

A relação dos fármacos agonistas de receptores GLP-1 e a proteção de doença renal para pacientes com Diabetes Mellitus

The relationship of GLP-1 receptor agonist drugs and the protection of kidney disease in patients with Diabetes Mellitus

DOI:10.34119/bjhrv6n3-058

Recebimento dos originais: 04/04/2023

Aceitação para publicação: 03/05/2023

Paula Fernanda Greggi Pascutti

Graduada em Medicina

Instituição: Faculdades Pequeno Príncipe (FPP)

Endereço: Av. Iguazu, 333 - Rebouças, Curitiba - PR, CEP: 80230-020

E-mail: paullafer@hotmail.com

Vanessa Teixeira Di Lorenzo

Graduada em Medicina

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba

Endereço: BR-230 Km 9, Amazonia Park, Cabedelo – PB, CEP: 58106-402

E-mail: vanessatdilorenzo@hotmail.com

Sofia de Assis Oliveira

Graduanda em Medicina

Instituição: UNITPAC

Endereço: Av. Filadélfia, 568 - St. Oeste, Araguaína – TO, CEP: 77816-540

E-mail: sofiaoliveiramed@gmail.com

Pedro Ricardo Primo Ferreira de Oliveira

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade CEUMA

Endereço: R. Osíres, Jardim Renascença, São Luís – MA, CEP: 65075-775

E-mail: pedro_ricardo11@outlook.com

Isadora Cristine Ferreira de Oliveira

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: R. Osíres, Jardim Renascença, São Luís – MA, CEP: 65075-775

E-mail: isa_cristine6@hotmail.com

Cristiele Aparecida Pizzolatto

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG)

Endereço: Av. Dom Orlando Chaves, 2655, Cristo Rei, Várzea Grande - MT,

CEP: 78118-000

E-mail: cristiele_pizzolatto@hotmail.com

Nailma Taynara da Costa Machado

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Estadual do Piauí (UESPI)

Endereço: Rua João Cabral, Nº 2231, Pirajá, Teresina – PI, CEP: 64.002-150

E-mail: nailmataynara@gmail.com

Ytallo Luann Nunes Rocha

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário Unifacid

Endereço: R. Veterinário Bugyja Brito, 1354, Horto, Teresina – PI, CEP: 64052-410

E-mail: ytallonunes2@gmail.com

Anna Cristina Rocha de Carvalho Batista

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba

Endereço: BR-230 Km 9 - Amazonia Park, Cabedelo – PB, CEP: 58106-402

E-mail: annacristinarcb@gmail.com

Fernanda Carolina Pereira Eismann

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA)

Endereço: Av. Alm. Barroso, nº 3775, Souza, Belém – PA, CEP: 66613-903

E-mail: fernandaeismann@hotmail.com

Julianne Souza Prazeres

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: R. Osíres, Jardim Renascença, São Luís – MA, CEP: 65075-775

E-mail: juliannesouza_@hotmail.com

Ingrid Albuquerque Araujo Gomes Self

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: R. Osíres, Jardim Renascença, São Luís – MA, CEP: 65075-775

E-mail: iselfmed@gmail.com

Guilherme Miranda Correia

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário Facid

Endereço: R. Veterinário Bugyja Brito, 1354 - Horto, Teresina – PI, CEP: 64052-410

E-mail: guilhermemcorreia@live.com

Danilo Nascimento de Carvalho

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário Dom Bosco (UNDB)

Endereço: Av. Cel. Colares Moreira, 443 - Jardim Renascença, São Luís - MA,
CEP: 65075-441

E-mail: danilonascimento3621@gmail.com

Plinio César Lobo Pereira

Graduando em Medicina
Instituição: Universidade Ceuma
Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís – MA, CEP: 65075-120
E-mail: Pliniolobo@gmail.com

Lara Amélia Pereira Remigio

Graduanda em Medicina
Instituição: Faculdade de Medicina de Olinda
Endereço: R. Dr. Manoel de Almeida Belo, 1333, Novo Olinda - PE, CEP: 53030-030
E-mail: laraamelia@hotmail.com.br

Júlio Cesar Brito da Costa

Graduado em Medicina
Instituição: Universidade Federal do Maranhão (UFMA)
Endereço: Av. dos Portugueses, 1966, Vila Bacanga, São Luís - MA, CEP: 65080-805
E-mail: jcbc7@outlook.com

Rubem Rhuan Farias Sampaio

Graduado em Medicina
Instituição: Uninassau
Endereço: R. Jonathas de Vasconcelos, 316, Boa Viagem, Recife
E-mail: rubemfarias90@gmail.com

Ana Julia Damasceno Cavalheiros

Graduanda em Medicina
Instituição: Faculdade Morgana Potrich (FAMP)
Endereço: Av. Três, Setor Mundinho, Centro, Mineiros – GO, CEP: 75830-000
E-mail: ajdamasceno@outlook.com

Alynne Saphira Araújo Costa

Graduanda em Medicina
Instituição: Faculdade ITPAC Santa Inês
Endereço: BR 316, 346, Vila Olímpica, CEP: 65304-770, Santa Inês - MA
E-mail: araujoalynnes@gmail.com

Marco Antonio Leite

Graduando em Medicina
Instituição: Universidade Ceuma Imperatriz
Endereço: R. Barão do Rio Branco, quadra 12, nº 100, Maranhão Novo, Imperatriz - MA,
CEP: 65903-093
E-mail: marcoaleite08@gmail.com

Laila de Castro Araujo

Graduanda em Medicina
Instituição: Universidade CEUMA
Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís – MA, CEP: 65075-120
E-mail: lailacastro@icloud.com

Giuseppe Vavassori Neto

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma - Imperatriz

Endereço: R. Tupinambá, 2524, São José do Egito, Imperatriz – MA, CEP: 65916-095

E-mail: gvvassori@gmail.com

James Dean Martins Barbosa

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma - Imperatriz

Endereço: R. Tupinambá, 2524, São José do Egito, Imperatriz – MA, CEP: 65916-095

E-mail: james-dentista@hotmail.com

Bianca Lorena Ferreira Boado Quiroga

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade CEUMA

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís – MA, CEP: 65075-120

Thayane Dias Fernandes

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Brasília (UnB)

Endereço: Campos Univ. Darcy Ribeiro s/n, Asa Norte, Brasília – DF, CEP: 70910-900

E-mail: Thayanediasfernandes@gmail.com

Camila Milhomem Veloso

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma - Imperatriz

Endereço: R. Tupinambá, 2524, São José do Egito, Imperatriz – MA, CEP: 65916-095

E-mail: camimilhomem@outlook.com

RESUMO

A diabetes mellitus compreende a incapacidade do organismo de desempenhar a função fisiológica da insulina, ocasionando uma grande carga de doenças, incluindo doença renal ou renal crônica e cardiovasculares. Os agonistas do receptor de GLP-1 são empregados em pacientes com diabetes tipo 2 como terapias de redução da glicose diversos à saúde destes pacientes. O objetivo deste estudo foi analisar a forma de ação dos agonistas de receptores GLP-1 como um fator de proteção à patologia renal crônica, em indivíduos portadores de diabetes mellitus do tipo 2, por meio de uma revisão bibliográfica sistemática. Os dados publicados demonstram que que agonistas do receptor GLP-1 reduzem a morte e incidência de doença renal terminal ou de insuficiência renal. Adicionalmente estes fármacos podem bloquear os mecanismos envolvidos em doenças renais, além de amenizar o estresse oxidativo e apoptose celular no rim. As terapias utilizadas com o uso de agonistas GLP-1 têm se mostrado agentes redutores da glicose e eficazes para pacientes com diabetes mellitus tipo 2, sendo recomendadas por instituições americanas e européias.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus tipo 2, patologia crônica.

ABSTRACT

Diabetes mellitus comprises the inability of the body to perform the physiological function of insulin, causing a large burden of diseases, including chronic kidney or kidney disease and cardiovascular. GLP-1 receptor agonists are used in patients with type 2 diabetes as glucose-

lowering therapies that are diverse to the health of these patients. The aim of this study was to analyze the form of action of GLP-1 receptor agonists as a protective factor against chronic renal pathology in individuals with type 2 diabetes mellitus, through a systematic literature review. Published data demonstrate that GLP-1 receptor agonists reduce death and the incidence of end-stage renal disease or renal failure. Additionally, these drugs can block the mechanisms involved in kidney disease, in addition to mitigating oxidative stress and cellular apoptosis in the kidney. The therapies used with the use of GLP-1 agonists have shown to be effective glucose-lowering agents for patients with type 2 diabetes mellitus, being recommended by American and European institutions.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus, chronic pathology.

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 se caracteriza por conferir um aumento no risco para o desenvolvimento de complicações vasculares e conseqüentemente incapacidade dos indivíduos afetados, além de ser considerada a principal causa de doença renal crônica (De Cosmos *et al.* 2014).

Estudos indicam que cerca da metade dos pacientes com diabetes mellitus tipo 2 poderá desenvolver doença renal diabética, caracterizada pela redução persistente na taxa de filtração glomerular/ou aumento da excreção urinária de albumina (De Cosmos *et al.* 2016).

Greco *et al.* (2019) relata a escassa disponibilidade de medicamentos para serem empregados na terapia para a doença renal diabética, porém uma nova classe de drogas anti-hiperglicêmicas tem demonstrado a eficácia para prevenir o surgimento de macroalbuminúria e para diminuir a taxa de filtração glomerular em pacientes diabéticos.

Adicionalmente, dentre os medicamentos que vem sendo utilizados para diminuir os sintomas da diabetes mellitus, estão os agonistas do hormônio GLP-1, sendo classificados como eficazes no controle da glicemia, e conseqüentemente para a prevenção de doenças renais (Carvalho, 2016; Davies, 2016).

Este estudo tem por objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura visando analisar a forma de ação dos agonistas de receptores GLP-1 como um fator de proteção à patologia renal crônica, em indivíduos portadores de diabetes mellitus do tipo 2.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

A diabetes mellitus consiste pela incapacidade do organismo de desempenhar a função fisiológica da insulina. Estudos indicam que atualmente acima de 463 milhões de pessoas em todo o mundo apresentam a doença, sendo que a diabetes tipo 2 é a forma mais comum,

caracterizada pela interação deficitária entre as células β no pâncreas e os tecidos sensíveis à insulina (Kahn *et al.* 2014).

Entre as complicações ocasionadas pela diabetes mellitus estão aquelas relacionadas com a nefropatia diabética que é determinada por alterações patológicas estruturais e funcionais específicas dos rins, em pessoas com diabetes (Greco *et al.* 2019).

A diabetes mellitus tipo 2 representa a causa principal de doença renal crônica e doença renal terminal, correspondendo cerca de 50% do total de pacientes que necessitam da terapia renal substitutiva (Koye *et al.* 2017).

De Cosmos *et al.* (2018) relatam que pelo menos metade dos pacientes com diabetes mellitus tipo 2 desenvolverá a doença renal diabética caracterizada pela redução persistente da taxa de filtração glomerular estimada, bem como ao aumento da excreção urinária de albumina.

Para Brown *et al.* (2021), o diabetes tipo 2 acarreta uma grande carga de doenças, incluindo doenças vasculares e doenças renais, no entanto, o controle intensivo da glicose pode reduzir as complicações microvasculares da diabetes, nos tipos 1 e 2, por meio de terapias para redução da glicose.

Neste sentido o emprego de agonistas de receptores de GLP-1 tem sido utilizado em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com doenças renais. O GLP-1 consiste em um peptídeo derivado do intestino que é secretado pelas células epiteliais L, em resposta aos nutrientes, como a glicose e a gordura (Farilla *et al.* 2002). Entre os fatores neuroendócrinos, produtos do metabolismo bacteriano e citocinas provenientes de células imunes, estão os estímulos que promovem a liberação do GLP-1 das células intestinais L (Alicic *et al.* 2020). Desta forma, o GLP-1 possui ações fisiológicas em múltiplos órgãos.

Entre as ações biológicas reconhecidas tradicionalmente do GLP-1 estão aquelas relacionadas com a glicemia e ao apetite, sendo que estas ações são mediadas pelos aumentos pós-prandiais de GLP-1, as quais incluem a estimulação da secreção de insulina pelas células β do pâncreas, posteriormente à ingestão de alimentos, como carboidratos, a diminuição da digestão gástrica e a indução da saciedade através da ação do sistema nervoso (Alicic *et al.* 2020).

Dos principais agonistas do receptor GLP-1 para uso em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, estão a exenatida, liraglutamina, lixisenatida, dulaglutida e semaglutida, sendo todos estes administrados por meio de subcutâneo (Brown *et al.* 2021).

Estudos indicam que devido ao aumento expressivo de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em todo mundo, se faz necessário medidas para reduzir o risco de doenças renais e cardiovasculares, sendo que diversas pesquisas tem sido realizadas visando a elaboração de

novos medicamentos que demonstrem ações hipoglicemiantes. Desta forma, os agonistas do receptor GLP-1 estão entre as classes de drogas antidiabéticas relativamente novas que melhoram o controle glicêmico, potencializado por sua vez pelo efeito fisiológico do hormônio intestinal GLP-1 (Meyer 2002).

3 METODOLOGIA

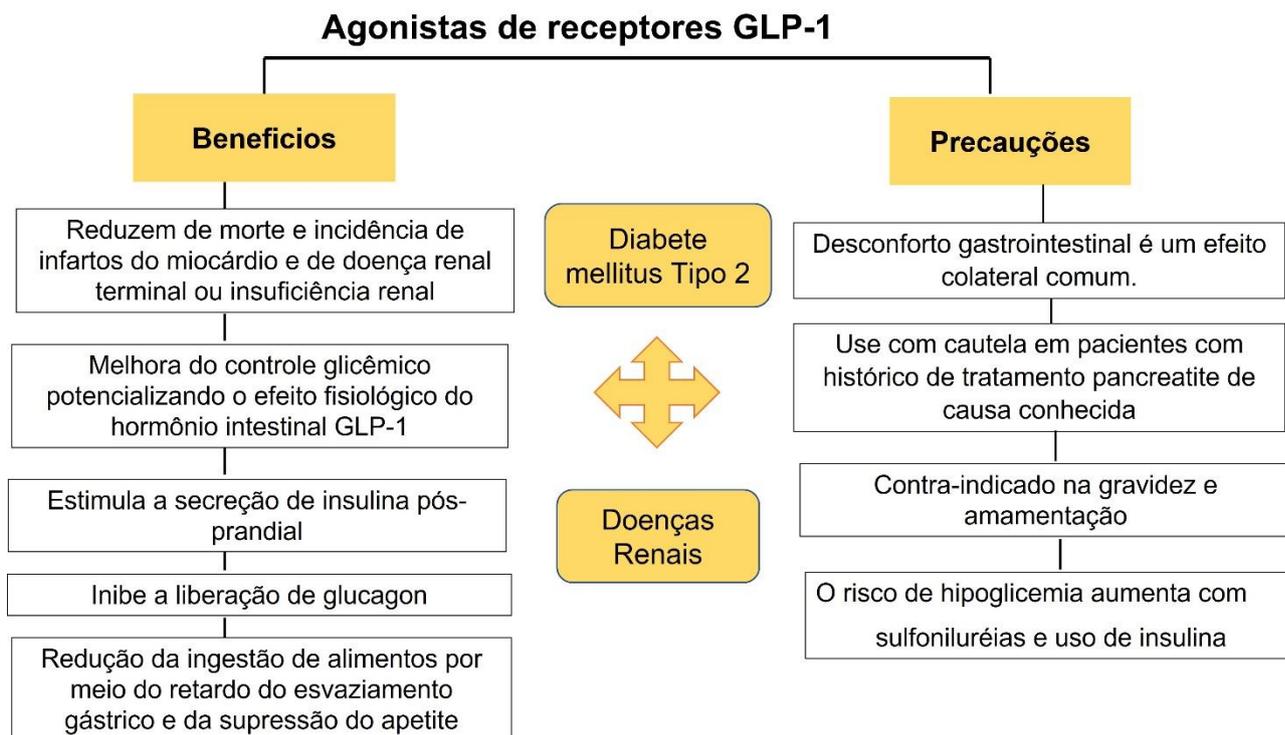
Para subsidiar o desenvolvimento deste trabalho foi realizada uma análise de revisão sistemática. A revisão da literatura consistiu na pesquisa de publicações indexadas no banco de dados do PubMed, Google Acadêmico e Scopus. Foram definidos os descritores “fármacos agonistas GLP-1”, “doença renal” e “Diabetes mellitus” em língua portuguesa e inglesa.

Como critérios de inclusão foram selecionados os artigos publicados no período de 2019 a 2023, enquanto os critérios de exclusão foram relacionados aos descritores que não atenderam a proposta do trabalho.

4 RESULTADOS

Estudos realizados até o momento empregando fármacos com ação dos agonistas de receptores GLP-1 como um fator de proteção à patologia renal crônica, em indivíduos portadores de diabetes mellitus do tipo 2 relatam os benefícios do uso destas drogas, mas também ressaltam algumas precauções a serem tomadas para determinados pacientes (Figura 1).

Figura 1. Diagrama sobre os benefícios e precauções do emprego de fármacos agonistas de receptores GLP-1, em pacientes com diabetes mellitus e doenças renais.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Li et al. (2021) em estudo baseado em uma revisão sistemática, analisaram 764 estudos, com a participação de mais de 421.000 pacientes. Os autores verificaram a partir destes estudos, que agonistas do receptor GLP-1 reduzem a morte e incidência de doença renal terminal ou de insuficiência renal, sendo que estes fármacos podem exercer efeitos diversificados e/ou adversos importantes em diferentes subgrupos.

Alicic *et al.* (2020) em experimentos realizados identificaram que estes fármacos podem bloquear os mecanismos envolvidos em doenças renais, além de amenizar o estresse oxidativo e apoptose celular no rim.

Estudos de revisão bibliográfica realizados por Brown *et al.* (2021) verificaram que os agonistas do receptor de GLP-1, quando utilizados para redução da glicose, são mais eficazes se as taxas de filtração glomerular estimadas for superior a 60ml/minuto por 1,73m² no início, devendo ser evitados quando oferecer risco de cetoacidose diabética. O estudo realizado com 4.400 pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal crônica com proteinúria, confirmou uma redução de 30% no resultado renal neste grupo de estudo. Os mesmos autores relatam que os benefícios para novas terapias de redução da glicose produziram importantes resultados dos agonistas de receptores de GLP-1.

Greco *et al.* (2019) cita que os fármacos agonistas GLP-1 podem desempenhar funções benéficas no sistema renal por meio dos efeitos redutores da glicose no sangue e da pressão arterial, bem como na redução dos níveis de insulina e perda de peso.

Países como Estados Unidos, China e Europa tem utilizado amplamente os agonistas do receptor de GLP-1, no entanto, estes fármacos estão indisponíveis em diversos países ocasionados pelos elevados custos associados a questões de saúde pública. Entre os cuidados com o emprego de agonistas do receptor GLP-1, as formas injetáveis necessitam de armazenamento e transporte em temperatura entre 2°C e 8°C, antes do primeiro uso, ocasionando uma limitação na disponibilidade destes fármacos em regiões mais remotas (Greco *et al.* 2019).

5 CONCLUSÃO

Os fármacos que empregam agonistas do receptor do peptídeo 1 (GLP-1) tem fornecido resultados positivos para pacientes portadores de doenças renais ocasionadas pela diabetes mellitus tipo 2.

Estes fármacos possuem a função de bloquear os mecanismos envolvidos na patogênese da lesão renal, podendo atenuar o estresse oxidativo, a fibrose e a apoptose celular do rim.

As terapias utilizadas com o uso de agonistas GLP-1 têm se mostrado agentes redutores da glicose e eficazes para pacientes com diabetes mellitus tipo 2, sendo inclusive recomendados pela American Diabetes Association, bem como da European Association for the Study of Diabetes and Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGNO) para pacientes com doenças renais.

REFERÊNCIAS

- Alicic, R., Cox, E.J.; Neumiller, J.J.; Tuttle, K.R. Incretin drugs in diabetic kidney disease: biological mechanisms and clinical evidence. *Nature Reviews Nephrology*, 17: 227–244, 2021.
- Brown, E.; Heerspink, H.J.L.; Cuthbertson, D. J.; Wilding, J. P.H. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications. *Therapeutics*, 398: 262-276, 2021.
- Carvalho, D. et al. Agonistas dos Receptores do GLP-1 no Tratamento da Diabetes Tipo 2. *Revista Portuguesa de Diabetes*, 11(4): 154-166, 2016.
- Davies, M. J.; et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo as add-on to glucoselowering therapy in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (LIRARENAL): a randomized clinical trial. *Diabetes care*, 39(2): 222-230, 2016.
- De Cosmo, S.; Rossi, M.C.; Pellegrini, F.; Lucisano, G.; Bacci, S.; Gentile, S.; Ceriello, A.; Russo, G.; Nicolucci, A.; Giorda, C.; et al. Kidney dysfunction and related cardiovascular risk factors among patients with type 2 diabetes. *Nephrol. Dial. Transplant*, 29: 657–662, 2014.
- De Cosmo, S.; Viazzi, F.; Pacilli, A.; Giorda, C.; Ceriello, A.; Gentile, S.; Russo, G.; Rossi, M.C.; Nicolucci, A.; Guida, P.; et al. Predictors of chronic kidney disease in type 2 diabetes: A longitudinal study from the AMD Annals initiative. *Medicine*, 27: e4007, 2016.
- Farilla L, Hui H, Bertolotto C, et al. Glucagon-like peptide-1 promotes islet cell growth and inhibits apoptosis in Zucker diabetic rats. *Endocrinology*; 143: 4397–408, 2002.
- Greco, E. V.; Russo, G.; Giandalia, A.; Viazzi, F.; Pontremoli, R.; De Cosmo, S. GLP-1 Receptor Agonists and Kidney Protection. *Medicina*, 55 (233): 1-14, 2019.
- Koye, D.N.; Shaw, J.E.; Reid, C.M.; Atkins, R.C.; Reutens, A.T.; Magliano, D.J. Incidence of chronic kidney disease among people with diabetes: a systematic review of observational studies. *Diabet. Med.*, 34, 887–901, 2017.
- Li, S. et al. SGLT-2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists for adults with type 2 diabetes: a clinical practice guideline. *BMJ* 373(1091): 1-11, 2021.
- Meier JJ. GLP-1 Receptor Agonists for Individualized Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Nat Rev Endocrinol*, 8(12):728–42, 2012.
- Puglisi, S. et al. Effects of SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists on Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *Frontiers in Endocrinology* 12:738848, 2021.