

Novos Antidiabéticos e Neuroproteção

New Antidiabetics and Neuroprotection

A. B. Amaral¹, C. Resendes², A. M. Santos³

1 - Serviço de Medicina Interna, Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada E.P.E., Ilha de São Miguel, Região Autónoma dos Açores, Portugal.

2 - Centro de Saúde da Relva, Unidade de Saúde de Ilha de São Miguel, São Miguel, Região Autónoma dos Açores, Portugal.

3 - Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados de Oliveira do Hospital, ACES Pinhal Interior Norte, Oliveira do Hospital, Portugal.

Resumo

A Diabetes *Mellitus* (DM) tipo 2, o declínio cognitivo e as demências são patologias prevalentes nos idosos e várias evidências sugerem a existência de uma fisiopatologia comum a essas doenças.

Para o tratamento da DM existem múltiplos fármacos e nos últimos anos as classes mais recentemente indicadas são os agonistas dos recetores de GLP-1 e os inibidores do SGLT-2.

Vários estudos têm demonstrado efeitos neuroprotetores desses fármacos, podendo haver uma possibilidade de prevenir o declínio cognitivo associado aos efeitos da DM e, eventualmente, atrasar a demência. Este artigo resume a evidência existente sobre os efeitos neuroprotetores dos antidiabéticos agonistas dos recetores de GLP1-1 e inibidores do SGLT-2.

Palavras-chave: diabetes *mellitus*; agonistas dos recetores de GLP1-1; inibidores do SGLT-2; neuroproteção

Abstract

Type 2 Diabetes *Mellitus* (DM), cognitive decline and dementias are prevalent pathologies in the elderly and several evidences suggest the existence of a pathophysiology common to these diseases.

For the treatment of DM there are multiple drugs and in recent years the most recently indicated classes are GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors.

Several studies have demonstrated neuroprotective effects of these drugs, and there may be a possibility to prevent the cognitive decline associated with the effects of DM and, eventually, to delay dementia. This article summarizes the existing evidence on the neuroprotective effects of antidiabetic GLP1-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors.

Keywords: diabetes *mellitus*; GLP 1-1 receptor agonists; SGLT-2 inhibitors; neuroprotection

> INTRODUÇÃO

A Diabetes *Mellitus* (DM) é uma doença metabólica, caracterizada por hiperglicemia crónica, com elevada e crescente prevalência a nível mundial. Estima-se que em 2017 existiam 451 milhões de adultos diabéticos no mundo e espera-se que esse número aumente para 693 milhões em 2045. ⁽¹⁾

A DM tipo 2 está associada ao declínio cognitivo e ao desenvolvimento de demências. Os mecanismos em causa podem ser vários, como os efeitos da resistência à ação da insulina, inclusive no cérebro, ativação de vias inflamatórias ou patologia vascular intracerebral. ⁽²⁾ Estas alterações também podem contribuir para o desenvolvimento de demências, como a doença de Alzheimer e doença de Parkinson, ^(3,4) surgindo a ideia de que possa existir uma fisiopatologia comum entre a DM e doença demencial.

Atualmente, os fármacos usados no tratamento da DM são diversos e nos últimos anos têm surgido novos fármacos, nomeadamente os agonistas dos recetores do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e os inibidores do co-transportador de sódio-glucose 2 (SGLT-2). Recentemente foi sugerido que os fármacos anti-diabéticos possam também ter um papel no tratamento de doenças neurodegenerativas. ⁽⁵⁾

CORRESPONDÊNCIA

Ana Beatriz Amaral
Serviço de Medicina Interna
Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada
Av. D. Manuel I
9500-370 Ponta Delgada
E-mail: Ana.B.S.Amaral@azores.gov.pt

> DIABETES MELLITUS E DEMÊNCIA

A DM tipo 2 pode estar associada ao declínio cognitivo e ao desenvolvimento de demências, ⁽²⁾ sendo que em idosos diabéticos tipo 2 com 75 anos, ou mais, o risco de declínio cognitivo parece ser o dobro daqueles que não têm DM. ⁽⁶⁾ Uma meta-análise publicada em 2013 mostrou que, para doentes diabéticos, existe um risco de 73% para todos os tipos de demência, sendo esse risco de 56% em específico para a Doença de Alzheimer. ⁽⁷⁾ A Doença de Alzheimer e a Demência Vasculares são doenças do envelhecimento e são as demências mais associadas à DM tipo 2. ⁽²⁾ A Doença de Alzheimer é a mais prevalente, afetando cerca de 26 milhões de pessoas no mundo. ⁽⁵⁾

A hiperinsulinemia e a resistência à insulina, características da DM tipo 2, têm sido indicadas como fatores de risco para o declínio cognitivo em idosos. ⁽⁵⁾

A resposta inflamatória crónica a nível cerebral parece ter um papel importante na neuro-degeneração devido à ativação de células da microglia, com consequente libertação de substâncias neurotóxicas e pró-inflamatórias. ⁽⁸⁾ Também parece haver uma desregulação na via de sinalização da insulina na Doença de Alzheimer (fator que é também comum à DM tipo 2), com diminuição dos recetores de insulina, maior acumulação da proteína tau fosforilada e maior acumulação de beta-amilóide associada à resistência à insulina. ⁽⁸⁾

A DM tipo 2 pode levar ao desenvolvimento de Doença de Alzheimer devido à inflamação crónica, hiperinsulinemia, doença microvascular, *stress* oxidativo e acumulação de produtos avançados da glicação. ⁽³⁾ A enzima degradadora de insulina também degrada a beta-amilóide, pelo que a hiperinsulinemia, por mecanismo competitivo, leva à diminuição da eliminação da beta-amilóide. ⁽⁵⁾ A hiperinsulinemia pode induzir resistência à insulina a nível cerebral por reduzir a expressão de recetores com atividade de tirosina-cinase. ⁽³⁾ A mitocôndria também parece ter algum contributo; num estudo pré-clínico com ratinhos diabéticos e ratinhos transgénicos com Doença de Alzheimer verificaram-se alterações semelhantes, em ambos os modelos animais, relativas a disfunção mitocondrial a nível do córtex e do hipocampo. ⁽⁹⁾

A Doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, afetando 1.5% da população idosa mundial. ⁽⁴⁾

Um estudo prospectivo, que acompanhou uma coorte da população finlandesa durante 18 anos, verificou que o risco de vir a desenvolver Doença de Parkinson era de aproximadamente o dobro daqueles que não tinham diabetes. ⁽¹⁰⁾ Diversas alterações comuns à Doença de Parkin-

son e à DM tipo 2 fazem crer que a disfunção da via de sinalização da insulina pode estar implicada em ambas. ⁽⁸⁾

> NOVOS ANTI-DIABÉTICOS – PAPEL NEUROPROTECTOR

As classes de fármacos anti-diabéticos mais recentes são os agonistas dos recetores de GLP-1 e os inibidores do SGLT-2. Vários estudos têm avaliado os possíveis mecanismos neuroprotetores de fármacos anti-diabéticos e alguns já foram testados em ensaios clínicos, em doentes com Doença de Alzheimer ou com declínio cognitivo ligeiro. ⁽⁵⁾

Papel do GLP-1

O GLP-1 é uma incretina produzida, principalmente, pelas células intestinais, sendo secretada após as refeições e vai aumentar a secreção de insulina. Esta incretina é capaz de ultrapassar a barreira hemato-encefálica, podendo ter efeito a nível cerebral. ⁽⁸⁾

O GLP-1 é rapidamente metabolizado pela DPP-4, como tal, apenas uma pequena quantidade está em circulação. ⁽¹¹⁾

A expressão de recetores de GLP-1 é vasta, estando presentes no pâncreas, pulmão, coração, rim, estômago, intestino, pele e também a nível cerebral – hipófise, hipotálamo, tronco cerebral e córtex. ⁽⁸⁾

Em vários estudos pré-clínicos, sugere-se que os análogos do GLP-1 possam ter efeitos neuroprotetores e anti-inflamatórios. ⁽¹²⁾

Um estudo, publicado em 2017, com ratinhos diabéticos tratados com liraglutido, um análogo do GLP-1, mostrou efeitos protetores quanto ao declínio cognitivo, com melhoria da memória e aprendizagem. O liraglutido também reduziu a morte neuronal no hipocampo. ⁽¹³⁾ Outros estudos com modelos animais e análogos de GLP-1 também mostraram efeitos neuroprotetores como estimulação da neurogénese, ⁽¹⁴⁾ aumento da plasticidade sináptica, ⁽¹⁵⁾ diminuição do *stress* oxidativo, de dano neuronal e dos níveis de apoptose. ^(16,17) O liraglutido e o exenatido mostraram também reduzir o *stress* oxidativo e a zona de isquemia após um evento isquémico cerebral agudo. ^(18,19)

Alguns trabalhos sugerem que o liraglutido pode ter um efeito neuroprotetor independente do controlo glicémico, reduzindo a área de enfarte após isquémia cerebral. ^(20,21)

McClellan e colegas, já em 2011, publicaram um estudo realizado em ratinhos com Doença de Alzheimer e tratados com liraglutido durante 8 semanas. Os resultados

demonstraram melhoria a nível da memória e diminuição da deterioração da plasticidade sináptica no hipocampo; também verificaram uma redução de cerca de 40-50% de placas de B-amilóide e redução de 25% nos oligómeros solúveis.⁽²²⁾

Recentemente foi publicado um trabalho que mostrou que o liraglutido pode prevenir a perda de recetores de insulina e de sinapses e melhorar o declínio da memória, alterações induzidas pela beta-amilóide na Doença de Alzheimer.⁽²³⁾

Ainda são poucos os estudos realizados em humanos. Em 2013, foi publicado um ensaio clínico pequeno, com doentes com Doença de Parkinson, que decorreu durante 12 meses. Um grupo recebeu administração de exenatido e o outro grupo serviu de controlo. Verificou-se no grupo que foi tratado com exenatido uma melhoria na função cognitiva e na função motora, mesmo após 2 meses do *washout* do fármaco.⁽²⁴⁾

Atualmente está a decorrer um ensaio clínico de maior dimensão com o fármaco liraglutido para pessoas com Doença de Alzheimer – Estudo ELAD (NCT01843075).⁽²⁵⁾

Papel do SGLT2

O SGLT2 é um transportador de glucose, dependente de sódio, que é expresso em grande quantidade no túbulo renal contornado proximal, tendo um importante papel na reabsorção de glucose.⁽²⁶⁾

Atualmente, estão aprovados para o tratamento da DM quatro fármacos que inibem o transportador SGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina). Estes fármacos têm um modo de ação independente da insulina e geram efeitos pleiotrópicos, com benefício cardiovascular, renal e metabólico.⁽²⁷⁾

Num dos trabalhos de Lin, feito com ratinhos diabéticos, foi demonstrado que o tratamento com empagliflozina, durante 10 dias, melhorou o declínio cognitivo, com provável relação com a observação de diminuição do *stress* oxidativo a nível cerebral e aumento do fator neurotrófico derivado do cérebro.⁽²⁸⁾

Sanguanmoo e colegas verificaram que ratos com alimentação rica em gorduras desenvolveram resistência à insulina e declínio cognitivo, contudo essas consequências eram minoradas com o tratamento de dapagliflozina ou vildagliptina, com melhoria da disfunção mitocondrial e da sinalização da insulina e menor apoptose de células cerebrais, contudo apenas a dapagliflozina mostrou melhorar a plasticidade sináptica.⁽²⁶⁾

Arafa e colegas estudaram o efeito do tratamento com canagliflozina na disfunção da memória secundária à administração de escopolamina. A escopolamina tem

sido usada em vários trabalhos experimentais com animais para induzir alterações da memória e do processo de aprendizagem. Nesse trabalho, sugere-se que a canagliflozina pode melhorar a disfunção da memória.⁽²⁹⁾ Um estudo mais recente, fez a comparação entre o tratamento com incretinas (inibidores da DPP-4 e análogos do GLP-1) e inibidores do SGLT2 em termos de *performance* cognitiva, tendo-se verificado que não havia diferença entre os dois grupos.⁽³⁰⁾

> CONCLUSÃO

A DM tipo 2, o declínio cognitivo e a demência são doenças do envelhecimento e parecem estar associadas e ter uma fisiopatologia em comum. Assim, a melhoria do tratamento da DM, evitando as suas complicações micro e macrovasculares, pode também evitar a progressão para a neurodegenerescência e demência. As novas classes de fármacos, nomeadamente os agonistas dos recetores do GLP-1 parecem promissores, contudo são necessários mais estudos em humanos para se poder afirmar o seu uso nas doenças neurodegenerativas. <

BIBLIOGRAFIA

1. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice* [Internet]. 2018; 138:271–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>
2. Cholerton B, Baker LD, Montine TJ, Craft S. Type 2 diabetes, cognition, and dementia in older adults: Toward a precision health approach. *Diabetes Spectrum*. 2016; 29(4): 210–9.
3. Yarchoan M, Arnold SE. Repurposing diabetes drugs for brain insulin resistance in Alzheimer disease. *Diabetes*. 2014; 63(7): 2253–61.
4. Athauda D, Foltynie T. The glucagon-like peptide 1 (GLP) receptor as a therapeutic target in Parkinson's disease: Mechanisms of action. *Drug Discovery Today* [Internet]. 2016; 21(5): 802–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2016.01.013>
5. Femminella GD, Bencivenga L, Petraglia L, Visaggi L, Gioia L, Grieco FV, et al. Antidiabetic Drugs in Alzheimer's Disease: Mechanisms of Action and Future Perspectives. *Journal of Diabetes Research*. 2017; 2017: 7420796..
6. Tilvis RS, Kahonen-Vare MH, Jolkkonen J, Valvanne J, Pitkala KH, Strandberg TE. Predictors of Cognitive Decline and Mortality of Aged People Over a 10-Year Period. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* [Internet]. 2004; 59(3): M268–74. Available from: <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article-lookup/doi/10.1093/gerona/59.3.M268>

7. Gudala K, Bansal D, Schifano F, Bhansali A. Diabetes mellitus and risk of dementia: A meta-analysis of prospective observational studies. *Journal of Diabetes Investigation*. 2013; 4(6): 640–50.
8. Candeias EM. Gut-brain connection: The neuroprotective effects of the anti-diabetic drug liraglutide. *World Journal of Diabetes [Internet]*. 2015; 6(6): 807. Available from: <http://www.wjgnet.com/1948-9358/full/v6/i6/807.htm>
9. Carvalho C, Santos MS, Oliveira CR, Moreira PI. Alzheimer's disease and type 2 diabetes-related alterations in brain mitochondria, autophagy and synaptic markers. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease [Internet]*. 2015; 1852(8): 1665–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.05.001>
10. Hu G, Jousilahti P, Bidel S, Antikainen R, Tuomilehto J. Type 2 Diabetes and the Risk of Parkinson's Disease. 2007; Available from: <http://care.diabetesjournals.org>
11. Muscogiuri G, DeFronzo RA, Gastaldelli A, Holst JJ. Glucagon-like Peptide-1 and the Central/Peripheral Nervous System: Crosstalk in Diabetes. *Trends in Endocrinology and Metabolism [Internet]*. 2017; 28(2): 88–103. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2016.10.001>
12. Hölscher C. Central effects of GLP-1: New opportunities for treatments of neurodegenerative diseases. *Journal of Endocrinology*. 2014 Mar 7; 221(1): T31–41.
13. Palleria C, Leo A, Andreozzi F, Citraro R, Iannone M, Spiga R, et al. Liraglutide prevents cognitive decline in a rat model of streptozotocin-induced diabetes independently from its peripheral metabolic effects. *Behavioural Brain Research [Internet]*. 2017; 321: 157–69. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2017.01.004>
14. Parthasarathy V, Hölscher C. Chronic Treatment with the GLP1 Analogue Liraglutide Increases Cell Proliferation and Differentiation into Neurons in an AD Mouse Model. *PLoS ONE*. 2013 Mar 11; 8(3).
15. Porter WD, Flatt PR, Hölscher C, Gault VA. Liraglutide improves hippocampal synaptic plasticity associated with increased expression of Mash1 in ob/ob mice. *International Journal of Obesity*. 2013; 37(5): 678–84.
16. Li PC, Liu LF, Jou MJ, Wang HK. The GLP-1 receptor agonists exendin-4 and liraglutide alleviate oxidative stress and cognitive and micturition deficits induced by middle cerebral artery occlusion in diabetic mice. *BMC Neuroscience*. 2016; 17(1): 1–14.
17. Yan W, Pang M, Yu Y, Gou X, Si P, Zhawatibai A, et al. The neuroprotection of liraglutide on diabetic cognitive deficits is associated with improved hippocampal synapses and inhibited neuronal apoptosis. *Life Sciences*. 2019 Aug 15; 231.
18. Briyal S, Shah S, Gulati A. Neuroprotective and anti-apoptotic effects of liraglutide in the rat brain following focal cerebral ischemia. *Neuroscience [Internet]*. 2014; 281:269–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.09.064>
19. Hyun Lee C, Yan B, Yoo KY, Choi JH, Kwon SH, Her S, et al. Ischemia-induced changes in glucagon-like peptide-1 receptor and neuroprotective effect of its agonist, exendin-4, in experimental transient cerebral ischemia. *Journal of Neuroscience Research*. 2011; 89(7): 1103–13.
20. Filchenko I, Simanenkova A, Chefu S, Kolpakova M, Vlasov T. Neuroprotective effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonist is independent of glycaemia normalization in type two diabetic rats. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2018 Nov 1; 15(6): 567–70.
21. Chen Y, Zhang X, He J, Xie Y, Yang Y. Delayed Administration of the Glucagon-Like Peptide 1 Analog Liraglutide Promoting Angiogenesis after Focal Cerebral Ischemia in Mice. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2018 May 1; 27(5): 1318–25.
22. McClean PL, Parthasarathy V, Faivre E, Holscher C. The Diabetes Drug Liraglutide Prevents Degenerative Processes in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Journal of Neuroscience [Internet]*. 2011; 31(17): 6587–94. Available from: <http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.0529-11.2011>
23. Batista AF, Forny-Germano L, Clarke JR, Lyra e Silva NM, Brito-Moreira J, Boehnke SE, et al. The diabetes drug liraglutide reverses cognitive impairment in mice and attenuates insulin receptor and synaptic pathology in a non-human primate model of Alzheimer's disease. *Journal of Pathology*. 2018; 245(1): 85–100.
24. Aviles-Olmos I, Dickson J, Kefalopoulou Z, Djamshidian A, Ell P, Soderlund T, et al. Exenatide and the treatment of patients with Parkinson's disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2013 Jun 3; 123(6): 2730–6.
25. Femminella GD, Frangou E, Love SB, Busza G, Holmes C, Ritchie C, et al. Evaluating the effects of the novel GLP-1 analogue liraglutide in Alzheimer's disease: Study protocol for a randomised controlled trial (ELAD study). *Trials*. 2019 Apr 3; 20(1).
26. Sanguanmoo P, Tanajak P, Kerdphoo S, Jaiwongkam T, Pratchayasakul W, Chattapakorn N, et al. SGLT2-inhibitor and DPP-4 inhibitor improve brain function via attenuating mitochondrial dysfunction, insulin resistance, inflammation, and apoptosis in HFD-induced obese rats. *Toxicology and Applied Pharmacology [Internet]*. 2017; 333(August): 43–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2017.08.005>
27. van Baar MJB, van Ruiten CC, Muskiet MHA, van Bloemendaal L, IJzerman RG, van Raalte DH. SGLT2 inhibitors in combination therapy: From mechanisms to clinical considerations in type 2 diabetes management. *Diabetes Care*. 2018; 41(8): 1543–56.
28. Lin B, Koibuchi N, Hasegawa Y, Sueta D, Toyama K, Uekawa K, et al. Glycemic control with empagliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor, ameliorates cardiovascular injury and cognitive dysfunction in obese and type 2 diabetic mice. *Cardiovascular Diabetology*. 2014; 13(1): 1–15.

29. Arafa NMS, Ali EHA, Hassan MK. Canagliflozin prevents scopolamine-induced memory impairment in rats: Comparison with galantamine hydrobromide action. *Chemico-Biological Interactions*. 2017 Nov 1; 277: 195–203.
30. Perna S, Mainardi M, Astrone P, Gozzer C, Biava A, Bacchio R, et al. 12-month effects of incretins versus SGLT2-Inhibitors on cognitive performance and metabolic profile. A randomized clinical trial in the elderly with Type-2 diabetes mellitus. *Clinical pharmacology: advances and applications* [Internet]. 2018; 10: 141–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30349407><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6186903><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30349407><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6186903>