

Como tratar a obesidade associada à diabetes tipo 2?

CATEGORIA

Artigo

CITAÇÃO

Proença, C. et al. (2024)
Como tratar a obesidade associada à diabetes tipo 2?,
Rev. Ciência Elem., V12(01):006.
doi.org/10.24927/rce2024.006

EDITOR

João Nuno Tavares
Universidade do Porto

EDITOR CONVIDADO

Sónia Gouveia
Universidade de Aveiro

RECEBIDO EM

23 de maio de 2023

ACEITE EM

13 de junho de 2023

PUBLICADO EM

15 de abril de 2024

COPYRIGHT

© Casa das Ciências 2024.
Este artigo é de acesso livre,
distribuído sob licença Creative
Commons com a designação
[CC-BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), que permite
a utilização e a partilha para fins
não comerciais, desde que citado
o autor e a fonte original do artigo.

rce.casadasciencias.org



Carina Proença, Ana T. Rufino, Marisa Freitas, Eduarda Fernandes

LAQV, REQUIMTE/LQA/ DCQ/ FFUP

A obesidade é considerada um dos principais fatores de risco para a diabetes mellitus tipo 2. O tratamento simultâneo destas doenças tem sido um desafio, uma vez que vários agentes anti-diabéticos induzem o aumento de peso e as opções farmacológicas para o tratamento da obesidade são escassas. Neste artigo, são apresentados os fármacos disponíveis na terapia da obesidade e diabetes tipo 2, sendo que os agonistas do recetor do peptídeo semelhante à glicagina-1 (GLP1Ras) parecem ser os únicos agentes com efeito simultâneo no controlo de ambas as doenças. Um tratamento personalizado com agentes eficazes e seguros é crucial para o tratamento destas doenças e assim restituir qualidade de vida aos pacientes.

Diabetes e obesidade.

A diabetes mellitus caracteriza-se pela presença de elevados níveis de glicose plasmática, designada por hiperglicemia, como resultado de deficiências na secreção de insulina e/ou resistência à insulina. Esta doença pode ser classificada em diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes gestacional e outros tipos específicos de diabetes¹. De acordo com a *International Diabetes Federation*, cerca de 537 milhões de pessoas vivem atualmente com diabetes, podendo atingir 783 milhões em 2045². Em Portugal, segundo o último relatório divulgado pelo Observatório Nacional da Diabetes, estima-se que a prevalência da diabetes entre adultos com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos corresponde a 1 milhão de pessoas, representando cerca de 13,6% da população³. Este artigo surge na sequência da celebração do centésimo aniversário da primeira injeção bem sucedida de insulina num doente (Leonard Thompson). Este foi um marco na importante luta contra uma doença que antes era associada a uma mortalidade elevada e precoce⁴. Desde então, diversas classes de fármacos foram desenvolvidos para controlar a doença e permitir uma melhoria na qualidade de vida de pessoas com diabetes, sendo que nos últimos 10 anos as opções terapêuticas aumentaram consideravelmente⁵. Contudo, e apesar desse avanço, esta doença permanece sem cura, passando a constituir uma doença crónica, com elevado impacto a nível social e económico.

Como resultado da evolução dos tempos e da transição nutricional associada ao aumento global da população, alterações na produção, distribuição e consumo de alimentos expõem a população humana a múltiplos fatores com impacto no metabolismo e na fisiologia cardiometabólica^{6,7}. Decorrente destes fatores, a obesidade ou excesso de peso tem atingido proporções epidémicas, estando associada à morte de pelo menos 4 milhões pessoas a cada ano. O índice de massa corporal (IMC) é frequentemente utilizado na classificação da obesidade em adultos, sendo este igual ou superior a 30 kg/m² em indivíduos obesos. De acordo com a Orga-

nização Mundial da Saúde, em 2016, mais de 1,9 mil milhões de adultos apresentavam excesso de peso, sendo que destes, 650 milhões eram obesos. Este número tenderá a crescer, uma vez que em 2020, 39 milhões de crianças com idade inferior a 5 anos sofriam excesso de peso ou obesidade⁸. A obesidade encontra-se envolvida não apenas na etiologia da diabetes tipo 2 (FIGURA 1) mas também possui um papel importante no desenvolvimento das suas complicações micro- (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e macrovasculares (doença coronária, doença cerebral e hipertensão arterial)^{6,9}.

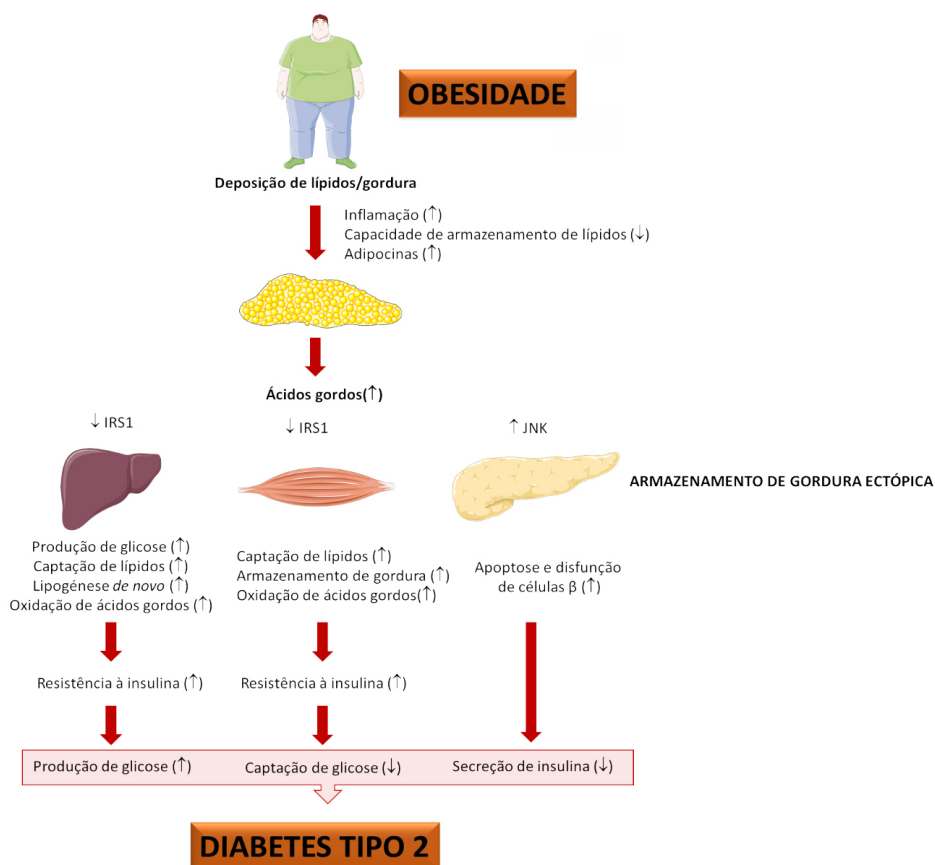


FIGURA 1. Patofisiologia da obesidade associada ao desenvolvimento da diabetes tipo 2.

A gestão farmacológica da obesidade envolve um longo período de história povoada por múltiplas e proeminentes desilusões. A base do fracasso tem sido multifactorial e deve-se essencialmente às limitações na utilização de modelos animais para prever a segurança cardiovascular, juntamente com considerável heterogeneidade dos indivíduos obesos. Doentes com obesidade, estão frequentemente associados a comorbilidades como a diabetes tipo 2, com alto risco de doenças vasculares, o que torna mais complexa a avaliação da farmacoterapia e da segurança na utilização da mesma. Ensaio clínico a longo prazo, em larga escala, em coortes heterogêneas de obesos são onerosos e difíceis de justificar quando o sucesso tem sido vago e os fracassos proeminentes¹⁰. No entanto, o recente tratamento com fármacos que têm como mecanismo de ação a ligação ao recetor peptídico semelhante à glicagina-1 (GLP1R), têm trazido uma nova esperança no futuro no que diz respeito ao tratamento da obesidade assim como da diabetes tipo 2^{10,11}.

Fármacos disponíveis na Europa para o tratamento da diabetes tipo 2 e obesidade.

A obesidade tem ocupado uma posição de destaque como fator de risco em doenças não transmissíveis, onde se inclui a diabetes. De facto, a diabetes e a obesidade frequentemente coexistem, aumentando a dificuldade em encontrar o tratamento mais eficaz. Estudos demonstraram que a taxa de descontinuação de fármacos para o tratamento da diabetes tipo 2 é maior em doentes que aumentam de peso comparativamente com a sua redução⁵. Várias classes de agentes anti-diabéticos podem causar aumento de peso, como por exemplo os análogos da insulina, as tiazolidinedionas e as meglitinidas. Por outro lado, apenas três fármacos são aprovados atualmente na Europa para a diminuição do peso a longo prazo. Destes, apenas o liraglutido e mais recentemente o semaglutido, agonistas do GLP1R (GLP1RAs), são aceites para o tratamento simultâneo da obesidade e da diabetes tipo 2¹² (TABELAS 1 e 2). No entanto, o tratamento com estes agentes é limitado pelo seu modo de administração parenteral (subcutâneo)¹³.

Na TABELA 1 estão apresentados os diversos agentes anti-diabéticos aprovados pela Agência Europeia do Medicamento (EMA), assim como o seu efeito no peso do doente e potenciais efeitos adversos.

Como é possível verificar através da análise da TABELA 1, os fármacos utilizados para o tratamento da diabetes tipo 2 aprovados na Europa, com efeitos na redução de peso, são os inibidores da α -glicosidase, os GLP1RAs, assim como os inibidores do SGLT2. Na TABELA 2 são apresentados os fármacos aprovados pela EMA para o tratamento da obesidade.

Pela análise das TABELAS 1 e 2 é possível observar que os fármacos de eleição para doentes com obesidade associada à resistência à insulina e diabetes tipo 2 seriam os GLP1RAs (liraglutido e semaglutido)²⁰. O mesmo se pode verificar através da abordagem terapêutica eleita e aplicada na clínica no que respeita à obesidade e suas comorbilidades (FIGURA 2).

TABELA 1. Fármacos disponíveis na Europa para o tratamento da diabetes tipo 2 e respetivos mecanismo de ação, efeito no peso corporal e efeitos adversos.

Fármaco (exemplos)	Mecanismo de ação	Efeito no peso corporal	Justificação do efeito no peso corporal	Efeitos adversos
Inibidores de α -glicosidase (Acarbose)	<ul style="list-style-type: none"> - Inibição de forma reversível das enzimas hidrolases α-glicosídicas - Redução da taxa de absorção da glicose - Aumento da secreção de GLP1 	Diminuição	Inibição da digestão de hidratos de carbono e redução do esvaziamento gástrico via GLP1	Distúrbios gastrointestinais
Biguanidas (Metformina)	<ul style="list-style-type: none"> - Redução da produção hepática de glicose - Redução da produção de glicose - Redução da absorção intestinal de glicose - Melhoria da sensibilidade à insulina, através do aumento da entrada e utilização celular de glicose 	Neutro	Pode ter um efeito anorexigénico	Distúrbios gastrointestinais, acidose láctica, deficiência de vitamina B12
Sulfonilureias (Glimepirida)	Fecho dos canais de K^+ /ATP na membrana plasmática das células β levando ao aumento da secreção de insulina	Aumento	Aumento de ingestão calórica e efeitos anabólicos no tecido adiposo	Hipoglicemia
Meglitinidas (Repaglinida)	Fecho dos canais de K^+ /ATP na membrana plasmática das células β levando ao aumento da secreção de insulina	Aumento	Aumento de ingestão calórica e efeitos anabólicos no tecido adiposo	Hipoglicemia
Tiazolidinedionas (Pioglitazona)	Ativação do fator de transcrição PPAR γ levando ao aumento da sensibilidade à insulina	Aumento	Associado a diversos mecanismos, incluindo retenção de fluidos e redistribuição do tecido adiposo	Edema, falha cardíaca, aumento de peso, fraturas

Inibidores da DPP-4 (Sitagliptin)	- Aumento e prolongamento do tempo de semi-vida das incretinas - Aumento da secreção de insulina e diminuição dos níveis de glicagina na circulação de uma forma dependente da glicose	Neutro	Ligeira redução no consumo calórico compensatório para redução de glicosúria	Urticária, distúrbios gastrointestinais, pancreatite
Inibidores do SGLT2 (Canagliflozina)	- Ligação aos receptores do SGLT2 e previne a reabsorção da glicose filtrada - Redução do limite renal para a glicose - Aumento da excreção renal de glicose	Diminuição	Perda de calorias devido ao aumento da excreção renal da glicose	Infeções do trato urinário, poliúria, risco de fraturas, risco de cetoacidose
GLP1RAs (Liraglutido, semaglutido)	- Ligação e ativação do GLP1R - Aumento da secreção de insulina dependente da glicose - Aumento da cAMP intracelular levando ao aumento da secreção de insulina na presença de níveis elevados de glicose - Aumento da saciedade	Diminuição	- Inibição do esvaziamento gástrico Diminuição da ingestão de calorias através do SNC	Distúrbios gastrointestinais, pancreatite
Análogos da insulina	Ativação dos receptores de insulina levando à diminuição dos níveis de glicose e da produção hepática de glicose	Aumento	- Aumento da gordura corporal através de reduções na glicosúria, efeitos anabolizantes no tecido adiposo e aumento do apetite	Hipoglicemia

ATP – adenosina trifosfato; cAMP – monofosfato cíclico de adenosina; GLP1 – peptídeo semelhante à glicagina 1; GLP1R – receptor do peptídeo semelhante à insulina; GLP1RAs – agonistas do receptor do peptídeo semelhante à glicagina 1; PPAR γ – receptor ativado por proliferadores do peroxissoma γ ; SGLT2 – transportador de sódio-glicose 2; SNC – sistema nervoso central.

TABELA 2. Fármacos disponíveis na Europa para o tratamento da obesidade e respectivos mecanismo de ação, a possibilidade para o tratamento da diabetes tipo 2 e efeitos adversos.

Fármaco (exemplos)	Mecanismo de ação	Utilizado para o tratamento da diabetes?	Utilizado para o tratamento da diabetes?
Inibidor da lipase pancreática (Orlistat)	Inibição de forma reversível das lipases gástrica e pancreática, resultando na diminuição da absorção de gorduras	Não	Inibição da digestão de hidratos de carbono e redução do esvaziamento gástrico via GLP1
Antagonista dos receptores de opiáceos/dopamina e inibidor da recaptação de noradrenalina (Naltrexona/brupropiona)	A combinação estimula e inibe várias vias do SNC, resultando em perda e manutenção do peso: naltrexona bloqueia o <i>feedback</i> auto-inibitório associado ao declínio da perda de peso, enquanto a brupropiona estimula os neurónios produtores de pró-opiomelanocortina	Não	Convulsões, palpitações, elevações transitórias da pressão arterial
GLP1RAs (Liraglutido, semaglutido)	- Estimula a POMC/CART e inibe o NYP e AgRP, levando ao aumento da saciedade e diminuição da fome, ingestão de calorias e compulsão alimentar	Sim	Distúrbios gastrointestinais, pancreatite

AgRP – peptídeo relacionado ao gene *agouti*; CART – transcrição regulada por anfetaminas e cocaína; NYP – neuropeptídeo Y; POMC – pró-opiomelanocortina.

Para além da componente genética, a obesidade e diabetes tipo 2 envolvem também fatores de risco ambientais, nomeadamente sedentarismo, consumo de álcool e tabaco e dieta rica em açúcar, gorduras e carnes vermelhas²¹. Desta forma, este tratamento deve ser acompanhado com intervenções que visem alterações no estilo de vida e de comportamento dos doentes^{22, 23}.

De acordo com os dados e os números apresentados neste artigo, há necessidade de aumentar a sensibilização para a obesidade e a diabetes como uma questão de saúde global e de

se abordar a prevenção e o tratamento como parte dos cuidados de saúde primários e da cobertura sanitária universal⁸. Torna-se imperativo reduzir o risco de desenvolvimento de ambas as doenças e assegurar que todas as pessoas diagnosticadas tenham acesso a um tratamento equitativo, abrangente, acessível e de qualidade.

Adicionalmente, devido à complexidade e heterogeneidade das doenças aqui mencionadas, assim como o aparecimento de complicações associadas, deve ser adotada uma terapia individualizada, tendo por base as características e índices metabólicos de cada doente^{24, 25, 26, 27}. Atualmente, o tratamento da diabetes tipo 2 e da obesidade é realizado através da adoção de diretrizes internacionais estabelecidas pela Associação Americana de Diabetes (AAD) e Associação Americana dos Endocrinologistas Clínicos^{28, 29}. Várias das opções de tratamento são baseadas nas evidências acumuladas na fase 3 de ensaios clínicos e estudos populacionais.

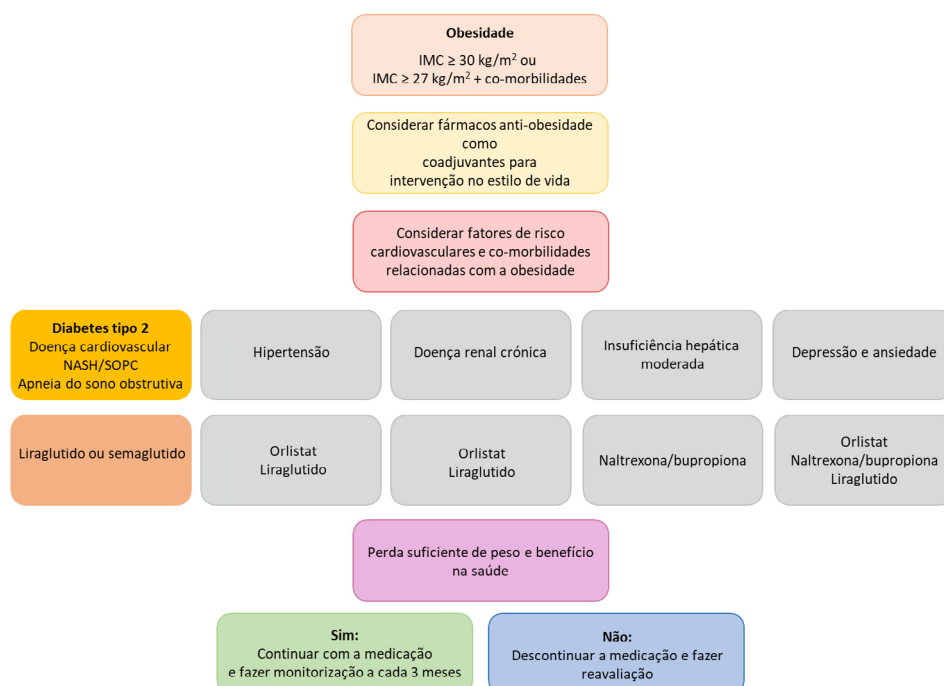


FIGURA 2. Escolha da intervenção terapêutica na obesidade e suas comorbidades (adaptado de Son e Kim)¹⁹. IMC – índice de massa corporal; NASH – esteato-hepatite não alcoólica, SOPC – síndrome do ovário policístico.

Em particular, a AAD recomendou recentemente uma terapia mais específica e direcionada para o paciente, tendo em conta vários aspetos como o comportamento e disponibilidade do paciente, risco hipoglicémico, duração da doença, esperança de vida, existência de complicações micro ou macrovasculares, fatores genéticos e recursos aos cuidados de saúde⁵.

Conclusão.

A descoberta e administração de insulina é indubitavelmente uma esperança de vida para um elevado número de diabéticos. No entanto novas questões se levantam, em consequência da obesidade ser atualmente o maior fator de risco para o desenvolvimento da diabetes. Estes dados refletem a necessidade de pesquisa e desenvolvimento de novas opções farmacológicas eficazes no tratamento da diabetes, com efeitos na redução de peso a longo prazo. A recente utilização do liraglutido e semaglutido resulta numa perda de peso superior a 10%, tendo em conta o seu mecanismo de ação, o que provou ter um impacto benéfico a nível cardiovascular em doentes com diabetes tipo 2, inspi-

rando confiança no futuro. O tratamento da obesidade e diabetes deve ser personalizado e associado a mudanças comportamentais e do estilo de vida, tais como a prática de exercício físico, cessação tabágica, redução na ingestão de bebidas alcoólicas e hábitos alimentares mais saudáveis.

Agradecimentos.

Os autores agradecem o apoio financeiro de fundos nacionais (FCT/MCTES, Fundação para a Ciência e Tecnologia e Ministério da Ciência, Tecnologia e Ensino Superior) através do projecto UIDB/50006/2020. Os autores também agradecem o financiamento através de fundos da União Europeia (FEDER) e nacionais (FCT) através do projeto EXPL/MED-QUI/0815/2021. CP e ATR agradecem a FCT o seu financiamento através do projecto PDTTC/MED-QUI/29241/2017. MF agradece o seu contrato ao abrigo do CEEC Individual (2020.04126. CEECIND/CP1596/CT0006).

REFERÊNCIAS

- ¹ AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, *Standards of medical care in diabetes—2022 abridged for primary care providers*, Clin. Diabetes, 40, 10–38. 2022.
- ² International Diabetes Federation, *IDF Diabetes Atlas*. 2021.
- ³ OBSERVATÓRIO NACIONAL DA DIABETES, *Diabetes - factos e números*. 2019.
- ⁴ VECCHIO, I. et al., *The discovery of insulin: an important milestone in the history of medicine*, Front. Endocrinol. (Lausanne), 9. 2018.
- ⁵ WILLIAMS, D. M. et al., *Personalized type 2 diabetes management: an update on recent advances and recommendations*, Diabetes Metab. Syndr. Obes., 15, 281–295. 2022.
- ⁶ NG, A. C. T. et al., *Diabetes: the combined burden of obesity and diabetes on heart disease and the role of imaging*, Nat. Rev. Cardiol., 18, 291–304. 2021.
- ⁷ WELLS, J. C. K., *The diabetes epidemic in the light of evolution: insights from the capacity-load model*, Diabetologia, 62, 1740–1750. 2019.
- ⁸ WORLD HEALTH ORGANIZATION, *Obesity and overweight*.
- ⁹ CHOBOT, A. et al., *Obesity and diabetes—Not only a simple link between two epidemics*, Diabetes Metab. Res. Rev., 34, 1–9. 2018.
- ¹⁰ MÜLLER, T. D. et al., *Anti-obesity drug discovery: advances and challenges*, Nat. Rev. Drug Discov., 21, 201–223. 2022.
- ¹¹ LINGVAY, I. et al., *Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation*, Lancet, 2022, 399, 394–405.
- ¹² ARD, J. et al., *Weight loss and maintenance related to the mechanism of action of glucagon-like peptide 1 receptor agonists*, Adv. Ther., 38, 2821–2839. 2021.
- ¹³ BRUNTON, A. & WYSHAM, C. H., *GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: role and clinical experience to date*, Postgrad. Med., 132, 3–14. 2020.
- ¹⁴ VAN GAAL, L. & SCHEEN, A., *Weight management in type 2 diabetes: current and emerging approaches to treatment*, Diabetes Care, 38, 1161–1172. 2015.
- ¹⁵ APOVIAN, C. M. et al., *Body weight considerations in the management of type 2 diabetes*, Adv. Ther., 36, 44–58. 2019.
- ¹⁶ ROCHA, S. et al., *A study towards drug discovery for the management of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the carbohydrate-hydrolyzing enzymes α -amylase and α -glucosidase by chalcone derivatives*, Food Funct., 10, 5510–5520. 2019.
- ¹⁷ CHENG, V. & KASHYAP, S. R., *Weight considerations in pharmacotherapy for type 2 diabetes*, J. Obes., 2011.
- ¹⁸ HENNESSY, S. & PERRY, C. M., *Orlistat: a review of its use in the management of obesity*, Drugs, 66, 1625–1656. 2006.
- ¹⁹ SON, J. W. & KIM, S., *Comprehensive review of current and upcoming anti-obesity drugs*, Diabetes Metab. J., 44, 802–818. 2020.
- ²⁰ APOVIAN, C. M. et al., *Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 100, 342–362. 2015.
- ²¹ DEFRONZO, R. A. et al., *Type 2 diabetes mellitus*, Nat. Rev. Dis. Primers, 1, 1–22. 2015.
- ²² ARENA, R. et al., *Novel approaches for the promotion of physical activity and exercise for prevention and management of type 2 diabetes*, Eur. J. Clin. Nutr., 71, 858–864. 2017.
- ²³ WILSON, K., *Obesity: lifestyle modification and behavior interventions*, FP Essent., 492, 19–24. 2020.
- ²⁴ PEARSON, E. R., *Personalized medicine in diabetes: the role of 'omics' and biomarkers*, Diabet. Med., 33, 712–717. 2016.
- ²⁵ ESTAMPADOR, A. C. & FRANKS, P. W., *Precision medicine in obesity and type 2 diabetes: the relevance of early-life exposures*, Clin. Chem., 64, 130–141. 2018.
- ²⁶ MERINO, J. & FLOREZ, J. C., *Precision medicine in diabetes: an opportunity for clinical translation*, Ann. N. Y. Acad. Sci., 1411, 140–152. 2018.
- ²⁷ FRÜHBECK, G. et al., *Precision medicine: diagnosis and management of obesity*, The Lancet Diabetes & Endocrinology, 6, 164–166. 2018.
- ²⁸ GARVEY, W. T. et al., *American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity*, Endocr. Pract., 22, 1–203. 2016.
- ²⁹ AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, *Summary of revisions: standards of medical care in diabetes—2021*, Diabetes Care, 44, 54–56. 2020.