

EFETIVIDADE DOS ANÁLOGOS DE GLUCAGON LIKE PEPTIDE-1 VERSUS DEMAIS ANTIDIABÉTICOS NA REDUÇÃO DA CONCENTRAÇÃO SANGÜÍNEA DE GLICOSE EM PACIENTES COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 2.

EFFECTIVENESS OF GLUCAGON LIKE PEPTIDE-1 ANALOGS VERSUS OTHER ANTIDIABETICS IN REDUCING BLOOD GLUCOSE CONCENTRATION IN PATIENTS WITH TYPE 2 *MELLITUS* DIABETES.

¹MARTELINE, E.M.N.; ²OBRELI-NETO, P.R.

^{1e2}Departamento de Farmácia – Centro Universitário das
Faculdades Integradas de Ourinhos - UNIFIO/FEMM

RESUMO

O GLP-1 (glucagon-like peptide-1) é um hormônio intestinal que aumenta a secreção de insulina de forma glicose-dependente, inibe a secreção de glucagon e a produção hepática de glicose, diminui o esvaziamento gástrico, tem ação sobre os mecanismos de apetite e saciedade a nível central e sobre a adiposidade. Ao inibir o esvaziamento gástrico e reduzir o apetite, o GLP-1 contribui para melhorar o controle glicêmico. Esse estudo teve como objetivo analisar as revisões sistemáticas que avaliaram a efetividade dos análogos de GLP-1 (em monoterapia e em terapia combinada) *versus* outros antidiabéticos na redução da hemoglobina glicada e glicemia de jejum em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Foram incluídas revisões sistemáticas que avaliaram apenas ensaios clínicos controlados, publicados em idioma língua portuguesa, espanhol e inglês, publicados nas bases de dados Pubmed e Scielo. A maioria das revisões sistemáticas analisadas verificaram que os análogos de GLP-1 (em monoterapia e em terapia combinada) são mais efetivos do que demais antidiabéticos (inibidores da dipeptidil peptidase-4, sulfoniluréias, tiazolidinedionas, insulina basal) na redução da Hba1c e glicemia; em poucos estudos foi verificada maior efetividade dos outros antidiabéticos *versus* análogos de GLP-1. Os resultados encontrados demonstraram os análogos de GLP-1 são tão efetivos ou mais efetivos do que os demais antidiabéticos disponíveis na redução da Hba1c e glicemia de jejum em pacientes com DM2.

Palavras-chave: Diabetes *mellitus*; Análogos de GLP-1; Farmacoterapia.

ABSTRACT

GLP-1 (glucagon-like peptide-1) is an intestinal hormone that increases glucose-dependent insulin secretion, inhibits glucagon secretion and hepatic glucose production, decreases gastric emptying, has an action on mechanisms of appetite and satiety at the central level and on adiposity. By inhibiting gastric emptying and reducing appetite, GLP-1 contributes to improving glycemic control. This study aimed to analyze the systematic reviews that assessed the effectiveness of GLP-1 analogs (in monotherapy and in combination therapy) *versus* other antidiabetics in reducing glycated hemoglobin and fasting glycemia in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2). Systematic reviews were included that evaluated only controlled clinical trials, published in Portuguese, Spanish and English, published in the Pubmed and Scielo databases. Most of the systematic reviews analyzed found that GLP-1 analogs (in monotherapy and in combination therapy) are more effective than other antidiabetics (dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, sulfonylureas, thiazolidinediones, basal insulin) in reducing Hba1c and glycemia; in a few studies, greater effectiveness of other antidiabetic drugs *versus* GLP-1 analogues was found. The results found demonstrated that GLP-1 analogs are as effective or more effective than the other antidiabetic drugs available in reducing Hba1c and fasting glucose in patients with DM2.

Keywords: Diabetes *mellitus*; GLP-1 analogues; Pharmacotherapy.

INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus (DM) é um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresentam em comum hiperglicemia crônica, causada por defeitos na ação da insulina, na secreção da insulina ou em ambos. A classificação atual do DM baseia-se na etiologia da doença; sendo dividido em DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), DM gestacional (DMG) e outros tipos específicos de DM (SBD, 2019).

O DM2 corresponde a 90-95% de todos os casos de DM, surgindo mais frequentemente após os 30 anos de idade (também pode ocorrer em crianças e adolescentes); principalmente em pessoas com sobrepeso ou obesidade, histórico familiar de DM2 (parentes de primeiro grau), sedentárias, mulheres que deram a luz a bebe > 4kg ou com histórico de DM gestacional, mulheres com síndrome do ovário policístico, indivíduos com histórico de pré-diabetes em teste prévio e/ou outras condições clínicas associadas com resistência à insulina (OBRELI-NETO *et al.*, 2017; SBD, 2019).

Segunda a teoria do octeto, os processos envolvidos no surgimento de hiperglicemia crônica em pacientes com DM2 são: diminuição do efeito das incretinas, diminuição da secreção de insulina, aumento da secreção de glucagon, diminuição da captação de glicose, aumento da síntese hepática de glicose, aumento da reabsorção de glicose na urina, aumento da lipólise e disfunção de neurotransmissores (DEFRONZO, 2009; STUMVOLL, GOLDSTEIN, VAN HAEFTEN, 2005).

Baseado na teoria do octeto, DeFronzo recomenda que o tratamento medicamentoso do DM2 deve ser iniciado com terapia combinada, utilizando vários antidiabéticos com diferentes mecanismos de ação (DEFRONZO, 2009). Uma das classes recomendadas por DeFronzo são os análogos do *Glucagon Like Peptide-1* (GLP-1) (DEFRONZO, 2009).

Os análogos de GLP-1 possuem a capacidade de se ligarem aos receptores de GLP-1 (no cérebro e pâncreas) e mimetizarem os efeitos desta incretina. Os efeitos farmacológicos dos análogos de GLP-1 são: aumento da secreção de insulina dependente de glicose, suprimem a secreção inapropriadamente elevada de glucagon após refeições, redução da ingestão de alimentos (decorrente da sensação de saciedade e do retardo do tempo de esvaziamento gástrico) (OBRELI-NETO *et al.*, 2017).

Esse estudo teve como objetivo analisar revisões sistemáticas que incluíram somente ensaios clínicos controlados randomizados para comparar a efetividade dos análogos de GLP-1 na redução da concentração sanguínea de glicose *versus* outros antidiabéticos.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada revisão narrativa utilizando os descritores: diabetes mellitus, análogos de GLP-1. Foram incluídas revisões sistemáticas que analisaram apenas ensaios clínicos controlados randomizados, publicadas em idioma língua portuguesa, espanhol e inglês, que avaliaram a efetividade dos análogos de GLP-1 na redução da concentração sanguínea de glicose *versus* outros antidiabéticos. Não foi definido limite de tempo para inclusão no estudo. Foram utilizadas as bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline/Pubmed) para busca dos estudos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A maioria das revisões sistemáticas analisadas apresentaram resultados semelhantes; com maior número de estudos mostrando que os análogos de GLP-1 (em monoterapia ou em terapia combinada com insulina basal) promoveram maior redução na HbA1c e glicemia de jejum *versus* outros antidiabéticos (Quadro 1).

Foram verificadas revisões sistemáticas que compararam a efetividade dos análogos de GLP-1 com inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), sulfoniluréias, tiazolidinedionas, insulina basal.

Apenas a revisão sistemática realizada por Levin et al (2017) verificou que em um dos ensaios clínicos controlados incluídos nesse estudo os inibidores da DPP-4 promoveram redução semelhante aos análogos de GLP-1 na glicemia de jejum.

A revisão sistemática realizada por Levin et al (2017) também foi a única a verificar que em quatro ensaios clínicos controlados incluídos nesse estudo as tiazolidinedionas promoveram maior redução na HbA1c e glicemia de jejum *versus* análogos de GLP-1.

Quadro 1. Revisões sistemáticas que compararam a efetividade do uso análogos de *Glucagon Like Peptide-1* (GLP-1) na redução da concentração sanguínea de glicose versus outros antidiabéticos.

Autor, ano	Desenhos dos estudos incluídos na revisão sistemática, número de estudos incluídos	Resultados
SHYANGDAN et al., 2010	Ensaios clínicos controlados randomizados, vinte e oito	Exenatida duas vezes ao dia apresentou redução na HbA1c similar a insulina. Exenatida 2mg uma vez por semana e liraglutida 1,8mg/dia reduziram 0,20% e 0,30%, respectivamente, mais HbA1c versus insulina glargina. Liraglutida 1,2 mg/dia reduziu HbA1c 0,34% mais do que sitagliptina 100mg/dia. Exenatida e liraglutida promoveram reduções semelhantes às sulfoniluréias na HbA1c. Exenatida 2mg/semanal e liraglutida 1,8mg/dia promoveram maior redução na HbA1c versus exenatida 10mcg duas vezes ao dia e sitagliptina 100mg/dia. Exenatide 2mg/semana reduziu 0,3% mais HbA1c versus pioglitazona 45mg/dia.
KRAMER, ZINMAN, RETNAKARAN, 2014	Ensaios clínicos controlados randomizados, quinze	Foi verificado que o tratamento combinado (análogo de GLP-1 + insulina basal) promoveu maior redução da HbA1c (-0,44% [IC95% -0,60 a -0,29]) <i>versus</i> outros antidiabéticos.
SINGH et al., 2016	Ensaios clínicos controlados randomizados, quinze	Análogos de GLP-1 de uso semanal levaram a maiores reduções na HbA1c <i>versus</i> insulina basal (exenatide de longa duração: -0,31% [IC95% -0,42 a -0,19]), (dulaglutide: -0,39% [IC95% -0,49 a -0,29]). Enquanto os análogos de GLP-1 administrados uma ou duas vezes ao dia não promoveram maior redução na HbA1c <i>versus</i> insulina (liraglutide: 0,06% [IC95% -0,06 a 0,18]), (exenatide: 0,01% [IC95% -0,11 a 0,13]).
ABDEL-AZIZ et al., 2017	Ensaios clínicos controlados randomizados, dezenove	Comparado com insulina, análogos de GLP-1 reduziram mais efetivamente HbA1c (Δ -,12%, $P < 0,0001$). Insulina basal foi mais efetiva em reduzir a glicemia de jejum (Δ -1,8 mmol/L, $P < 0,0001$) <i>versus</i> análogos de GLP-1.
LEVIN et al., 2017	Ensaios clínicos controlados randomizados, cinquenta e sete	Análogos de GLP-1 <i>versus</i> inibidores da DPP-4: treze ensaios clínicos verificaram maior redução da HbA1c e glicemia de jejum ($P < 0,001$) no grupo análogos de GLP-1; e um estudo verificou redução semelhante dessas duas classes de antidiabéticos na glicemia de jejum. Análogos de GLP-1 <i>versus</i> sulfoniluréias: nove ensaios clínicos verificaram maior redução da HbA1c e glicemia de jejum ($P < 0,001$) no grupo análogos de GLP-1. Análogos de GLP-1 <i>versus</i> tiazolidinedionas: dois clínicos verificaram maior redução da HbA1c e glicemia de jejum ($P < 0,001$) no grupo análogos de GLP-1. Enquanto quatro ensaios clínicos verificaram maior redução da HbA1c e glicemia de jejum ($P < 0,001$) no grupo tiazolidinedionas.
MAIORINO et al., 2017	Ensaios clínicos controlados randomizados, vinte e seis	Foi verificado que o tratamento combinado (análogo de GLP-1 + insulina basal) promoveu maior redução da HbA1c (WMD = -0,47%, IC95% -0,59 a -0,35) <i>versus</i> outros antidiabéticos injetáveis.

DPP-4 = Dipeptidil peptidase-4. GLP-1 = *Glucagon Like Peptide-1*. IC = intervalo de confiança.

Singh *et al.* (2016) verificaram que análogos de GLP-1 de maior duração de ação promoveram maior redução na HbA1c *versus* insulina basal; entretanto, análogos de GLP-1 de menor duração de ação promoveram menor redução na HbA1c e glicemia de jejum *versus* insulina basal.

Na revisão sistemática conduzida por Abdel-Aziz *et al.* (2017), os análogos de GLP-1 promoveram maior redução na HbA1c *versus* insulina basal, entretanto, foram inferiores na redução da glicemia de jejum.

CONCLUSÃO

Os resultados encontrados demonstraram os análogos de GLP-1 são tão efetivos ou mais efetivos do que os demais antidiabéticos disponíveis na redução da HbA1c e glicemia de jejum em pacientes com DM2. Contudo, ainda com os objetivos desse trabalho atingido, é preciso ponderar a conclusão em razão das limitações encontradas. Neste sentido, sugere-se que sejam realizados novos estudos, a fim de melhor conhecimento sobre o tema.

REFERÊNCIAS

ABDEL-AZIZ, M.S. et al. A meta-analysis comparing clinical effects of short-or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients. **Diabetes Obes Metab**, v. 19, p. 216–227, 2017.

DEFRONZO, R.A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. **Diabetes**, v. 58, n. 4, p. 773-795, 2009.

KRAMER, C.K.; ZINMAN, B.; RETNAKARAN, R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, v.384, n.9961, p. 2228-2234, 2014.

LEVIN, P.A. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review of comparative effectiveness research. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 10, p. 123-139, 2017.

MAIORINO, M.I. et al. Insulin and Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist Combination Therapy in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. **Diabetes Care**, v. 40, n. 4, p. 614-624, 2017.

OBRELI-NETO, P.R. et al. Farmacoterapia. **Guia terapêutico de doenças mais prevalentes**. 2 ed. vol 1. São Paulo: Pharmabooks, 2017.

SHYANGDAN, D.S. et al. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. **BMC Endocrine Disorders**, v. 10, n. 20, 2010.

SINGH, S. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. **Diabetes, Obesity and Metabolism. A Journal of Pharmacology and Therapeutics**, v. 19, n. 2, p. 228-238, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. SBD. **Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. São Paulo: Clanad, 2019.

STUMVOLL, M.; GOLDSTEIN, B.J.; VAN-HAEFTEN, T.W. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. **Lancet**, v. 365, n. 9467, p. 1333-1346, 2005.