

Exenatide: uso en humanos

Manuel Enrique Sierra-Ascencio, Aurelio Ríos-Vaca y Alfredo Reza-Albarrán*

Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 06 de enero de 2006

Aceptado: 13 de enero de 2006

RESUMEN

El exenatide es el primer agonista sintético del receptor de GLP-1 (glucagon-like peptide 1) aprobado para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2. La multiplicidad de efectos que produce sobre el metabolismo de la glucosa, el apetito y el peso corporal, así como su capacidad potencial para mantener la masa de células β , lo convierten en una alternativa terapéutica atractiva. El presente artículo pretende revisar la información existente sobre la farmacocinética, farmacodinamia, efectividad y seguridad del exenatide en humanos, derivada de los primeros estudios de fase I y II y de los ensayos clínicos controlados que condujeron a la aprobación de su uso clínico como terapia de combinación con sulfonilureas y metformina.

Palabras clave:

Exenatide, incretinas, glucagon-like peptide 1

SUMMARY

Exenatide is the first synthetic agonist of the GLP-1 (glucagon-like peptide 1) receptor approved for clinical use in patients with type 2 diabetes. The multiplicity of its effects over glucose metabolism, appetite, body weight and its potential capacity to preserve the β cell mass, makes it an attractive therapeutic alternative. This article attempts to review the current literature on pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy, and safety of exenatide in humans, derived from the early phase I and II studies, and from the clinical controlled trials that led to its approval for clinical use as a combination therapy with sulphonylureas and metformin.

Key words:

Exenatide, incretins, glucagon-like peptide 1

Introducción

La existencia de señales derivadas del intestino, capaces de potenciar la secreción de insulina, fue inferida desde la década de los años 60 cuando algunos trabajos experimentales reportaron que tanto la ingesta de alimentos como la administración enteral de glucosa son capaces de provocar una mayor liberación de insulina a la que se observa al administrar una cantidad similar de carbohidratos por vía intravenosa.^{1,2}

Estos hallazgos iniciales llevaron al desarrollo del concepto incretina para definir a estas señales con propiedades secretagogas; posteriormente, el descubrimiento del *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) y el *glucose dependent insulino-tropic peptide* (GIP) confirmaron la existencia de péptidos liberados por células gastrointestinales en respuesta a estímulos nutricionales,³ mismos que generan una liberación de insulina dependiente de glucosa.

Tanto el GLP-1 como el GIP son capaces de estimular la secreción de insulina por parte de las células beta; incluso numerosos estudios experimentales, realizados principalmente en animales, han demostrado que ambos péptidos son capaces de incrementar el número de estas células en los

islotes pancreáticos.^{4,5} Este último efecto, al menos en modelos con roedores, implica al GLP-1 como un inductor de la expresión del factor de transcripción del homeodominio *islet duodenum homeobox-1* (IDX-1), el cual funciona como regulador maestro del desarrollo del páncreas por medio de la inducción de la transformación de las células progenitoras de los ductos pancreáticos en las células beta.^{6,7} De manera complementaria, en trabajos realizados con islotes pancreáticos humanos cultivados *in vitro*, el GLP-1 ha sido capaz de inhibir de manera directa la apoptosis de células beta.⁸

A pesar de las similitudes señaladas entre las dos hormonas incretinas, se considera que el GLP-1 y las sustancias relacionadas química o funcionalmente con éste tienen un mayor potencial terapéutico. Existen varios motivos que justifican esta consideración. Por una parte, se ha demostrado que los sujetos con diabetes tipo 2 responden a los efectos hipoglucemiantes del GLP-1, no así al efecto del GIP. Además, en este mismo grupo de pacientes se ha documentado una reducción modesta, pero significativa, en los niveles circulantes de GLP-1 estimulados por alimento.^{9,10} Finalmente, se ha podido demostrar que el GLP-1, a diferencia del GIP, es capaz de producir efectos que favorecen una disminución en las cifras de glucosa que son independientes de la acción

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Alfredo Reza-Albarrán. Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Vasco de Quiroga 15, Col. Sección XVI, Deleg. Tlalpan, 14000 México D.F., México. Tel.: (52 55) 5513 3891. Correo electrónico: ali_yasfir@hotmail.com

de esta incretina sobre la célula beta. Estos efectos incluyen la capacidad de retardar el vaciamiento gástrico, inhibir la secreción de glucagon, disminuir la ingesta de alimentos y producir pérdida de peso.¹¹⁻¹⁵

El GLP-1 produce sus acciones por medio de su unión a un receptor acoplado con proteína G específico, localizado en páncreas (células periductales y células beta), estómago, cerebro, corazón y riñón;¹⁶⁻¹⁸ su inactivación a través de la remoción del penúltimo residuo de alanina depende de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV).^{19,20} Debido a la acción de esta enzima, la vida media del GLP-1 *in vivo* es menor a 2 minutos, lo cual limita de manera muy importante su aplicabilidad a la práctica clínica dado que se requeriría de la utilización de una infusión continua para la obtención de un efecto terapéutico relevante.²¹

En 1993, un grupo de investigadores logró obtener y caracterizar un péptido conocido como exendina-4 a partir de las secreciones salivales del monstruo de Gila (*Heloderma suspectum*).²² Este péptido tiene un 53% de similitud en la secuencia de aminoácidos con el GLP-1 de los mamíferos,²³ se une eficazmente al receptor de esta hormona, produce prácticamente los mismos efectos (secreción de insulina dependiente de glucosa, retardo en el vaciamiento gástrico, inhibición de la secreción de glucagon, disminución del apetito y pérdida de peso) y es altamente resistente a la acción de la DPP-IV.²⁴⁻²⁶ Esta última propiedad confiere a la exendina-4 una acción hipoglucemiante *in vivo* 5,000 veces mayor a la acción del GLP-1;²⁷ de igual manera, dicha resistencia a la degradación enzimática, permite a este agonista del receptor del GLP-1 una vida media mucho mayor lo que, a su vez, facilita su utilización por medio de formas de administración distintas de la infusión continua.

Todo lo señalado anteriormente condujo al desarrollo de una forma sintética de la exendina-4, cuyo nombre es exenatide. Dicho fármaco es, hasta el momento, el único agonista del receptor de GLP-1 que ha recibido la aprobación de la Federal Drug Administration de Estados Unidos (FDA) para su uso clínico en humanos. El presente artículo pretende revisar la información existente en relación a la utilización de este medicamento en humanos.

Estudios de fase I

Con el objetivo de investigar la farmacocinética y la farmacodinamia y de reproducir en humanos los efectos potencialmente útiles del exenatide para el tratamiento de la diabetes, se han realizado numerosos estudios en grupos reducidos de individuos. A continuación se presenta la información más relevante derivada de estos trabajos:

Farmacocinética y farmacodinamia

Con la finalidad de examinar las propiedades farmacológicas del exenatide, se realizaron dos trabajos, que incluyeron individuos con diabetes tipo 2, tratados con dieta y/o con hipoglucemiantes orales durante un periodo mínimo de 6 meses.²⁸ Tras la aplicación subcutánea de placebo o de

exenatide a distintas dosis a cada uno de los pacientes, se proporcionó una fórmula nutricional enteral predefinida y paracetamol en formulación líquida (con la finalidad de valorar el vaciamiento gástrico de acuerdo con la velocidad de aparición plasmática del fármaco). Se hicieron, a cada uno de los sujetos, múltiples mediciones de glucosa, exenatide, insulina, glucagon y paracetamol.

Tras el análisis de los resultados, se identificó un incremento dosis-dependiente en las concentraciones plasmáticas de exenatide. Las concentraciones máximas se encontraron entre 2 y 3 horas después de la inyección subcutánea y el fármaco era aún detectable a las 15 horas (Figura 1). La vida media plasmática ($t_{1/2}$) fue de 3.3 a 4 horas y el tiempo para alcanzar la concentración máxima (t_{max}) fue de 2.1 a 2.2 horas.

Al observar el perfil farmacodinámico de glucosa (Figura 2), puede observarse que todas las dosis administradas de exenatide lograron abatir el incremento inicial en la glucosa plasmática postprandial al compararse con el placebo y tras una hora y media a 2 horas de la administración del análogo de GLP-1, las concentraciones plasmáticas de glucosa en todos los grupos de exenatide eran menores que la basal, mientras que, en el caso del placebo, se requirieron 5 horas para lograr el mismo efecto.

Las concentraciones plasmáticas de insulina alcanzaron una concentración máxima a las 2 horas en todos los individuos que recibieron el fármaco y, tras 8 horas de la aplicación del mismo, las concentraciones de dicha hormona aún se encontraban en niveles superiores a las basales en un grado mayor al placebo (Figura 3A). Las concentraciones plasmáticas de glucagon después de la administración de exenatide disminuyeron desde los 20 minutos y después de 3 horas eran menores a las basales y por lo menos 45 ng/L menores que las concentraciones promedio tras la administración de placebo (Figura 3B). El vaciamiento gástrico mostró un retardo dosis-dependiente tras la administración de cualquiera de las dosis de exenatide al compararse con el placebo (Figura 3C).

Con la información obtenida en este trabajo, se concluyó que el exenatide administrado antes del alimento fue capaz de incrementar la secreción de insulina dependiente de glucosa (insulinotropismo), de reducir la secreción de glucagon y de retardar el vaciamiento gástrico. Estos efectos en conjunto, fueron capaces de disminuir la elevación postprandial de glucosa en un grado dependiente de la dosis administrada del fármaco.

Efectos sobre la secreción de insulina dependiente de glucosa (insulinotropismo)

En un estudio realizado en voluntarios sanos, se comparó el efecto de una infusión intravenosa de exenatide (0.05 pmol·kg⁻¹·min) vs. una infusión de solución salina.²⁹ Al comparar el efecto del exenatide con la solución placebo, se encontró que el fármaco fue capaz de reducir significativamente los niveles plasmáticos de glucosa de ayuno y el nivel máximo de glucosa postprandial. Estas reducciones en los niveles pre y postprandiales de glucosa se presentaron en ausencia de cambios significativos en las concentraciones de insulina y

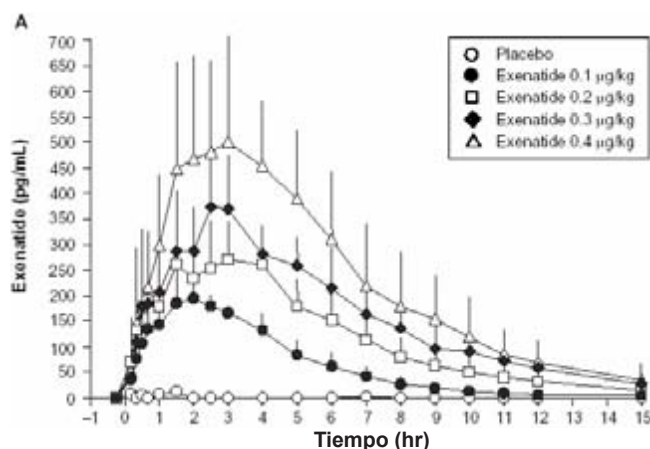


Figura 1. Farmacocinética del exenatide. Concentraciones plasmáticas medias \pm desviación estándar (D.E.) (barras) de exenatide en el estudio A ($n = 8$). El grupo tratado con exenatide 0.4 $\mu\text{g/kg}$ tuvo concentraciones plasmáticas del mismo significativamente mayores que los grupos tratados con otras dosis del fármaco ($p \leq 0.02$).²⁸

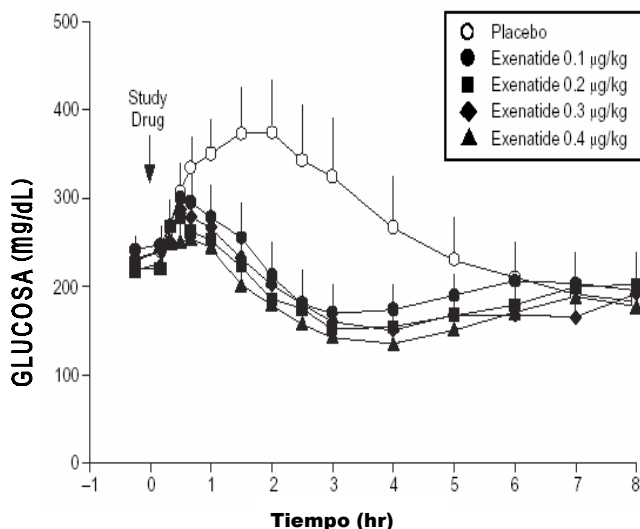


Figura 2. Farmacodinamia de la glucosa. Concentraciones plasmáticas medias \pm D.E. de glucosa en el estudio A ($n = 8$). Todos los grupos tratados con exenatide (0.1, 0.2, 0.3 y 0.4 $\mu\text{g/kg}$) tuvieron concentraciones plasmáticas postprandiales significativamente menores con perfiles farmacodinámicos similares ($p \leq 0.01$). Los pacientes recibieron una fórmula nutricional enteral (7 kcal/kg) y acetaminofen (20 mg/kg) dentro de los primeros 5 minutos de haber recibido el fármaco del estudio.²⁸

glucagon; de acuerdo con la interpretación de los autores del estudio, esto podría reflejar el efecto insulínico y supresor de la secreción de glucagon del fármaco, ya que en condiciones normales (en ausencia de exenatide) una disminución en los niveles de glucosa de la magnitud observada se hubiese asociado con una disminución concomitante de los niveles de insulina y con un incremento simultáneo en la liberación de glucagon.

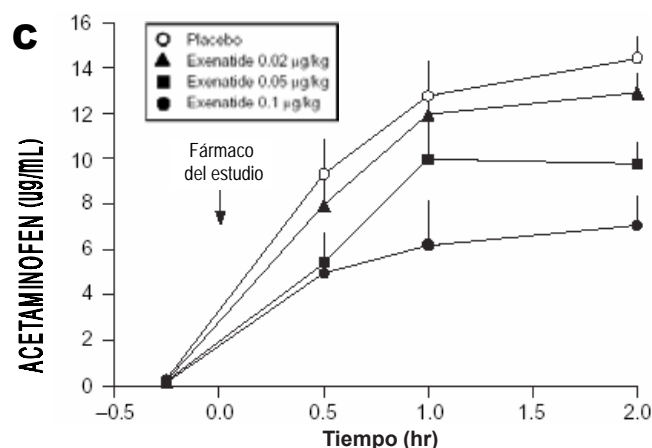
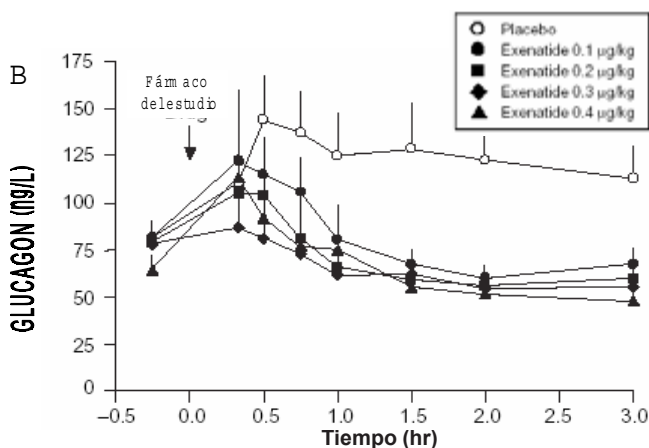
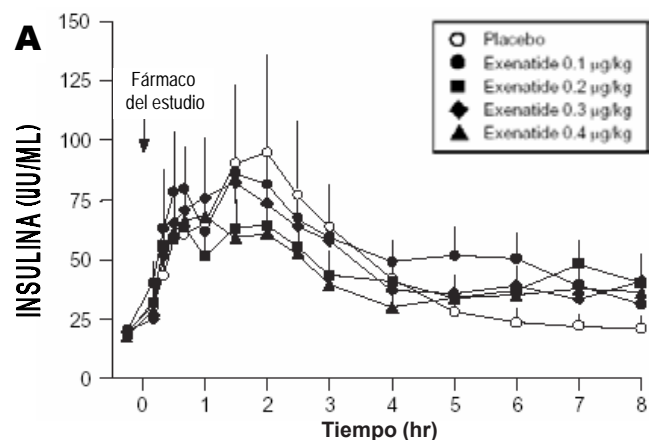


Figura 3. Respuesta hormonal postprandial y vaciamiento gástrico ($n = 8$). Concentraciones plasmáticas medias \pm D.E. (barras) de insulina (A) y glucagon (B) en el estudio A. En (B), los grupos tratados con exenatide tuvieron áreas bajo la curva de 0-3hr de glucagon menores al compararlos con el grupo placebo ($p \leq 0.0006$). (C) Concentraciones plasmáticas medias \pm D.E. (barras) de acetaminofen en el estudio B. El fármaco del estudio fue administrado a la hora 0. La fórmula nutricional enteral (7 kcal/kg) y el acetaminofen (20 mg/kg) fueron administrados 15 minutos después de la administración del fármaco del estudio.²⁸

En otro trabajo realizado en sujetos con diabetes tipo 2, se observó resultados similares a los recientemente señalados.³⁰ Tras la administración subcutánea del análogo de GLP-1, se encontraron disminuciones estadísticamente significativas en las concentraciones postprandiales promedio de glucosa, insulina y glucagon en comparación con el placebo. De manera similar con el estudio en individuos sanos, los autores concluyeron que los perfiles de concentración relativa de glucosa e insulina fueron consistentes con un efecto insulínico dependiente de glucosa atribuible al exenatide.

Para otro estudio que tuvo como finalidad confirmar que el efecto insulínico del exenatide es prolongado y dependiente de la glucemia, se utilizó la técnica de la pinza hiperglucémica de glucosa en sujetos diabéticos y no diabéticos.³¹ Durante la segunda hora de la pinza se infundió exenatide por vía intravenosa, lo cual ocasionó que la respuesta de insulina se incrementara de 4 a 5 veces tanto en los diabéticos como en los no diabéticos, efecto que se mantuvo durante varias horas a pesar de haber infundido el medicamento únicamente durante 60 minutos. En un subgrupo de pacientes de este mismo trabajo, se permitió que el nivel de glucosa regresara al valor basal durante la cuarta hora para incrementarlo nuevamente durante la quinta hora. Tras la realización de esta última maniobra, se observó que los niveles de insulina disminuyeron durante el cese de la hiperglucemia para incrementarse nuevamente tras el reinicio de la misma.

Finalmente, vale la pena señalar un trabajo que valoró si la secreción de insulina dependiente de glucosa y la respuesta contrarregulatoria general están preservadas durante la hipoglucemia en presencia de exenatide.³² Se incluyeron individuos sanos, los cuales fueron aleatorizados a recibir placebo o infusión intravenosa de exenatide durante una pinza hiperinsulinémica-hipoglucémica de 270 minutos de duración, la cual se realizó en dos ocasiones (una con placebo y la otra con exenatide).

Durante cada una de las intervenciones, los sujetos fueron sometidos a varios niveles predeterminados de euglucemia e hipoglucemia (0-120 min: 94 mg/dL, 120-180 min: 75 mg/dL, 180-240 min: 60 mg/dL, 240-270 min: 50 mg/dL); después de los 270 minutos, la infusión de insulina fue interrumpida con la finalidad de valorar el tiempo que se requería para que los individuos lograran recuperar cifras de glucemia de cuando menos 60 mg/dL. Durante todo el procedimiento, se midieron índices de secreción de insulina y de hormonas contrarreguladoras. Tras el análisis de los resultados, se observó que, durante los periodos de euglucemia, los índices de secreción de insulina fueron 3.5 veces mayores con la utilización de exenatide en comparación con el placebo; sin embargo, durante las etapas hipoglucémicas, estos mismos índices declinaron rápidamente en forma similar, en presencia o no del agonista del receptor de GLP-1.

En cuanto a la respuesta contrarregulatoria, el exenatide produjo supresión de los niveles de glucagon durante la euglucemia, a diferencia de lo observado durante la hipoglucemia, cuando esta última hormona se elevó en un grado mayor al observado con el placebo al momento de la infusión

con el fármaco. El tiempo requerido para la recuperación de los niveles normales de glucosa tras la interrupción de la infusión de insulina fue similar al comparar el fármaco con el placebo. De igual manera, las áreas bajo la curva de concentración-tiempo de los 270 a los 360 minutos para cortisol, epinefrina, norepinefrina y hormona de crecimiento fueron similares para la intervención y el placebo. De acuerdo con los datos obtenidos en los dos últimos estudios señalados, puede apoyarse la idea de que el incremento en la secreción de insulina producido por el exenatide es prolongado y dependiente de las cifras de glucosa plasmática. Por otra parte, la respuesta contrarregulatoria durante la hipoglucemia parecería mantenerse. Estas características en conjunto facilitarían la administración del fármaco en dosis fija y probablemente disminuirían las posibilidades de hipoglucemia sintomática. Sin embargo, hay que recordar que el trabajo de evaluación de la respuesta contrarregulatoria se realizó en individuos sanos, lo cual limita su aplicación en individuos en quienes dicha respuesta se encuentra comprometida (diabetes de larga evolución, neuropatía autonómica, edad avanzada, etc.).

Efectos sobre el apetito y vaciamiento gástrico

El estudio en voluntarios sanos previamente mencionado también evaluó el efecto del exenatide sobre la ingesta de comida.²⁹ En un almuerzo tipo buffet, los individuos que recibieron la infusión de exenatide consumieron en promedio 208 calorías menos (19%) que los que recibieron la infusión placebo. Este efecto, no está aparentemente asociado con una mayor incidencia de náusea y/o sensación de plenitud. Varios trabajos han valorado el efecto del exenatide sobre el vaciamiento gástrico como desenlace secundario, encontrando en general que el fármaco produce un retraso en dicha función.³³ Este efecto, si bien podría ser uno de los principales determinantes del beneficio del exenatide sobre las elevaciones de glucosa postprandial, deberá ser estudiado con mayor detalle con la finalidad de evaluar su relevancia clínica en pacientes bajo tratamiento con otros fármacos orales, cuya farmacocinética pudiese verse afectada y en individuos con gastroparesia por neuropatía autonómica.

Exenatide y diabetes tipo 1

Los efectos del exenatide sobre la secreción de glucagon y sobre el vaciamiento gástrico podrían ofrecer un beneficio teórico para los pacientes con diabetes tipo 1. Por este motivo se realizó un estudio que probó el efecto del agonista sintético del receptor de GLP-1 sobre las cifras postprandiales de glucosa de individuos con una mínima o nula capacidad endógena de secreción de insulina.³⁴ Los sujetos estudiados recibieron el fármaco por vía subcutánea junto con su dosis habitual de insulina 15 minutos antes del desayuno y con una dosis de paracetamol, siendo la finalidad medir indirectamente el vaciamiento gástrico. Tras la administración del medicamento, los pacientes tuvieron una reducción del 90% de la elevación plasmática postprandial de glucosa, colocándola dentro de un rango considerado como normal. Además de lo

anterior, se documentó una reducción de los niveles de glucagon y de la velocidad de aparición del paracetamol en el plasma, sin observar, como era esperable, alguna variación en los niveles de insulina. Estos resultados, en opinión de los investigadores, sugieren que el exenatide tiene potencial terapéutico en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Uso clínico

El 29 de abril de 2005, la FDA aprobó la comercialización del exenatide para su uso como terapia complementaria en pacientes con diabetes tipo 2 tratados previamente con sulfonilureas, metformina, o ambos en combinación, y en quienes no se ha logrado un control glucémico óptimo. La decisión de la FDA se realizó con base en los resultados obtenidos en una serie de estudios clínicos aleatorizados (fase III) llevados a cabo en los años 2002 y 2003. Las ventajas teóricas propuestas para el exenatide sobre la insulina como terapia de combinación incluyen la probabilidad de pérdida ponderal atribuible al agonista sintético del receptor de GLP-1 (a diferencia del aumento de peso comúnmente observado con la insulina), una menor incidencia de hipoglucemias y un régimen de dosificación más simple. A continuación se presentan los resultados más relevantes de los ensayos clínicos mencionados:

Combinación exenatide-sulfonilureas

Se realizó un estudio controlado de 30 semanas de duración, que incluyó 377 pacientes para valorar la capacidad del exenatide de mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 tratados previamente con sulfonilureas en dosis efectivas máximas como monoterapia.³⁵ Antes del inicio del estudio, los promedios de HbA1C y del índice de masa corporal (IMC) para el grupo fueron respectivamente de $8.6 \pm 1.2\%$ y de $33 \pm 6 \text{ kg/m}^2$. Los participantes fueron distribuidos entre los siguientes tres brazos: grupo con exenatide 10 µg dos veces al día (bid) (grupo I), grupo con exenatide 5 µg (bid) (grupo II) y grupo con placebo (grupo III). Al inicio, con fines de estandarización, se ajustó la dosis de sulfonilurea para obtener la dosis efectiva. El nivel de la HbA1C disminuyó en los grupos tratados, siendo este efecto más pronunciado durante las primeras 12 semanas del estudio, seguido por una fase de meseta y, finalmente, por un ligero incremento. A las 30 semanas, la disminución final obtenida en los grupos tratados fue estadísticamente significativa: en el grupo I (10 µg) $-0.86 \pm 0.11\%$, en el grupo II (5 µg) $-0.46 \pm 0.12\%$, y en el grupo III (placebo) $+0.12 \pm 0.09\%$. La reducción de la HbA1C fue más marcada cuando la cifra basal de este parámetro era $> 9\%$ (grupo I: $-1.22 \pm 0.19\%$, grupo II: $-0.58 \pm 0.24\%$ y grupo III: $+0.13 \pm 0.17\%$), que cuando la HbA1C era $< 9\%$ (grupo I: $-0.65 \pm 0.12\%$, grupo II: $-0.39 \pm 0.12\%$ y grupo III: $+0.11 \pm 0.12\%$). La proporción de pacientes que lograron una cifra de HbA1C $< 7\%$ fue significativamente mayor en el grupo de pacientes tratados con exenatide 10 µg (41%), luego tratados con exenatide 5 µg (33%), y placebo (9%). La glucosa de ayuno también registró una diferencia

significativa entre el grupo I y el grupo III (placebo) con $-10.8 \pm 5.4 \text{ mg/dL}$ y $+7.2 \pm 5.4 \text{ mg/dL}$ respectivamente, con una diferencia total entre estos 2 grupos de -18 mg/dL . La diferencia entre el grupo II (exenatide 5 µg) con $5.4 \pm 3.6 \text{ mg/dL}$ y el grupo III (placebo) no alcanzó significancia estadística. El peso en los pacientes del grupo I (exenatide 10 µg) tuvo una disminución significativa después de 30 semanas de tratamiento cuando se comparó con el grupo control (grupo I: $-1.6 \pm 0.3 \text{ kg}$ vs. Grupo III: $-0.6 \pm 0.3 \text{ kg}$). No se encontró diferencia significativa en cuanto al peso cuando se comparó el grupo II ($-0.9 \pm 0.3 \text{ kg}$) y el grupo control III.

Con la finalidad de valorar la capacidad del exenatide para mantener su efecto benéfico sobre el control glucémico y el peso en un periodo mayor a 30 semanas, se formó una cohorte de 70 pacientes que habían completado el estudio recién señalado, para participar en una extensión abierta de 52 semanas adicionales o sea 82 semanas en total.³⁶ Antes de iniciar con la extensión del estudio, los pacientes que recibieron 10 µg bid durante el estudio original habían logrado una reducción de $1.2 \pm 0.3\%$ en la HbA1C vs. un incremento de $0.3 \pm 0.2\%$ en el grupo control. Tras la terminación de la extensión del estudio, los pacientes que recibieron 10 µg durante las 82 semanas lograron una reducción sostenida de la HbA1C de $1.5 \pm 0.3\%$.

En cuanto al porcentaje de pacientes que lograron cifras de HbA1C inferiores a 7%, se reportó que, de aquéllos que recibieron 10 µg bid, el 61% lograron esta meta de tratamiento a las 30 semanas y el 65% a las 82 semanas al final de la extensión. El beneficio de la reducción de peso se incrementó tras la extensión del estudio, el grupo, tratado con 10 µg de exenatide durante las 82 semanas, había presentado una reducción de peso de $-2.5 \pm 0.7 \text{ kg}$ durante las 30 semanas iniciales, misma que se incrementó hasta $-4.1 \pm 0.8 \text{ kg}$ al final de la extensión.

Combinación exenatide-metformina

Un estudio controlado, de 30 semanas de duración, que incluyó 336 pacientes valoró los efectos del exenatide sobre el control glucémico en pacientes previamente tratados con una dosis máxima efectiva de metformina (1500 mg/día).³⁷ Antes de iniciar el estudio, los promedios de HbA1C y de IMC para el grupo fueron de $8.2 \pm 1.1\%$ y de $34.2 \pm 5.9 \text{ kg/m}^2$, respectivamente. De manera similar al estudio de combinación con sulfonilureas, se formaron 3 brazos: grupo I con exenatide 10 µg bid, grupo II con exenatide 5 µg bid y grupo III placebo. Tras 30 semanas se registró una disminución significativa en las cifras de HbA1C en ambos grupos tratados con exenatide (grupo I: $-0.78 \pm 0.10\%$, y grupo II: $-0.40 \pm 0.11\%$) vs. el grupo control III ($+0.08 \pm 0.10\%$). De manera similar, los pacientes tratados con exenatide lograron una cifra de HbA1C $< 7\%$ en una proporción significativamente mayor (grupo I: 46%, grupo II: 32%, vs. placebo: 13%). En cuanto a la glucosa de ayuno, también se registró una diferencia significativa entre los 2 grupos tratados con exenatide y el grupo placebo (grupo I: $-10.1 \pm 4.4 \text{ mg/dL}$, grupo II: $-7.2 \pm 4.6 \text{ mg/dL}$, y grupo III: $+14.4 \pm 4.2 \text{ mg/dL}$), con una diferencia total entre el grupo I y el grupo III de -25 mg/dL . En

este mismo estudio, se formó un subgrupo de pacientes a quienes se realizaron curvas de tolerancia a un alimento estandarizado al inicio y al término del protocolo con la finalidad de evaluar el comportamiento de la glucosa postprandial con placebo y con una dosis de exenatide de 5 o 10 µg. Tras la realización de la curva de tolerancia de las 30 semanas, se registró una disminución del 34% con respecto a la curva basal en el área geométrica bajo la curva promedio de glucosa postprandial en los grupos tratados con exenatide vs. una disminución del 9% en el mismo parámetro para el grupo placebo. En cuanto al peso, los pacientes que recibieron exenatide tuvieron disminuciones significativas del mismo tras 30 semanas de tratamiento en comparación con el grupo control (grupo I: -2.8 ± 0.5 kg, grupo II: -1.6 ± 0.4 kg y grupo III: -0.3 ± 0.3 kg). A partir de este estudio, se formó también un subgrupo de pacientes para valorar el efecto del exenatide durante 82 semanas.³⁸ La cohorte, en esta ocasión, incluyó 118 pacientes provenientes del estudio original. Tras el estudio original de 30 semanas, las reducciones en HbA1C para cada uno de los grupos fue de $-1.0 \pm 0.2\%$ en el grupo I y de $-0.1 \pm 0.1\%$ en el grupo III (placebo). Una vez completada la extensión, la disminución de HbA1C se sostuvo en el grupo que recibió 10 µg de exenatide durante las 82 semanas ($-1.2 \pm 0.2\%$), mientras que, en el grupo originalmente asignado al placebo, la reducción final fue más notable ($-1.3 \pm 0.2\%$). El porcentaje de pacientes que alcanzó la meta de HbA1C de $< 7\%$ en el grupo que recibió exenatide 10 µg bid durante las 82 semanas se incrementó de 57 a 62% al comparar los resultados de las 30 y 82 semanas, respectivamente. En el grupo tratado con exenatide 10 µg en el estudio original se había encontrado una reducción de peso de -3.7 ± 0.9 kg, misma que se incrementó a -4.8 ± 1.2 kg al terminar la extensión.

Combinación exenatide-sulfonilurea-metformina

Con la finalidad de evaluar los efectos del exenatide sobre el control glucémico de pacientes con diabetes tipo 2, tratados previamente con una combinación de sulfonilurea y metformina, se realizó un estudio controlado de 30 semanas de duración, que incluyó 733 pacientes.³⁹ Los promedios de HbA1C y de IMC antes del inicio del estudio fueron de $8.5 \pm 1\%$, y de 33.6 ± 5.7 kg/m², respectivamente. En esta ocasión se formaron 4 brazos: un grupo con exenatide 10 µg bid (grupo I), un grupo con exenatide 5 µg bid (grupo II) y 2 grupos placebo (grupo IIIA y grupo IIIB). Al inicio del estudio, la dosis de sulfonilurea fue ajustada de manera individual para asignar a cada paciente una de 2 opciones: 1) dosis efectiva máxima (MAX) y 2) dosis mínima recomendada (MIN). Después de la asignación a las dosis MAX o MIN, los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente entre los grupos con exenatide o placebo.

Esta asignación a dosis MAX o MIN se realizó con la finalidad de valorar el papel de la dosis de sulfonilurea sobre el riesgo de hipoglucemia. Por otra parte, hasta la semana 12, se permitió incrementar la dosis de sulfonilurea en aquellos pacientes asignados a la dosis MIN cuando la mayoría de las cifras de glucosa de ayuno excedían 124 mg/dL. Se encontró

una disminución significativa en la cifra de HbA1C en los grupos tratados al compararlos con el grupo control tras 30 semanas de tratamiento (grupo I: $-0.8 \pm 0.1\%$, grupo II: $-0.6 \pm 0.1\%$ y grupos placebo: $+0.2 \pm 0.1\%$). Al completarse las 30 semanas, la proporción de pacientes que lograron una cifra de HbA1C $< 7\%$ fue significativamente mayor en los grupos tratados con exenatide: grupo I 34%, grupo II 27%, y grupos placebo 9%. La glucosa de ayuno también registró, al final del estudio, una diferencia significativa entre los grupos de exenatide y los grupos placebo (grupo I: -10.8 ± 3.6 mg/dL, grupo II: -9 ± 3.6 mg/dL y grupos placebo: $+14.4 \pm 3.6$ mg/dL).

De manera similar al estudio de exenatide-metformina previamente citado, se formó un subgrupo de pacientes a quienes se realizó una curva de tolerancia a un alimento estandarizado al inicio y otra curva al término del protocolo con la finalidad de evaluar el comportamiento de la glucosa postprandial con placebo y con dosis de exenatide de 5 o 10 µg. Tras la realización de la curva de tolerancia de las 30 semanas, el área geométrica bajo la curva promedio de glucosa postprandial (con respecto a la curva basal) fue menor en los grupos tratados con exenatide al compararse con los grupos placebo y la concentración promedio de glucosa postprandial se redujo significativamente en los grupos tratados con exenatide (grupo I: -52.2 ± 13.6 mg/dL, grupo II: -34.2 ± 5.4 mg/dL y grupos placebo: 0.0 ± 7.2 mg/dL). En esta misma cohorte, el área geométrica bajo la curva incremental de glucosa postprandial disminuyó significativamente en los grupos que recibieron exenatide tras 30 semanas de tratamiento cuando se comparó con la medición basal [grupo I: -8532 mg/dL·min⁻¹ (87% de reducción), grupo II: -5724 mg/dL·min⁻¹ (59% de reducción), placebo: -54 mg/dL·min⁻¹ ($< 1\%$ de reducción)]. En los pacientes que recibieron exenatide 5 y 10 µg bid, se registró una disminución significativa de peso después de 30 semanas de tratamiento en comparación con el grupo control (grupo II: -1.6 ± 0.2 kg, grupo I: -1.6 ± 0.2 kg, grupos placebo: -0.9 ± 0.2 kg).

En este estudio, la cohorte que fue sometida a la extensión de 52 semanas con exenatide 10 µg incluyó un total de 205 pacientes.⁴⁰ Tras el estudio original, el grupo de exenatide 10 µg bid había logrado una reducción de HbA1C de $-1.1 \pm 0.1\%$, mientras que el grupo placebo no había logrado reducción ($+0.2 \pm 0.1\%$). Al finalizar la extensión, la reducción de HbA1C se mantuvo en el grupo que recibió 10 µg durante la totalidad del estudio ($-1.0 \pm 0.2\%$), a la vez que el grupo originalmente asignado al placebo alcanzó una reducción de $-1.2 \pm 0.1\%$ tras las 52 semanas adicionales. Al analizar el grupo sometido a 10 µg bid, el porcentaje de pacientes que obtuvo una HbA1C $< 7\%$ fue 39% en la semana 82 y 37% en la semana 30. La disminución progresiva de peso, tras la extensión, también se observó para esta cohorte. El grupo con 10 µg bid durante las 82 semanas incrementó la disminución original de -2.1 ± 0.4 kg a -4.4 ± 0.5 kg al concluir la extensión.

Análisis post hoc de los pacientes que completaron 82 semanas de tratamiento como grupo combinado

Al agrupar a los pacientes que completaron los estudios iniciales de 30 semanas con sus respectivas extensiones de

52 semanas (82 semanas en total), se obtuvo una cohorte de 393 pacientes (IMC: 34 ± 6 kg/m², HbA1C: $8.3 \pm 1.0\%$).⁴¹ Se siguió durante todo el protocolo con el tratamiento que cada paciente recibía con metformina, sulfonilureas o la combinación de ambas. Al finalizar las primeras 30 semanas, los resultados reportaron disminución de la HbA1C y del peso en los grupos tratados con exenatide en comparación con el placebo (HbA1C en grupo placebo: $+0.1 \pm 0.1\%$, en grupo 5 µg: $-0.9 \pm 0.1\%$ y en grupo 10 µg: $-1.1 \pm 0.1\%$, peso: en grupo placebo: -0.6 ± 0.3 kg, en grupo 5 µg: -1.9 ± 0.3 kg y en grupo 10 µg: -2.7 ± 0.4 kg). Los efectos benéficos del exenatide persistieron al analizar los resultados tras la extensión de 52 semanas, tanto en aquellos pacientes que recibieron exenatide 10 µg durante las 82 semanas (HbA1C: $-1.1 \pm 0.1\%$, peso: -4.5 ± 0.5 kg), como en los pacientes que completaron la extensión con 10 µg de exenatide tras haber pertenecido al grupo placebo durante las primeras 30 semanas (HbA1C: $-1.2 \pm 0.1\%$, peso: -3.3 ± 0.4 kg). De manera similar, en el grupo que recibió 10 µg de exenatide durante las 82 semanas, el porcentaje de pacientes que alcanzó una HbA1C < 7% se incrementó progresivamente de un 48% a las 30 semanas a un 51% al terminar las 82 semanas de tratamiento. Con base al resultado de este análisis, los investigadores concluyeron que los efectos benéficos del exenatide perduraron tras 82 semanas de tratamiento.

Estudios de fase II con probable aplicación en el futuro

Uso del exenatide como monoterapia

El exenatide no ha sido aprobado como monoterapia en la diabetes. Sin embargo, se cuenta con información preliminar de dos estudios de fase 2⁴² que tuvieron como finalidad examinar la dosis-respuesta (estudio 1) y los efectos de este fármaco como monoterapia (estudio 2) sobre el control glucémico después de 28 días de tratamiento en individuos diabéticos tipo 2.

El estudio número 1, incluyó 95 individuos (IMC: 34.8 ± 5.5 kg/m², HbA1C: $7.5 \pm 0.7\%$, diabetes de 3.5 ± 3.2 años de duración), los cuales fueron asignados a recibir exenatide 5 y 10 µg bid o placebo. Del total de pacientes, el 75% recibía metformina antes del protocolo, misma que siguió recibiendo durante la totalidad del mismo. El 25% restante estaba tratado con dieta y ejercicio únicamente. Tras 28 días de tratamiento, el cambio promedio en las cifras de HbA1C fue similar entre los pacientes que recibieron exenatide o el placebo más dieta y ejercicio (10 µg: $-0.6 \pm 0.1\%$, 5 µg: $-0.5 \pm 0.2\%$, placebo: $+0.1 \pm 0.1\%$) y los pacientes que recibieron exenatide o el placebo además de metformina (10 µg: $-0.4 \pm 0.1\%$, 5 µg: $-0.3 \pm 0.1\%$, placebo: $+0.1 \pm 0.1\%$).

El estudio número 2 incluyó 48 pacientes (IMC: 33.9 ± 5.2 kg/m², HbA1C: $7.9 \pm 1.0\%$, diabetes de 2.4 ± 1.7 años de duración) que recibieron placebo o 10 µg de exenatide bid durante 28 días. El 75% de los pacientes de este grupo había estado recibiendo hipoglucemiantes orales (metformina o sulfonilureas), mismos que se tuvieron que discontinuar 4 a

5 semanas antes de iniciar el protocolo, con la finalidad de evaluar la efectividad del exenatide como monoterapia. Al final de la intervención, la HbA1C disminuyó en el grupo tratado cuando se comparó con el placebo ($-0.4 \pm 0.1\%$ vs. $+0.2 \pm 0.1\%$, respectivamente).

La conclusión principal de los investigadores fue que el tratamiento con exenatide como monoterapia por 28 días logró reducciones en la HbA1C comparables a las observadas en pacientes en los que el exenatide se agregaba a la terapia con metformina.

Seguridad

Hasta el momento no se han documentado casos de toxicidad cardiovascular, pulmonar, renal o hepática con el uso de exenatide. De igual manera, tampoco se han reportado reacciones idiosincrásicas relacionadas al tratamiento. En todos los ensayos clínicos, los efectos adversos que se presentaron con mayor frecuencia fueron de origen gastrointestinal (náusea, vómito y diarrea) y, en general, manifestaron mayor severidad durante las primeras 8 semanas de tratamiento.³⁵⁻⁴⁰

La náusea alcanzó incidencias con rango de 36 a 51% en los pacientes tratados con exenatide y rango de 7 a 23% en el grupo placebo, observándose con mayor frecuencia en los grupos asignados a 10 µg bid. Este efecto fue considerado como de leve a moderado en la mayoría de los casos, con una tendencia a la disminución tras el uso continuo del fármaco. La incidencia de náusea severa fue del orden de 3 a 6%, causando abandono en 2 a 5% de los pacientes en los grupos tratados con exenatide contra menos de 1% de abandonos por este mismo motivo en el grupo control.

El vómito tuvo una incidencia del 10 al 13% en los grupos asignados a exenatide contra el 2 al 4.5% en el grupo con placebo. También se documentó una mayor incidencia de diarrea en los pacientes que recibieron exenatide (9-13%) contra los pacientes del grupo placebo (4-6.5%).

En el estudio de combinación con metformina, la incidencia de hipoglucemia fue similar en los grupos tratados con exenatide y en el grupo control (10 µg: 5.3%, 5 µg: 4.5%, placebo 5.3%), siendo todos los eventos considerados leves en este ensayo (por no haber requerido asistencia).

En contraste, en los 2 estudios que incluyeron sulfonilureas,^{35,36,39,40} se presentó una mayor incidencia de hipoglucemia en los grupos tratados con exenatide, observándose una correlación positiva de este efecto adverso con la dosis de sulfonilurea y con la dosis del agonista de GLP-1. Se describió este fenómeno con mayor claridad en el estudio de la combinación exenatide-sulfonilurea-metformina, en el que la incidencia de hipoglucemia tuvo en el grupo dosis MAX de sulfonilurea el siguiente comportamiento: exenatide 10 µg: 35%, 5 µg: 22%, placebo: 15% y, en el grupo dosis MIN de sulfonilurea: exenatide 10 µg: 21%, 5 µg: 16%, placebo: 10%. En cuanto a la severidad de la hipoglucemia observada en los estudios que incluyeron sulfonilureas, la mayoría de los eventos fueron considerados de leves a moderados; se documentó únicamente un caso de hipoglucemia severa que

requirió asistencia en un paciente asignado a 5µg bid de exenatide durante el estudio de combinación exenatide-sulfonilurea-metformina.

Dentro de los tres estudios, se notó la presencia de anticuerpos contra el exenatide en el 41 al 49% de los pacientes tratados. Su significado biológico se desconoce y su presencia no tuvo un efecto predictivo en el control glucémico o en la incidencia de efectos adversos.^{35,37,39}

Conclusiones

El exenatide constituye una alternativa adicional para el tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2 en los que el manejo convencional con hipoglucemiantes orales no ha logrado un control óptimo de la enfermedad. La variedad de mecanismos de acción con los que cuenta y su probable capacidad de preservar la función secretora de insulina en los pacientes diabéticos lo convierten en un fármaco atractivo. Hasta el momento, los estudios de fase III publicados parecen confirmar su capacidad para mejorar el control glucémico, produciendo de manera simultánea una modesta pero significativa y progresiva pérdida de peso en los individuos que reciben el fármaco. Esto último podría constituir una notable ventaja sobre otras opciones farmacológicas como las sulfonilureas, las tiazolidinedionas y la insulina, especialmente, en el caso de los pacientes con sobrepeso y obesidad. Por otra parte, debe señalarse que si bien los estudios mencionados proporcionan una valiosa información sobre la seguridad y la eficacia de este agonista del receptor de GLP-1, será imperativo aclarar varias interrogantes.

Entre éstas, se incluye la necesidad de definir el perfil del paciente diabético que más se podría beneficiar con la utilización del fármaco, lo cual implica conocer si la respuesta al mismo es equivalente en pacientes con diferentes tiempos de evolución de la enfermedad o con presencia de falla secundaria a otros secretagogos. De manera análoga, deberá determinarse también el papel del fármaco en diabéticos con complicaciones avanzadas de su enfermedad, en quienes probablemente la incidencia de efectos adversos sería mayor a la observada en los individuos que participaron en los trabajos que condujeron a la aprobación del medicamento. Otro elemento que adquiere especial relevancia en nuestro medio, será la relación costo-beneficio del fármaco, misma que de ser inadecuada, podría limitar de manera muy importante su aplicación en una gran proporción de la población de diabéticos de nuestro país.

Finalmente, debe mencionarse que actualmente se están trabajando en formas alternativas de administración del medicamento (exenatide LAR de aplicación semanal) que, de concretarse, podrían aportar beneficios adicionales a este agonista del receptor de GLP-1, sobre todo en lo referente a la posibilidad de un mejor apego por parte de los pacientes. Por estos cuestionamientos pendientes de resolver, es necesario realizar una mayor cantidad de estudios con distintos esquemas de tratamiento y en diversas poblaciones de pacientes con diabetes tipo 2, con la finalidad de ampliar la definición del papel del exenatide en el tratamiento de esta

enfermedad. Otro agonista del receptor de GLP-1 en desarrollo es el liraglutide.⁴³ Además, se encuentran en estudio inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV, enzima que degrada a GLP-1.⁴⁴ Uno de dichos fármacos (sitagliptín) se encuentra en uso clínico y se espera que otro (vildagliptín) aparezca pronto en el mercado.

Referencias

1. Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ, Arai Y. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1964;24:1076-1082.
2. McIntyre N, Holdsworth CD, Turner DS. Intestinal factors in the control of insulin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1965;25:1317-1324.
3. Creutzfeldt W, Ebert R. New developments in the incretin concept today. *Diabetologia* 1985;28:565-573.
4. Drucker DJ. Glucagon-like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation and apoptosis. *Mol Endocrinol* 2003;17:161-171.
5. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2929-2940.
6. Sharma A, Zangen DH, Reitz P, Taneja M, Lissauer ME, Miller CP, et al. The homeodomain protein IDX-1 increases after an early burst of proliferation during pancreatic regeneration. *Diabetes* 1999;48:507-513.
7. Ramiya VK, Maraist M, Arfors KE, Schatz DA, Peck AB, Cornelius JG. Reversal of insulin-dependent diabetes using islets generated in vitro from pancreatic stem cells. *Natl Med* 2000;6:278-282.
8. Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, Li Cai Z, Shoury N, Noshmeh H, et al. Glucagon like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology* 2003;141:5149-5158.
9. Vilsboll T, Krarup T, Deacon CF, Madsbad S, Holst JJ. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2001;50:609-613.
10. Lugari R, Dei Cas A, Ugoletti D, Finardi L, Barilli AL, Ognibene C, et al. Evidence for early impairment of glucagon-like peptide-1 induced insulin secretion in human type 2 (non-insulin dependent) diabetes. *Horm Metab Res* 2002;34:150-154.
11. Matsuyama T, Komatsu R, Namba M, Watanabe N, Itoh H, Tarui S. Glucagon-like peptide-1 (7-36 amide): a potent glucagonostatic and insulinotropic hormone. *Diabetes Res Clin Pract* 1988;5:281-284.
12. Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE, Myhre J, Christiansen J, Holst JJ. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107 amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Dig Dis Sci* 1993;38:665-673.
13. Naslund E, Gutniak M, Skogar S, Rossner S, Hellstrom PM. Glucagonlike peptide 1 increases the period of postprandial satiety and slows gastric emptying in obese men. *Am J Clin Nutr* 1998;68:525-530.
14. Davis HR Jr, Mullins DE, Pines JM, Hoos LM, France CF, Compton DS, et al. Effect of chronic central administration of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on food consumption and body weight in normal and obese rats. *Obes Res* 1998;6:147-156.
15. Szayna M, Doyle ME, Betkey JA, Holloway HW, Spencer RG, Greig NH, et al. Exendin-4 decelerates food intake, weight gain, and fat deposition in Zucker rats. *Endocrinology* 2000;141:1936-1941.
16. Thorens B. Expression cloning of the pancreatic h-cell receptor for the glucagon-like peptide hormone glucagon-like peptide 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:8641-8645.
17. Raufman JP, Singh L, Singh G, Eng J. Truncated glucagon-like peptide-1 interacts with exendin receptors on dispersed acini from guinea pig pancreas. Identification of a mammalian analogue of the reptilian peptide exendin-4. *J Biol Chem* 1992;267:21432-21437.
18. Raufman JP, Singh L, Eng J. Exendin-3, a novel peptide from *Heloderma horridum* venom, interacts with vasoactive intestinal peptide receptors and a newly described receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. Description of exendin-3(9-39), a specific exendin receptor antagonist. *J Biol Chem* 1991;266:2897-2902.
19. Kieffer TJ, McIntosh CH, Pederson RA. Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV. *Endocrinology* 1995;136:3585-3596.
20. Mentlein R, Gallwitz B, Schmidt WE. Dipeptidyl-peptidase IV hydrolyses gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1(7-36)amide, peptide histidine methionine and is responsible for their degradation in human serum. *Eur J Biochem* 1993;214:829-835.
21. Larsen J, Hylleberg B, Ng K, Damsbo P. Glucagon-like peptide-1 infusion must be maintained for 24h/day to obtain acceptable glycemia in type 2 diabetic patients who are poorly controlled on sulphonylurea treatment. *Diabetes Care* 2001;24:1416-1421.

22. Eng J, Kleinman WA, Singh L, Singh G, Raufman JP. Isolation and characterization of exendin 4, an exendin 3 analogue from *Heloderma suspectum* venom. *J Biol Chem* 1992;267:740-745.
23. Drucker DJ. Glucagon-like peptides. *Diabetes* 1998;47:159-169.
24. Gedulin B, Jodka C, Hoyt J. Exendin-4 (AC-2993) decreases glucagons secretion during hyperglycemic clamps in diabetic fatty Zucker rats (abstract). *Diabetes* 1999;48:A199.
25. Szayna M, Doyle ME, Betkey JA, Holloway HW, Spencer RGS, Greig NH, et al. Exendin-4 decelerates food intake, weight gain, and fat deposition in Zucker rats. *Endocrinology* 2000;141:1936-1941.
26. Xu G, Stoffers DA, Habener JF, Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulates both B cell replication and neogenesis, resulting in increased B cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes* 1999;48:2270-2276.
27. Young AA, Gedulin BR, Bhavsar S, Bodkin N, Jodka C, Hansen B, et al. Glucose lowering and insulin-sensitizing actions of exendin-4: studies in obese diabetic (ob/ob, db/db) mice, diabetic fatty Zucker rats, and diabetic rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Diabetes* 1999;48:1026-1034.
28. Kolterman OG, Kim DD, Shen L, Ruggles JA, Nielsen LL, Fineman M, Baron A. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Health-Syst Pharm* 2005;62:173-181.
29. Edwards CM, Stanley SA, Davis R, Brynes AE, Frost GS, Seal LJ, et al. Exendin-4 reduces fasting and postprandial glucose and decreases energy intake in healthy volunteers. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281:155-161.
30. Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS, Gaines E, Heintz S, Bicsak TA, et al. Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3082-3089.
31. Egan JM, Clocquet AR, Elahi D. The insulinotropic effect of acute exendin-4 administered to humans: comparison of nondiabetic state to type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1282-1290.
32. Degn KB, Brock B, Juhl CB, Djurhuus CB, Grubert J, Kim D, et al. Effect of intravenous infusion of exenatide (synthetic Exendin-4) on glucose-dependent insulin secretion and counterregulation during hypoglycemia. *Diabetes* 2004;53:2397-2403.
33. Blase E, Taylor K, Gao H, Wintle M, Fineman N. Pharmacokinetics of an oral drug (Acetaminophen) administered at various times in relation to subcutaneous injections of exenatide (Exendin-4) in healthy subjects. *Journal of Clinical Pharmacology* 2005;45:570-577.
34. Dupré J, Behme MT, McDonald TJ. Exendin-4 Normalized Postcibal Glycemic Excursions in Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3469-3473.
35. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27:2628-2635.
36. Kim D, Zhang B, Mac S, Poon T, Fineman M. Exenatide (Exendin-4) Reduced Mean A1C and Weight over 82 Weeks in Sulfonylurea-Treated Patients with Type 2 Diabetes (Abstract). Presented at the 87th Annual Meeting of The Endocrine Society's, San Diego, CA, June 4-7, 2005. Poster 3-405.
37. De Fronzo R, Ratner R, Han J, Kim D, Fineman M, Baron A. Glycemic Control and Weight Over 30 Weeks in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1092-1100.
38. Kim D, Stonehouse A, Han J, Bicsak T, Kolterman O, Taylor K. Exenatide (Exendin-4) Reduced Mean A1C and Weight over 82 Weeks in Metformin-Treated Patients with Type 2 Diabetes (Abstract). Presented at the 87th Annual Meeting of The Endocrine Society's, San Diego, CA, June 4-7, 2005. Poster 3-406.
39. Kendall D, Riddle M, Rosenstock J, Zhuang D, Kim D, Fineman M, Baron A. Effects of Exenatide (Exendin-4) on Glycemic Control Over 30 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Metformin and a Sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28:1083-1091.
40. Kim D, MacConell L, Nielsen L, Zhuang D, Taylor K, Maggs D. Exenatide (Exendin-4) Reduced Mean A1C and Weight over 82 Weeks in Metformin- and Sulfonylurea-Treated Patients with Type 2 Diabetes (Abstract). Presented at the 87th Annual Meeting of The Endocrine Society's, San Diego, CA, June 4-7, 2005. Oral session 8-5.
41. Blonde L, Han J, Mac S, et al. Exenatide (exendin-4) reduced A1C and weight over 82 weeks in overweight patients with type 2 diabetes. Presented at the 65th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; San Diego, CA, June 10-14, 2005. Poster 477.
42. Poon T, Taylor K, Zhuang D, Shen L, Kim D, Fineman M. Exenatide Monotherapy Provides Glycemic Control Equivalent to That of Exenatide Combination Therapy in Subjects with Type 2 Diabetes (Abstract). Presented at the 87th Annual Meeting of The Endocrine Society's, San Diego, CA, June 4-7, 2005. Poster 3-404.
43. Feinglos MN, Saad MF, Pi-Sunyer FX, An B, Santiago O. Effects of liraglutide (NN 2211), a long acting GLP-1 analogue, on glycaemic control and bodyweight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 2005;22:1016-1023.
44. Ahrén B, Pacini G, Foley JE and Schweizer A. Improved meal related b-cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year. *Diabetes Care* 2005;28:1936-1940.