

## **Agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) “Glucagon-like Peptide-1”**

O peptídeo semelhante a glucagon 1 (Glucagon-like peptide-1, GLP-1) é uma incretina derivada do produto da transcrição do gene de pró-glucagon. As incretinas incluem:

1. Insulina,
2. Glucagon,
3. Amilina, o GLP-1 (glucagon-like peptide-1) e
4. GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide)

A maior fonte de GLP-1 no corpo são células enteroendócrinas que secretam GLP-1 como um hormônio do trato gastrointestinal. As formas biologicamente ativas de GLP-1 são: GLP-1-(7-37) e GLP-1-(7-36) NH<sub>2</sub>.

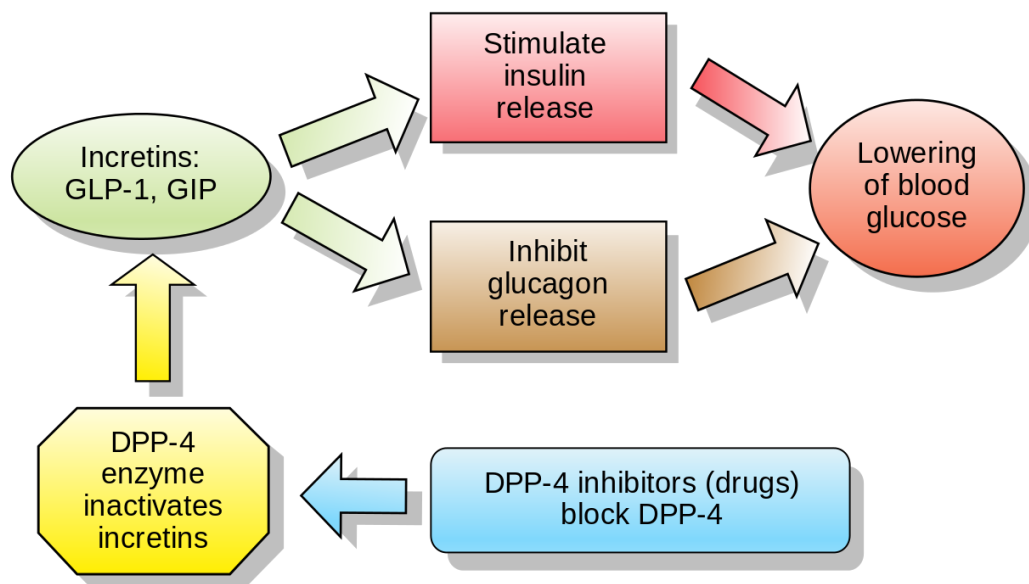
### **Funções fisiológicas**

O GLP-1 possui diversas propriedades fisiológicas que o tornam (e seus análogos) objetos de intensa investigação científica, como alvos para o tratamento de diabetes mellitus. [1][2][3] As funções fisiológicas conhecidas do GLP-1 incluem:

- Aumento da secreção de insulina do pâncreas de maneira dependente de glicose. [4]
- Diminuição da secreção de glucagon no pâncreas através da ativação de um gpcr

- Aumento da sensibilidade a insulina em células a e células b do pâncreas
- Aumento da massa de células beta e expressão do gene para insulina.
- Inibição da secreção de ácido gástrico e esvaziamento gástrico no estômago.
- Diminuição no consumo alimentar através do aumento da saciedade no cérebro

As incretinas são uma classe de substâncias produzidas pelo pâncreas e pelos intestinos e que regulam o metabolismo da glicose. Figura 1



Como evidência do papel fisiológico de GLP-1 na secreção de insulina pós-prandial, mostrou-se que doses orais de glicose

levam a picos de insulina muito mais pronunciados quando em comparação com glicose intravenosa.

Pacientes obesos com marca-passos gástricos mostram adaptações metabólicas, o que resulta frequentemente em remissão da diabetes 1 ano. [5]

Além de sua função como um secretagogo de insulina, o GLP-1 aparenta apresentar também um papel na fisiologia óssea. Pesquisadores das universidades de Angers e Ulster mostram que há uma redução massiva na força óssea em camundongos knockout para o receptor de GLP-1, principalmente devido a baixa qualidade óssea. [6]

A secreção de GLP-1 por células enteroendócrinas do íleo depende da presença de nutrientes no lúmen do intestino delgado. Os secretagogos (agentes que causam ou estimulam alguma secreção) desse hormônio incluem nutrientes como carboidratos, proteínas e lipídeos. Uma vez na circulação, o GLP-1 possui uma meia vida de menos que 2 minutos, devido à rápida degradação pela enzima dipeptidil peptidase 4. Ele é um potente hormônio anti-hiperglicêmico, induzindo estimulação dependente de glicose da secreção de insulina, enquanto suprimindo a secreção de glucagon. Tal ação dependente de glicose é particularmente atraente por que, quando os níveis de glicose plasmática estão na faixa normal de jejum, o GLP-1 não

estimula mais a insulina, não levando à hipoglicemia. O GLP-1 restaura a sensibilidade de células  $\beta$  pancreáticas a glicose, possivelmente aumentando a expressão de GLUT-2 e da glicocinase. O GLP-1 também é capaz de inibir a apoptose de células  $\beta$  pancreáticas, além de estimular sua proliferação e diferenciação. Além disso, o GLP-1 também é capaz de inibir a secreção gástrica e a motilidade do TGI, o que retarda a absorção de carboidratos e contribui para um efeito de saciedade.

O GLP-1 é um hormônio que é produzido pelo nosso intestino, liberado na presença de glicose, e que sinaliza ao cérebro que estamos alimentados, diminuindo o apetite. Ele também aumenta a secreção de insulina, inibe a secreção de glucagon e a produção hepática de glicose, aumenta a sensação de saciedade e possui ações indiretas sobre o tecido adiposo e sobre o sistema cardiovascular.

Os análogos de GLP-1 são medicamentos que agem de forma semelhante ao hormônio natural, pois possuem uma estrutura química muito parecida, com a vantagem de não precisarmos estar alimentados. Dentre os análogos de GLP-1 mais conhecidos estão a liraglutida, a albiglutida, a dulaglutida, a exenatida e a lixisenatida, drogas que possuem meia vida maior que a do hormônio endógeno

Estes fármacos foram aprovados pela primeira vez para diabetes tipo 2, e logo percebeu-se que os pacientes perdiam quantidades

significativas de peso ao tomá-los, então os fabricantes realizaram testes em obesos sem Diabetes.

A primeira delas, a **liraglutida (Victoza®)**, é injetada subcutânea diariamente e foi aprovada pela primeira vez como para diabetes tipo 2; posteriormente recebeu uma aprovação adicional para obesidade, em dezembro de 2014, como **Saxenda**.

Semaglutida (Ozempic®) agente aprovado apenas para diabetes tipo 2 que tem sido usado off-label para obesidade, mas em dose maior, sob a marca **Wegovy**.

**Atualmente, temos disponível no mercado os seguintes análogos:**

- I. **Liraglutida: Victoza®** (para diabetes) e obesidade. Dose máxima de Victoza 1,8mg,
- II. **Saxenda® (para obesidade)** ambos de aplicação diária, via subcutânea. Dose máxima diária de saxenda é de 3,0mg;
- III. **Semaglutida: Ozempic®** (para diabetes) em dose maior, sob a marca **Wegovy®**.

### **Fatores que contribuem para o ganho ponderal**

Dentre diversos fatores que motivam um ganho de peso, encontramos:

- I. **Padrão alimentar:** Pessoas que não possuem uma dieta adequada podem ter dificuldades em manter um peso ideal. Isso porque, **ingestão de alimentos com elevada**

**carga calórica e pouco nutritivos**, sendo esse um dos principais fatores para o ganho de peso.

- II. **Sedentarismo:** também contribui para obesidade, já que um indivíduo que não pratica atividade física, possivelmente, tem um ganho calórico maior que o gasto.
- III. **Carga genética:** a predisposição genética é um fator relevante e pode contribuir em até 70% para o desenvolvimento da doença. Quando existem pessoas da família que têm a tendência do ganho de peso, principalmente os pais, as chances de que o indivíduo também desenvolva o problema são maiores.
- IV. **Disfunções endócrinas e hormonais:** O envelhecimento, frequentemente associado à menopausa nas mulheres ou a queda dos níveis de testosterona em homens, contribui para um aumento da gordura corporal total e redução da massa magra. Como consequência, o paciente tem uma queda da taxa metabólica total que pode levar ao ganho de peso. Além disso, a falta do hormônio tireoidiano, conhecida como hipotireoidismo, quando não tratada, também pode reduzir o gasto metabólico e levar ao ganho de peso.
- V. **Problemas psicológicos:** Ansiedade, depressão e outros transtornos psicológicos, na maioria dos casos,

costumam ganhar peso. Este pode estar associado a episódios de compulsão alimentar, aumento da ingestão alimentar durante períodos de ansiedade e ao uso de medicações que aumentam o apetite.

## Referências

1. "Diabetes and Intestinal Incretin Hormones: A New Therapeutic Paradigm" at [medscape.com](http://medscape.com) (slide 36)
2. Toft-Nielsen MB, Madsbad S, Holst JJ (agosto de 2001). «Determinants of the effectiveness of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetes». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 86 (8): 3853–60. PMID 11502823. doi:10.1210/jcem.86.8.7743
3. Meier JJ, Weyhe D, Michaely M; et al. (março de 2004). «Intravenous glucagon-like peptide 1 normalizes blood glucose after major surgery in patients with type 2 diabetes». *Critical Care Medicine*. 32 (3): 848–51. PMID 15090972. doi: 10.1097/01.CCM.0000114811.60629.B5
4. Presswala L, Shubrook J (abril de 2015). «What to do after basal insulin: 3 Tx strategies for type 2 diabetes». *The Journal of family practice*. 64 (4): 214-20. PMID 25973447
5. Nannipieri M, Baldi S, Mari A; et al. (novembro de 2013). «Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: mechanisms of diabetes remission and role of gut hormones». *The Journal of Clinical Endocrinology and*

Metabolism. 98 (11): 4391–9. PMID 24057293. doi: 10.1210/jc.2013-2538

6. Mabileau G, Mieczkowska A, Irwin N, Flatt PR, Chappard D (outubro de 2013). «Optimal bone mechanical and material properties require a functional glucagon-like peptide-1 receptor». The Journal of Endocrinology. 219 (1): 59–68. PMID 23911987. doi:10.1530/JOE-13-0146