

 <https://doi.org/10.56344/2675-4827.v4n3a2023.4>

Efeitos da liraglutida, análogo de GLP-1, no tratamento da doença de Alzheimer

Effects of liraglutide, GLP-1 analogue, on the treatment of Alzheimer's disease

Raphaella Gava Pompermayer¹, Camille Stephani Baccarin¹, Rafael Grizzo Bortoluci¹, Wellington da Rocha Mendonça¹, Larissa Cocicov Gytoku²

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA), descrita por Alois Alzheimer em 1906, caracteriza-se pelo declínio progressivo da memória. Atualmente, os tratamentos aprovados são divididos entre os inibidores da enzima colinesterase e os antagonistas dos receptores de NMDA, com ação somente nos sintomas e incapazes de atuar preventivamente na progressão da doença, sendo necessários tratamentos coadjuvantes (BEHL et al., 2020).

Desta forma, agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (aGLP-1), abundantemente expressos no SNC, surgiram em resposta à demanda emergente de tratamentos que possam evitar ou retardar a progressão da DA, apresentando resultados significativos e propriedades neuroprotetoras em estudos recentes (ZHANG et al., 2017). Usualmente utilizados na terapia de diabetes mellitus (DM) e obesidade, estimulam a secreção pancreática de insulina glicose-dependente e têm ação hipotalâmica (CHEN et al., 2023). A liraglutida, um aGLP1, apresenta uma sequência de aminoácidos quase inalterada em comparação com o GLP-1 de mamíferos e tem uma cadeia lateral de ácido graxo livre acoplada que promove uma

¹ Acadêmicos do curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto, São Paulo. E-mail: raphaellapom@hotmail.com

² Docente do curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto, São Paulo. E-mail: larissa.cocicov@baraodemaua.br

maior ligação à albumina no plasma e no líquido intersticial, resultando em ação prolongada com uma meia-vida de aproximadamente 13 horas, possibilitando sua aplicação uma vez ao dia (NAUCK *et al.*, 2021).

OBJETIVOS

O presente estudo de revisão visa sintetizar as informações atuais sobre o potencial terapêutico dos aGLP-1 na DA, com ênfase na liraglutida, relacionando os possíveis mecanismos bioquímicos envolvidos na progressão da patologia e as propriedades neuroprotetoras do fármaco.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura que explora evidências em relação ao uso de aGLP-1 como um tratamento neuroprotetor para a DA. Como fonte de busca foi utilizada a base de dados *National Library of Medicine (PubMed)* e a seleção dos artigos deu-se através dos descritores *GLP-1 OR LIRAGLUTIDE AND ALZHEIMER'S DISEASE*.

RESULTADOS

A fisiopatologia da DA tem como mecanismos: deposição de placas β -amiloide, disfunção sináptica, desequilíbrio de neurotransmissores, neuroinflamação, resistência insulínica, comprometimento metabólico, estresse oxidativo e autofagia (DU *et al.*, 2022). Assim, os aGLP-1 destacam-se como potencial terapêutico na DA, visto que diversos estudos demonstraram ação sobre a sua fisiopatologia (ZHANG *et al.*, 2017).

Conforme estudos, os aGLP-1 reduziram a neurotoxicidade pela diminuição da deposição de β -amiloide e inibição da hiperfosforilação da proteína tau (QI *et al.*, 2016). A proteína β -amiloide gera morte neuronal devido à sobrecarga intracelular de

cálcio, prevenida pelos aGLP-1 através da ativação da proteína de ligação ao elemento de resposta ao AMPc (DU et al., 2022).

Ademais, os aGLP-1, promovem proliferação de células-tronco neuronais e neurogênese ao atravessar a barreira hematoencefálica (MCGOVERN et al., 2012), além de aumentarem a potenciação de longa duração (LTP), forma importante de plasticidade sináptica e de modelo celular para aprendizado e memória (MCCLEAN et al., 2010).

A deposição de placas β -amiloide é a principal responsável pela ativação de microglias que, se persistentes, liberam citocinas pró-inflamatórias gerando um processo neuroinflamatório crônico, promovendo perda de sinapses, degradação de proteínas, disfunções mitocondriais e apoptose (DU et al.; 2022; SOCHOCKA et al., 2016). Inúmeros estudos utilizando modelos animais e cultura de células *in vitro* tratadas com aGLP-1 mostram o potencial efeito anti-inflamatório no SNC (LEE et al., 2018; SOLMAZ et al., 2015; BOMBA et al., 2020).

Além disso, os aGLP-1 atenuam o estresse oxidativo através da inibição de ativadores externos e previnem a produção de espécies reativas de oxigênio. Ademais, agem sobre a biogênese mitocondrial, disfuncional na DA ao potencializarem a expressão da PGC-1 α (DU et al., 2022; REICH et al., 2022). Nas fases avançadas da DA, distúrbios cognitivos são gerados por meio do declínio do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), o qual têm sua expressão aumentada no hipocampo e neocórtex pela ação de aGLP-1 (REICH et al., 2022).

Um estudo prospectivo de 12 semanas, paralelo, open label, fase III, recrutou 50 pacientes com DM tipo II e avaliou os efeitos da liraglutida sobre o estado cognitivo e a ativação cerebral. Ao final, aqueles em uso do medicamento adquiriram melhores resultados nos testes cognitivos e apresentaram uma melhora considerável ($p=0,04$) nos testes de atenção e memória em comparação ao grupo controle. Lembrando que esses resultados são independentes da redução do IMC e/ou de pressão arterial (LI et al., 2021).

Ademais, um estudo utilizou 40 pacientes obesos, pré-diabéticos ou diabéticos, em tratamento com metformina, divididos em dois grupos, sendo que um ($n=20$) recebeu 1.8mg/dia de liraglutida. Por fim, o grupo utilizando o análogo

apresentou um aumento significativo da memória de curto prazo e do z score de memória (VADINI et al., 2020).

Outro estudo avaliou a utilização de aGLP-1 em pacientes com DM tipo II e subsequente diagnóstico de demência, utilizando como fonte de informação três grandes estudos multicêntricos, a fim de avaliar a incidência de demência. Como resultado, os índices diminuíram naqueles em uso do aGLP-1 (NØRGAARD et al., 2022).

Um estudo utilizando 43 indivíduos randomicamente distribuídos para utilização de liraglutida ou placebo por 12 semanas, avaliou melhora nos marcadores plasmáticos de glicose e na cognição. Porém, não mostrou diferenças cognitivas entre os grupos, embora não tivesse sido desenhado para esses desfechos. (WATSON et al., 2019).

Em um ensaio clínico de 26 semanas, duplo-cego, foram randomizados 38 pacientes com DA de longa data com liraglutida ($n = 18$) ou placebo ($n = 20$), sendo o DM principal critério de exclusão. O tratamento com o análogo preveniu o declínio do metabolismo cerebral da glicose (CMR_{glc}) que significa comprometimento cognitivo, disfunção sináptica e evolução da doença, todavia não apresentou efeito no acúmulo de A β ou na cognição (GEJL et al., 2016).

CONCLUSÃO

Evidências recentes sugerem que aGLP-1 possui múltiplos mecanismos neuroprotetores na DA, com ações anti-inflamatórias, redução de estresse oxidativo e de deposição de β -amiloide, hiperfosforilação da proteína tau, redução da apoptose neuronal e da neurotoxicidade, aumento da proliferação celular e neurogênese, promovendo plasticidade sináptica. Assim sendo, os aGLP-1 são potenciais terapêuticos na DA. Entretanto, mais evidências clínicas e estudos com amostras mais representativas são necessários para verificar os efeitos dos aGLP-1 na função cognitiva e patologia em pacientes com DA.

Palavras-chave: GLP-1. Liraglutida. Doença de Alzheimer.

Conflitos de interesse: Os autores não têm conflitos de interesse a divulgar.

REFERÊNCIAS

BEHL, Tapan *et al.* Exploring the Potential of Therapeutic Agents Targeted towards Mitigating the Events Associated with Amyloid- β Cascade in Alzheimer's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 21, n. 20, p. 7443, 9 out. 2020. MDPI AG.

BOMBA, M. *et al.* Exenatide reverts the high-fat-diet-induced impairment of BDNF signaling and inflammatory response in an animal model of Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's disease: JAD**, v. 70, n. 3, p. 793–810, 2019.

CHEN, Shang-Der *et al.* Alternative role of glucagon-like Peptide-1 receptor agonists in neurodegenerative diseases. **European Journal of Pharmacology**, [S.L.], v. 938, p. 175439, jan. 2023. Elsevier BV.

DU, Haiyang *et al.* The mechanism and efficacy of GLP-1 receptor agonists in the treatment of Alzheimer's disease. **Frontiers in Endocrinology**, [S.L.], v. 13, 17 nov. 2022. Frontiers Media SA.

GEJL, Michael *et al.* In Alzheimer's Disease, 6-Month Treatment with GLP-1 Analog Prevents Decline of Brain Glucose Metabolism: randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. **Frontiers in Aging Neuroscience**, [S.L.], v. 8, 24 maio 2016. Frontiers Media SA.

LEE, C.-H. *et al.* Activation of glucagon-like peptide-1 receptor promotes neuroprotection in experimental autoimmune encephalomyelitis by reducing neuroinflammatory responses. **Molecular Neurobiology**, v. 55, n. 4, p. 3007–3020, 2018.

LI, Qiang *et al.* Activation of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Ameliorates Cognitive Decline in Type 2 Diabetes Mellitus Through a Metabolism-Independent Pathway. **Journal of the American Heart Association**, [S.L.], v. 10, n. 14, 20 jul. 2021. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

MCCLEAN, Paula L. *et al.* Glucagon-like peptide-1 analogues enhance synaptic plasticity in the brain: a link between diabetes and alzheimer's disease. **European Journal of Pharmacology**, [S.L.], v. 630, n. 1-3, p. 158-162, mar. 2010. Elsevier BV.

MCGOVERN, Stephen F.J. *et al.* Effects of the glucagon-like polypeptide-1 analogue (Val8)GLP-1 on learning, progenitor cell proliferation and neurogenesis in the C57B/16 mouse brain. **Brain Research**, [S.L.], v. 1473, p. 204-213, set. 2012. Elsevier BV.

NAUCK, Michael A. *et al.* GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. **Molecular Metabolism**, [S.L.], v. 46, p. 101102, abr. 2021. Elsevier BV.

NØRGAARD, Caroline Holm *et al.* Treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and incidence of dementia: data from pooled double-blind randomized controlled trials and nationwide disease and prescription registers. **Alzheimer'S & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions**, [S.L.], v. 8, n. 1, jan. 2022. Wiley.

QI, Liqin *et al.* Subcutaneous administration of liraglutide ameliorates learning and memory impairment by modulating tau hyperphosphorylation via the glycogen synthase kinase-3 β pathway in an amyloid β protein induced alzheimer disease mouse model. **European Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 783, p. 23-32, jul. 2016.

REICH, Niklas *et al.* The neuroprotective effects of glucagon-like peptide 1 in Alzheimer's and Parkinson's disease: an in-depth review. **Frontiers In Neuroscience**, [S.L.], v. 16, 1 set. 2022. Frontiers Media SA.

SOCHOCKA, Marta *et al.* Inflammatory Response in the CNS: friend or foe?. **Molecular Neurobiology**, [S.L.], v. 54, n. 10, p. 8071-8089, 26 nov. 2016. Springer Science and Business Media LLC.

SOLMAZ, V. *et al.* Exenatide reduces TNF- α expression and improves hippocampal neuron numbers and memory in streptozotocin treated rats. **European journal of Pharmacology**, v. 765, p. 482–487, 2015.

VADINI, Francesco *et al.* Liraglutide improves memory in obese patients with prediabetes or early type 2 diabetes: a randomized, controlled study. **International Journal of Obesity**, [S.L.], v. 44, n. 6, p. 1254-1263, 21 jan. 2020. Springer Science and Business Media LLC.

WATSON, Kathleen T. *et al.* Neural correlates of liraglutide effects in persons at risk for Alzheimer's disease. **Behavioural Brain Research**, [S.L.], v. 356, p. 271-278, jan. 2019. Elsevier BV.

ZHANG, Jieyu *et al.* An updated meta-analysis of cohort studies: diabetes and risk of alzheimer's disease. **Diabetes Research and Clinical Practice**, [S.L.], v. 124, p. 41-47, fev. 2017. Elsevier BV.