 2021).

## Eficácia dos agonistas do recetor do GLP1 no controlo da glicémia

Os agonistas do recetor do GLP1 demonstraram uma redução da HbA1c na casa dos 0,5% a 1,1%, em monoterapia ou em combinação com metformina, comparativamente ao placebo, e que a mesma é mantida ao longo do tempo (Shaefer et al., 2015).

Em diversos estudos foi possível demonstrar que a diminuição dos valores de HbA1c foi superior com a utilização de agonistas do recetor do GLP1 de longa ação comparativamente com os de curta ação e que, em comparação com os inibidores da DPP4, promoveram, também, uma diminuição mais acentuada dos valores de HbA1c (Shaefer et al., 2015).

Este efeito da diminuição da HbA1c é semelhante ao conseguido com a utilização de vários tipos de insulina. Contudo, tal é obtido sem os efeitos secundários característicos deste tipo de terapêutica, nomeadamente a ocorrência de hipoglicémias e ganho de peso (Shaefer et al., 2015).

## Efeitos benéficos a nível cardiovascular

Os efeitos benéficos a nível cardiovascular dos agonistas do recetor do GLP1 são conseguidos, sobretudo, devido à sua interferência na diminuição da inflamação sistémica e no processo aterosclerótico (Anholm et al., 2019; Nauck et al., 2021). Alguns estudos demonstraram que estes fármacos originam uma redução da produção de espécies reativas de oxigénio, o que leva a uma menor formação de células espumosas (passo essencial na formação das placas ateroscleróticas), bem como fomentam uma diminuição da ativação dos monócitos e macrófagos a partir de partículas LDL oxidadas, o que resulta numa diminuição da acumulação dos mesmos nas paredes dos vasos, reduzindo, conseqüentemente, o processo aterosclerótico (Nauck et al., 2021).

Adicionalmente, estes fármacos mostraram ser capazes de prevenir a necrose que, por vezes, se desenvolve no centro das placas ateroscleróticas, de promover a coesão das células endoteliais e de reduzir a ocorrência de hemorragia intraplaca, o que, associado à redução da expressão de metaloproteínases da matriz, permite a

preservação da cápsula fibrosa, prevenindo assim, a rutura da placa aterosclerótica (Nauck et al., 2021).

Todos estes efeitos supracitados promovem uma redução da progressão das placas ateroscleróticas, bem como a sua estabilização (Nauck et al., 2021).

Verificou-se, também, que a utilização destes fármacos parece promover a neuroprotecção, nomeadamente através da diminuição da apoptose celular, inflamação cerebral e *stress* oxidativo (Goldenberg et al., 2022). Concomitantemente, mostraram estimular a plasticidade sináptica e a microcirculação (Goldenberg et al., 2022).

## Evidência presente em ensaios clínicos e meta-análises

A relação entre a Diabetes Mellitus tipo 2 e o aumento de risco cardiovascular, do qual faz parte a ocorrência de AVC, encontra-se bem estabelecida na literatura (Bloomgarden & Chilton, 2021; Chen et al., 2016). Torna-se então evidente que, através do controlo e atraso da progressão da Diabetes Mellitus tipo 2, para os quais é fundamental a otimização terapêutica, é possível promover a diminuição do risco supracitado (Bloomgarden & Chilton, 2021).

Ao longo dos últimos anos, os agonistas do recetor do GLP1 foram estudados em oito ensaios clínicos controlados e randomizados (*Tabela 1*) em doentes que apresentavam um diagnóstico prévio de Diabetes Mellitus tipo 2.

Destes fármacos, apenas o lixisenatido, o exenatido, o liraglutido, o semaglutido e dulaglutido encontram-se atualmente comercializados em Portugal. O albiglutido foi descontinuado por razões económicas e o efpeglenatido ainda se encontra em fase de estudo.

Em todos estes ensaios clínicos, a ocorrência de AVC (quer fatal, quer não fatal), foi sempre definida como *outcome* secundário e, por tal razão, seria importante em estudos futuros definir a ocorrência do mesmo como *outcome* primário único.

Quando analisados individualmente, apenas o estudo REWIND, onde foi testado o dulaglutido, apresentou significado estatístico na redução de AVC (fatal e não fatal).

Contudo, todos os restantes estudos demonstraram tendência para a redução do risco de ocorrência de AVC, embora estes não apresentaram valores estatisticamente significativos.

Os estudos incluíram entre 3183 e 14752 participantes, sendo que os estudos ELIXA e Harmony Outcomes incluíram apenas doentes em prevenção secundária, enquanto que os restantes estudos avaliaram uma população que englobava prevenção primária, assim como secundária.

Um dado curioso foi que o estudo ELIXA (em que todos os participantes se encontravam em prevenção secundária) demonstrou resultados neutros no que concerne à ocorrência de AVC fatal e não fatal, enquanto o estudo REWIND, que foi o que apresentou mais doentes em prevenção primária (68%), foi o único estudo que isoladamente demonstrou uma redução significativa da ocorrência de AVC fatal e não fatal.

Este último foi desenhado para testar a superioridade do dulaglutido em comparação com placebo na prevenção de eventos cardiovasculares *major*, quando adicionado à terapêutica de base em doentes com Diabetes Mellitus tipo 2.

Através da realização deste estudo foi demonstrada uma diminuição de 24% na probabilidade de ocorrência de AVC não fatal no grupo em que foi administrado dulaglutido (HR 0.76; 95% IC: 0.61 – 0.95), assim como uma redução de 25% na probabilidade de ocorrência de AVC isquémico (HR 0.75; 95% IC: 0.59 – 0.94). No entanto, é importante salientar que a diminuição no número de AVC fatais (HR 0.78; 95% IC: 0.47 – 1.30) não atingiu significância estatística (Gerstein et al., 2019; Gerstein et al., 2020).

Quando avaliado segundo a Escala Modificada de Rankin, que categoriza um AVC como incapacitante se o mesmo apresenta um *score* igual ou superior a 3, o dulaglutido mostrou uma redução de 26% no *score* de Rankin (HR 0.74; 95% IC: 0.56 – 0.99) (Gerstein et al., 2020). Contudo, nos doentes com diagnóstico prévio de AVC, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na distribuição dos *scores* de gravidade entre o dulaglutido e o placebo (Goldenberg et al., 2022).

É importante salientar que o impacto benéfico do dulaglutido na prevenção da ocorrência de AVC, não foi modificado por fatores como a idade, sexo, história pregressa de patologia cardiovascular, valor de HbA1c, pressão arterial sistólica ou uso concomitante de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (Goldenberg et al., 2022).

Assim sendo, o benefício deste análogo do recetor do GLP1 está também relacionado com outros fatores para além da redução da HbA1c, nomeadamente através da promoção do aumento do recrutamento microvascular e do fluxo sanguíneo cerebral, e da redução de vários mecanismos implicados na patogénese do AVC, nomeadamente, a inflamação, a proliferação do músculo liso vascular e o *stress* oxidativo (Strain et al., 2022).

O estudo SUSTAIN – 6, desenhado com o intuito de avaliar se o semaglutido era não inferior ao placebo, envolveu 3.297 participantes com idade igual ou superior a 50 anos, diagnosticados com Diabetes Mellitus tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida (83% dos participantes), apresentando HbA1c igual ou superior a 7% (Marso, Bain, et al., 2016)

Este estudo não demonstrou significado estatístico na redução de AVC fatal e não fatal (quando avaliados em conjunto). No entanto, evidenciou uma redução de 39% no risco de ocorrência de AVC não fatal (HR 0.61; 95% IC: 0.38 – 0.99) (Marso, Bain, et al., 2016).

Além disso, verificou-se que o efeito benéfico do semaglutido na prevenção de ocorrência de AVC não fatal não apresentou diferenças significativas entre os doentes, no que concerne à idade, sexo, prevenção primária ou secundária (Goldenberg et al., 2022).

A análise conjunta dos eventos cerebrovasculares com semaglutido (oral e subcutâneo) apresentou uma tendência para redução do risco de AVC, contudo esta não foi estatisticamente significativa (HR 0.68; 95% IC: 0.46 – 1.00) (Strain et al., 2022).

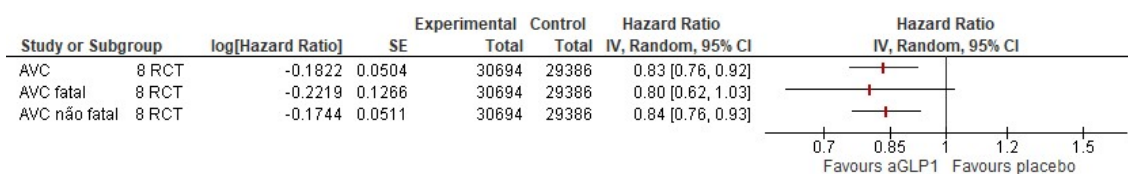
De entre os vários tipos de AVC isquémico segundo a classificação TOAST (doença de grandes vasos, cardioembólico, oclusão de pequenos vasos, outros tipos de etiologia

determinada e etiologia não determinada), verificou-se numa análise *post-hoc* que o semaglutido apenas tem significado estatístico na redução do risco da ocorrência de AVC associado a oclusão de pequenos vasos (HR: 0.51; 95% IC: 0.29 - 0.89) (Strain et al., 2022). Esta análise exploratória é limitada pelo reduzido número de eventos ocorridos, pois apenas 19 pessoas num universo de 3239 doentes alocados ao tratamento com semaglutido apresentaram AVC com oclusão de pequenos vasos.

Contrariamente aos resultados individuais observados nos estudos REWIND e ELIXA, numa revisão sistemática com meta-análise de 2019, onde foram incluídos 7 dos 8 ensaios clínicos mencionados, totalizando 56.004 doentes, não se verificou uma redução do risco cardiovascular estatisticamente significativa aquando da utilização destes fármacos em contexto de prevenção primária (HR: 0.95; 95% IC: 0.83 – 1.08). Contudo, no contexto de prevenção secundária demonstrou-se uma redução de 14% (HR: 0.86; 95% IC: 0.79 – 0.94) (Kristensen et al., 2019).

Tal pode ser explicado pelo facto de existirem diferenças na constituição dos participantes, sendo que o estudo REWIND apresentou o maior número de doentes do sexo feminino (46%) e foi o que apresentou o tempo médio de *follow-up* mais alargado (5.4 anos).

Em suma, a evidência resultante da análise sistemática destes ensaios clínicos demonstra uma redução estatisticamente significativa de 17% na ocorrência de AVC, fatal ou não fatal, e uma redução de 16% na ocorrência de AVC não fatal. A redução de AVC fatal não apresentou significado estatístico (*figura 1*).



**Figura 1:** evidência resultante da análise dos ensaios clínicos

	AMPLITUDE-O	ELIXA	EXSCEL	HARMONY OUTCOMES	LEADER	PIONEER-6	REWIND	SUSTAIN-6
Fármaco	Efpeglenatido	Lixisenatido	Exenatido	Albiglutido	Liraglutido	Semaglutido (oral)	Dulaglutido	Semaglutido
Número de Doentes	4076	6068	14752	9463	9340	3183	9901	3297
Idade média dos Doentes	64	60	62	64	64	66	66	65
Doentes do sexo masculino (%)	67	69	62	69	64	68	54	61
Crítérios de inclusão	HbA1c $\geq$ 7% e idade $\geq$ 18 anos, com doença CV estabelecida  OU  HbA1c $\geq$ 7% e idade $\geq$ 50 anos (M) ou $\geq$ 55 anos (F) com TFGe entre 25 e 59,9 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	Idade $\geq$ 30 anos  Ter apresentado um SCA nos 180 dias anteriores  TFGe $\geq$ 30 ml/min/1.73m <sup>2</sup>  HbA1c entre 5.5% e 11%	HbA1c entre 6.5% e 10%  70% dos participantes com doença CV	Idade $\geq$ 40 anos  HbA1c $\geq$ 7%  Doença CV estabelecida	Idade $\geq$ 50 anos  HbA1c $\geq$ 7%  Doença CV	Idade $\geq$ 50 anos com doença CV ou DRC  OU  Idade $\geq$ 60 anos com fatores de risco CV	Idade $\geq$ 50 anos e com doença CV prévia Idade $\geq$ 55 anos e com isquemia do miocárdio, estenose coronária ou carotídea > 50%  Idade $\geq$ 60 anos e 2 dos seguintes: tabagis	Idade $\geq$ 50 anos  HbA1c $\geq$ 7%  E associadamente:  Doença CV estabelecida  OU  insuficiência cardíaca classe II ou III da NYHA  OU  DRC estadio $\geq$ 3

							mo, dislipidemia, HTA ou obesidade abdominal  HbA1c ≤ 9.5%	
Tempo médio de <i>follow-up</i> (anos)	1.8	2.1	3.2	1.6	3.8	1.3	5.4	2.1
Ano de conclusão do estudo	2020	2015	2017	2018	2015	2019	2018	2016
Doentes em prevenção secundária (%)	90	100	73	100	81	85	32	83
<i>Outcomes</i> primários (1º) e secundários (2º)	1º MACE  2º AVC fatal e não fatal	1º MACE e angina instável  2º AVC fatal e não fatal	1º MACE  2º AVC fatal e não fatal	1º MACE  2º AVC fatal e não fatal	1º MACE  2º AVC fatal e não fatal	1º MACE  2º AVC não fatal	1º MACE  2º AVC fatal e não fatal	1º MACE  2º AVC fatal e não fatal

Resultados (95% IC)	<i>Hazard ratio</i> MACE: 0.73 (0.58 – 0.92)	<i>Hazard ratio</i> MACE: 1.02 (0.89– 1.17)	<i>Hazard ratio</i> MACE: 0.91 (0.83– 1.00)	<i>Hazard ratio</i> MACE: 0.78 (0.68– 0.90)	<i>Hazard ratio</i> MACE: 0.87 (0.78– 0.97)	<i>Hazard ratio</i> MACE: 0.79 (0.57– 1.11)	<i>Hazard ratio</i> MACE: 0.88 (0.79– 0.99)	<i>Hazard ratio</i> MACE: 0.74 (0.58– 0.95)
	<i>Hazard ratio</i> AVC fatal e não fatal: 0.74 (0.47 – 1.17)	<i>Hazard ratio</i> AVC fatal e não fatal: 1.12 (0.79– 1.58)	<i>Hazard ratio</i> AVC fatal e não fatal: 0.85 (0.70– 1.03)	<i>Hazard ratio</i> AVC fatal e não fatal: 0.86 (0.66– 1.14)	<i>Hazard ratio</i> AVC fatal e não fatal: 0.86 (0.71– 1.06)	<i>Hazard ratio</i> AVC fatal e não fatal: 0.76 (0.37– 1.56)	<i>Hazard ratio</i> AVC fatal e não fatal: 0.76 (0.62– 0.94)	<i>Hazard ratio</i> AVC fatal e não fatal: 0.65 (0.41– 1.03)
	<i>Hazard ratio</i> AVC não fatal: 0.80 (0.48 – 1.31)	<i>Hazard ratio</i> AVC não fatal: 1.10 (0.75 – 1.62)	<i>Hazard ratio</i> AVC não fatal: 0.88 (0.72 – 1.08)	<i>Hazard ratio</i> AVC não fatal: 0.84 (0.62 – 1.13)	<i>Hazard ratio</i> AVC não fatal: 0.89 (0.72 – 1.11)	<i>Hazard ratio</i> AVC não fatal: 0.74 (0.35– 1.57)	<i>Hazard ratio</i> AVC não fatal: 0.76 (0.61 – 0.95)	<i>Hazard ratio</i> AVC não fatal: 0.61 (0.38– 0.99)
	<i>Hazard ratio</i> AVC fatal: 0.50 (0.15- 1.66)	<i>Hazard ratio</i> AVC fatal: 1.18 (0.53- 2.64)	<i>Hazard ratio</i> AVC fatal: 0.71 (0.39- 1.30)	<i>Hazard ratio</i> AVC fatal: 1.06 (0.54- 2.08)	<i>Hazard ratio</i> AVC fatal: 0.64 (0.34- 1.19)	<i>Hazard ratio</i> AVC fatal: 0.77 (0.37- 1.59)	<i>Hazard ratio</i> AVC fatal: 0.78 (0.47- 1.30)	<i>Hazard ratio</i> AVC fatal: 1.50 (0.26- 8.65)

**Tabela 1:** compilação da evidência extraída dos 8 ensaios clínicos

**Abreviaturas:**

CV – Cardiovascular

DRC – Doença Renal Crónica

F – Sexo feminino

HbA1c – Hemoglobina glicada

HTA – Hipertensão arterial

IC- Intervalo de Confiança

MACE - *Major Adverse Cardiovascular Events* (morte de causa cardiovascular, AVC não fatal, enfarte agudo do miocárdio não fatal)

M- Sexo masculino

NYHA - New York Heart Association

SCA – Síndrome Coronário Agudo

TFGe – Taxa de Filtração Glomerular estimada

**Notas:**

“Doença CV estabelecida” é definida como a presença de doença arterial cerebrovascular, coronária ou doença vascular periférica.

“Doença CV” é definida como a presença de doença arterial cerebrovascular, coronária ou doença vascular periférica, doença renal crónica de estadio 3 ou superior, ou insuficiência cardíaca crónica de classe II ou III da NYHA.

## Conclusão

Ao longo desta revisão narrativa foi possível objetivar que os diferentes ensaios clínicos realizados demonstraram, a nível individual, uma tendência para a diminuição da probabilidade de ocorrência de AVC em doentes com Diabetes Mellitus tipo 2. Este facto foi comprovado através da realização da revisão sistemática com meta análise onde constavam 7 dos 8 ensaios clínicos, que revelou que os agonistas do recetor do GLP1 reduzem a ocorrência de AVC em 14%, quando utilizados em prevenção secundária.

É crucial reconhecer que a existência dos efeitos pleiotrópicos desta classe farmacológica, que foram abordados ao longo desta tese, indica que o benefício resultante da utilização destes fármacos não é limitado apenas ao controlo glicémico obtido com a utilização dos mesmos.

Assim, torna-se evidente que os agonistas do recetor do GLP1 desempenham um papel significativo na gestão global do risco cardiovascular, bem como promovem a redução da ocorrência de AVC em doentes com diagnóstico prévio de Diabetes Mellitus tipo 2, com doença cardiovascular estabelecida.

## Bibliografia

- Abd El Aziz, M., Cahyadi, O., Meier, J. J., Schmidt, W. E., & Nauck, M. A. (2020). Incretin-based glucose-lowering medications and the risk of acute pancreatitis and malignancies: a meta-analysis based on cardiovascular outcomes trials. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 22(4), 699–704. <https://doi.org/10.1111/dom.13924>
- Anholm, C., Kumarathurai, P., Pedersen, L. R., Samkani, A., Walzem, R. L., Nielsen, O. W., Kristiansen, O. P., Fenger, M., Madsbad, S., Sajadieh, A., & Haugaard, S. B. (2019). Liraglutide in combination with metformin may improve the atherogenic lipid profile and decrease C-reactive protein level in statin treated obese patients with coronary artery disease and newly diagnosed type 2 diabetes: A randomized trial. *Atherosclerosis*, 288, 60–66. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.07.007>
- Barreto, M., Kislaya, I., Gaio, V., Rodrigues, A. P., Santos, A. J., Namorado, S., Antunes, L., Gil, A. P., Boavida, J. M., Ribeiro, R. T., Silva, A. C., Vargas, P., Prokopenko, T., Nunes, B., & Matias Dias, C. (2018). Prevalence, awareness, treatment and control of diabetes in Portugal: Results from the first National Health examination Survey (INSEF 2015). *Diabetes Research and Clinical Practice*, 140, 271–278. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.03.052>
- Bjerre Knudsen, L., Madsen, L. W., Andersen, S., Almholt, K., de Boer, A. S., Drucker, D. J., Gotfredsen, C., Egerod, F. L., Hegelund, A. C., Jacobsen, H., Jacobsen, S. D., Moses, A. C., Mølck, A.-M., Nielsen, H. S., Nowak, J., Solberg, H., Thi, T. D. L., & Zdravkovic, M. (2010). Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Activate Rodent Thyroid C-Cells Causing Calcitonin Release and C-Cell Proliferation. *Endocrinology*, 151(4), 1473–1486. <https://doi.org/10.1210/en.2009-1272>
- Bloomgarden, Z., & Chilton, R. (2021). Diabetes and stroke: An important complication. In *Journal of Diabetes* (Vol. 13, Issue 3, pp. 184–190). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13142>
- Boussageon, R., Bejan-Angoulvant, T., Saadatian-Elahi, M., Lafont, S., Bergeonneau, C., Kassai, B., Erpeldinger, S., Wright, J. M., Gueyffier, F., & Cornu, C. (2011). Effect of

intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Online)*, 343(7817). <https://doi.org/10.1136/bmj.d4169>

Bradley, S. A., Spring, K. J., Beran, R. G., Chatzis, D., Killingsworth, M. C., & Bhaskar, S. M. M. (2022). Role of diabetes in stroke: Recent advances in pathophysiology and clinical management. In *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* (Vol. 38, Issue 2). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3495>

Chen, R., Ovbiagele, B., & Feng, W. (2016). Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *American Journal of the Medical Sciences*, 351(4), 380–386. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2016.01.011>

Davies, M. J., Aroda, V. R., Collins, B. S., Gabbay, R. A., Green, J., Maruthur, N. M., Rosas, S. E., Del Prato, S., Mathieu, C., Mingrone, G., Rossing, P., Tankova, T., Tsapas, A., & Buse, J. B. (2022). Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 45(11), 2753–2786. <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>

Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar, N., Gao, P., Seshasai, S. R. K., Gobin, R., Kaptoge, S., Di Angelantonio, E., Ingelsson, E., Lawlor, D. A., Selvin, E., Stampfer, M., Stehouwer, C. D. A., Lewington, S., Pennells, L., Thompson, A., Sattar, N., White, I. R., Ray, K. K., & Danesh, J. (2010). Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet (London, England)*, 375(9733), 2215–2222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)

European Medicines Agency. (2012). *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus*. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

Fang, M., & Selvin, E. (2021). Thirty-year trends in complications in u.S. adults with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 44(3), 699–706. <https://doi.org/10.2337/dc20-2304>

- Gerstein, H. C., Colhoun, H. M., Dagenais, G. R., Diaz, R., Lakshmanan, M., Pais, P., Probstfield, J., Riesenmeyer, J. S., Riddle, M. C., Rydén, L., Xavier, D., Atisso, C. M., Dyal, L., Hall, S., Rao-Melacini, P., Wong, G., Avezum, A., Basile, J., Chung, N., ... Zigrang, W. (2019). Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, *394*(10193), 121–130. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)
- Gerstein, H. C., Hart, R., Colhoun, H. M., Diaz, R., Lakshmanan, M., Botros, F. T., Probstfield, J., Riddle, M. C., Rydén, L., Atisso, C. M., Dyal, L., Hall, S., Avezum, A., Basile, J., Conget, I., Cushman, W. C., Hancu, N., Hanefeld, M., Jansky, P., ... Temelkova-Kurktschiev, T. (2020). The effect of dulaglutide on stroke: an exploratory analysis of the REWIND trial. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, *8*(2), 106–114. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30423-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30423-1)
- Gerstein, H. C., Sattar, N., Rosenstock, J., Ramasundarahettige, C., Pratley, R., Lopes, R. D., Lam, C. S. P., Khurmi, N. S., Heenan, L., Del Prato, S., Dyal, L., & Branch, K. (2021). Cardiovascular and Renal Outcomes with Efpeglenatide in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, *385*(10), 896–907. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2108269>
- Goldenberg, R. M., Cheng, A. Y. Y., Fitzpatrick, T., Gilbert, J. D., Verma, S., & Hopyan, J. J. (2022). Benefits of GLP-1 (Glucagon-Like Peptide 1) Receptor Agonists for Stroke Reduction in Type 2 Diabetes: A Call to Action for Neurologists. In *Stroke* (Vol. 53, Issue 5, pp. 1813–1822). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.038151>
- Hernandez, A. F., Green, J. B., Janmohamed, S., D'Agostino, R. B., Granger, C. B., Jones, N. P., Leiter, L. A., Rosenberg, A. E., Sigmon, K. N., Somerville, M. C., Thorpe, K. M., McMurray, J. J. V., Del Prato, S., Califf, R. M., Holman, R., DeMets, D., Riddle, M., Goodman, S., McGuire, D., ... Mandal, T. (2018). Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, *392*(10157), 1519–1529. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32261-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32261-X)

Holman, R. R., Bethel, M. A., Mentz, R. J., Thompson, V. P., Lokhnygina, Y., Buse, J. B., Chan, J. C., Choi, J., Gustavson, S. M., Iqbal, N., Maggioni, A. P., Marso, S. P., Öhman, P., Pagidipati, N. J., Poulter, N., Ramachandran, A., Zinman, B., & Hernandez, A. F. (2017). Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, *377*(13), 1228–1239. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1612917>

Husain, M., Birkenfeld, A. L., Donsmark, M., Dungan, K., Eliaschewitz, F. G., Franco, D. R., Jeppesen, O. K., Lingvay, I., Mosenzon, O., Pedersen, S. D., Tack, C. J., Thomsen, M., Vilsbøll, T., Warren, M. L., & Bain, S. C. (2019). Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, *381*(9), 841–851. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901118>

Kristensen, S. L., Rørth, R., Jhund, P. S., Docherty, K. F., Sattar, N., Preiss, D., Køber, L., Petrie, M. C., & McMurray, J. J. V. (2019). Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, *7*(10), 776–785. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30249-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30249-9)

Lau, L. H., Lew, J., Borschmann, K., Thijs, V., & Ekinici, E. I. (2019). Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: A meta-analysis and literature review. *Journal of Diabetes Investigation*, *10*(3), 780–792. <https://doi.org/10.1111/jdi.12932>

Marso, S. P., Bain, S. C., Consoli, A., Eliaschewitz, F. G., Jódar, E., Leiter, L. A., Lingvay, I., Rosenstock, J., Seufert, J., Warren, M. L., Woo, V., Hansen, O., Holst, A. G., Pettersson, J., & Vilsbøll, T. (2016). Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, *375*(19), 1834–1844. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>

Marso, S. P., Daniels, G. H., Brown-Frandsen, K., Kristensen, P., Mann, J. F. E., Nauck, M. A., Nissen, S. E., Pocock, S., Poulter, N. R., Ravn, L. S., Steinberg, W. M., Stockner, M., Zinman, B., Bergenstal, R. M., & Buse, J. B. (2016). Liraglutide and Cardiovascular

Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 375(4), 311–322.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>

Nauck, M. A., Quast, D. R., Wefers, J., & Meier, J. J. (2021). GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. In *Molecular Metabolism* (Vol. 46). Elsevier GmbH. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101102>

Nissen, S. E., & Wolski, K. (2007). Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *New England Journal of Medicine*, 356(24), 2457–2471. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa072761>

Nissen, S. E., Wolski, K., & Topol, E. J. (2005). *Effect of Muraglitazar on Death and Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*.  
<http://jama.jamanetwork.com/>

Pieber, T. R., Bode, B., Mertens, A., Cho, Y. M., Christiansen, E., Hertz, C. L., Wallenstein, S. O. R., Buse, J. B., Akin, S., Aladağ, N., Arif, A. A., Aronne, L. J., Aronoff, S., Ataoglu, E., Baik, S. H., Bays, H., Beckett, P. L., Berker, D., Bilz, S., ... Yavuz, D. (2019). Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 7(7), 528–539. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30194-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30194-9)

Pintana, H., Lietzau, G., Augestad, I. L., Chiazza, F., Nyström, T., Patrone, C., & Darsalia, V. (2019). Obesity-induced type 2 diabetes impairs neurological recovery after stroke in correlation with decreased neurogenesis and persistent atrophy of parvalbumin-positive interneurons. *Clinical Science (London, England : 1979)*, 133(13), 1367–1386. <https://doi.org/10.1042/CS20190180>

Rick Turner, J. (2021). FDA's New Guidance for Industry Addressing Evaluation of the Safety of New Drugs for Improving Glycemic Control: A Case Study in Regulatory Science. In *Therapeutic Innovation and Regulatory Science* (Vol. 55, Issue 1). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s43441-020-00211-6>

- Shaefer, C. F., Kushner, P., & Aguilar, R. (2015). User's guide to mechanism of action and clinical use of GLP-1 receptor agonists. *Postgraduate Medicine*, *127*(8), 818–826. <https://doi.org/10.1080/00325481.2015.1090295>
- Snarska, K. K., Bachórzewska-Gajewska, H., Kapica-Topczewska, K., Drozdowski, W., Chorazy, M., Kulakowska, A., & Malyszko, J. (2017). Hyperglycemia and diabetes have different impacts on outcome of ischemic and hemorrhagic stroke. *Archives of Medical Science*, *13*(1), 100–108. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.61009>
- Strain, W. D., Frenkel, O., James, M. A., Leiter, L. A., Rasmussen, S., Rothwell, P. M., Sejersten Ripa, M., Truelsen, T. C., & Husain, M. (2022). Effects of Semaglutide on Stroke Subtypes in Type 2 Diabetes: Post Hoc Analysis of the Randomized SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Stroke*, *53*(9), 2749–2757. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.037775>
- Strain, W. D., Holst, A. G., Rasmussen, S., Saevereid, H. A., & James, M. A. (2020). *Effects of liraglutide and semaglutide on stroke subtypes in patients with type 2 diabetes: a post hoc analysis of the LEADER, SUSTAIN 6 and PIONEER 6 trials*. [https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/Supplement\\_2/ehaa946.2424/6003481](https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/Supplement_2/ehaa946.2424/6003481)
- Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B. B., Stein, C., Basit, A., Chan, J. C. N., Mbanya, J. C., Pavkov, M. E., Ramachandaran, A., Wild, S. H., James, S., Herman, W. H., Zhang, P., Bommer, C., Kuo, S., Boyko, E. J., & Magliano, D. J. (2022). IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *183*, 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>