



La exenatida: un nuevo antidiabético

Alberto Carlo Frati Munari,* Everardo Martínez Valdés*

RESUMEN

La exenatida, o exendina-4 sintética, es un nuevo medicamento antidiabético, agonista del GLP-1 (péptido similar al glucagón-1) que restaura el efecto incretina que se encuentra casi perdido en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. El fármaco, que se aplica por vía subcutánea dos veces al día, incrementa la secreción de insulina consecutiva a la ingestión de glucosa, reduce la hipersecreción de glucagón, retarda el vaciamiento gástrico, disminuye el consumo de alimentos y el peso corporal, y controla eficazmente la hiperglucemia posprandial y en ayuno. En animales de experimentación también causa elevación del número de las células β pancreáticas. Su principal efecto adverso es la aparición de náuseas. Este medicamento está indicado en diabéticos tipo 2 en quienes no se haya logrado controlar la glucemia con dieta e hipoglucemiantes orales. Las diversas acciones terapéuticas de la exenatida parecen ideales para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y alientan la esperanza de modificar la evolución de este padecimiento.

Palabras clave: exenatida, diabetes, tratamiento.

ABSTRACT

Exenatide, or synthetic exendin-4, is a novel anti-diabetic drug, GLP-1 (glucagons like peptide-1) agonist, which restores the near-lost incretin effect in type 2 diabetes mellitus. Twice daily subcutaneous injection therapy increases insulin secretion mediated by glucose intake, it decreases glucagons hypersecretion, slows gastric emptying, diminishes food ingestion and body weight. The efficacy to control postprandial and fasting hyperglycemia has been consistently shown. An increase of pancreatic β -cells number in experimental animals has been found. Main adverse effect is nausea. Exenatide is indicated for the treatment of type 2 diabetics if diet and oral hypoglycemic drugs did not achieve glucose control. Its several therapeutic effects seem ideal for type 2 diabetes mellitus treatment and a possibility to change the outcome of this type of diabetes arises.

Key words: exenatide, diabetes, treatment.

El 29 de abril de este año, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA) aprobó el uso de la exenatida para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Se espera que la Secretaría de Salud (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios) autorice el uso del medicamento en México en el curso del 2006.

Este fármaco pertenece a una nueva clase terapéutica que tiene características diferentes a todos los tratamientos existentes en la actualidad para la diabetes mellitus; por lo tanto, se consideró conveniente revisar y difundir sus bases terapéuticas, los aspectos farmacológicos, su modo de uso y sus indicaciones.

BASES FISIOPATOLÓGICAS

En diversos experimentos se ha observado que la secreción de insulina en respuesta a la administración de glucosa por vía oral es mayor que la provocada por la vía intravenosa, a pesar de haber concentraciones plasmáticas de glucosa similares. Este incremento de la respuesta de la insulina se ha llamado efecto incretina y está casi totalmente ausente en los diabéticos tipo 2. La carencia de este efecto fisiológico podría explicar, al menos en parte, la falta de secreción de insulina en la respuesta temprana a los alimentos.

Se han identificado dos hormonas intestinales responsables del efecto incretina: el GIP y el GLP-1.

El GIP, o polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (antes denominado polipéptido gástrico inhibitorio), se produce en las células K que se encuentran en el intestino delgado, principalmente en el duodeno, en respuesta a las comidas con carbohidratos absorbibles o lípidos, actúa en los receptores específicos que están en los islotes pancreáticos y en algunos otros órganos, donde estimulan la exocitosis

* Comité Científico, Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, Secretaría de Salud.

Correspondencia: Dr. Alberto Carlo Frati Munari. Monterrey 33, Penthouse, colonia Roma, CP 06700, México, DF.
E-mail: afrati@salud.gob.mx
Recibido: febrero, 2006. Aceptado: marzo, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

de insulina de las células beta, a través de la elevación de AMPc y el calcio intracelulares.

El GLP-1, o péptido similar al glucagón-1 (su secuencia de aminoácidos es ~ 50% homóloga a la del glucagón), se produce en las células \mathbb{L} de los islotes pancreáticos y en las células L que se encuentran abundantemente en el intestino delgado, en respuesta a la existencia de nutrientes en éste. Es una de las sustancias más potentes para estimular la liberación de insulina y también actúa por medio de un receptor específico en las células beta y del AMPc.

Por lo general, ambas hormonas contribuyen al efecto incretina desde el principio de la comida, ya que el incremento de sus concentraciones se observa 5 a 10 minutos después de la ingestión; juntas actúan en forma aditiva. Se ha propuesto que la acción tan rápida de estas hormonas podría explicarse mejor por la existencia de un estímulo neurológico desde los nervios aferentes en el intestino al sistema nervioso central y los eferentes pancreáticos y gástricos.

En los diabéticos tipo 2, la secreción de GIP se ha encontrado disminuida, normal o alta, pero su infusión intravenosa no muestra efecto insulínico. En cambio, la secreción de GLP-1 está consistentemente reducida, si bien su infusión restaura la respuesta insulínica a la glucosa. En resumen, la pérdida del efecto incretina en la diabetes tipo 2 depende tanto de la ausencia de la acción insulínica del GIP como de la disminución de la secreción de GLP-1, pero puede corregirse administrando este último (figura 1).

RESTAURACIÓN DEL EFECTO INCRETINA

De manera experimental se ha logrado restablecer el efecto incretina en sujetos diabéticos con la infusión continua o la aplicación subcutánea muy frecuente de GLP-1. Éste se metaboliza tan rápidamente por la enzima dipeptidil peptidasa IV (DPP IV), que nunca se alcanza un estado invariable; la vida media plasmática es menor de dos minutos y sólo ~ 10% de la hormona secretada llega a la circulación sistémica, de forma que la administración del GLP-1 no tiene aplicación clínica. Se ha logrado, sin embargo, aumentar el efecto incretina de tres maneras: a) con inhibidores de la enzima DPP IV, b) con GLP-1 modificado resistente a la DPP IV, y c) con agonistas del GLP-1.

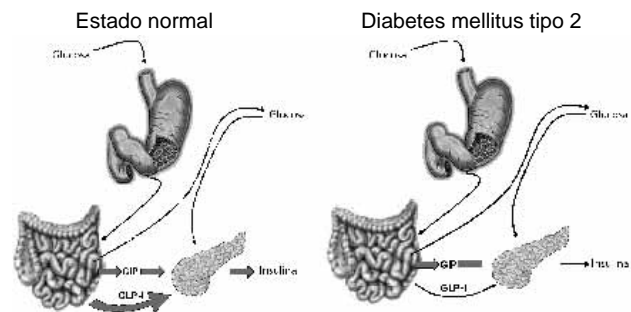


Figura 1. Efecto incretina en estados normales y en la diabetes mellitus tipo 2. GIP: polipéptido insulínico dependiente de glucosa; GLP-1: péptido similar al glucagón-1.

a) Inhibidores de la enzima DPP IV. Se han desarrollado al menos cinco sustancias que inhiben la DPP IV. Su administración en animales de experimentación ha logrado prolongar la vida del GLP-1, con todos sus efectos: mejoramiento del metabolismo de la glucosa, inducción de sensibilidad a la insulina, activación de la respuesta de las células β pancreáticas al estímulo de glucosa, así como prevención de la obesidad, la hiperinsulinemia y la diabetes experimentales. La mayor parte de los inhibidores de DPP IV están aún en fases experimentales tempranas, pero de uno de ellos ya existen estudios fase II en humanos con diabetes tipo 2 que demostraron reducción de la glucemia de ayuno y posprandial y de la hemoglobina glucosilada.^{1,2}

b) GLP-1 modificado resistente a la DPP IV. Los análogos de GLP-1 se han diseñado modificando la estructura de esta hormona al cambiar aminoácidos y se han unido a la albúmina, para aprovechar la resistencia a la DPP IV y a la cinética prolongada que le da su unión a la proteína. Existe un compuesto en experimentación clínica en fase II, la liraglutida. En animales tiene marcados efectos antihiperglucémicos, previene la diabetes, reduce la ingestión de alimentos e inhibe la apoptosis de las células β . Los estudios clínicos revelan una acción hipoglucémica comparable a la de la glimepirida³ y la metformina,⁴ retrasa el vaciamiento gástrico, mejora la secreción de insulina y suprime la liberación de glucagón.

c) Agonistas del GLP-1. El mejor estudiado es la exendina-4 o exenatida. La exendina-4 natural se aisló originalmente de la saliva del lagarto *Heloderma suspectum* o monstruo de gila. La exenatida es el mismo péptido obtenido por síntesis química. Este péptido

comparte 53% de la secuencia de aminoácidos con el GLP-1; el natural en el monstruo de Gila es un producto de la transcripción de un gen diferente del proglucagón, del que proviene el GLP-1 (incluso en el lagarto), y el sintético no es un análogo del GLP-1, ya que no se creó por la modificación secuencial de la estructura de esta hormona. La exenatida es resistente a la degradación por la DPP IV y tiene una vida plasmática mayor, actúa en el mismo receptor que el GLP-1, pero debido a su degradación más lenta es mucho más potente que este último. La exenatida y el GLP-1 comparten las acciones gluco-reguladoras mediadas por los receptores GLP-1 (cuadro 1). Es posible que algunas acciones de la exendina-4 estén mediadas por receptores funcionalmente diferentes, ya que inducen respuestas distintas a las producidas por GLP-1 en adipocitos y en los nervios hepáticos aferentes.⁵

Cuadro 1. Acciones del GLP-1 y de la exenatida

Incremento de la secreción de insulina dependiente de la glucosa.^{1,2}

Supresión de la secreción exagerada de glucagón, dependiente de la glucosa.³

Retardo en el vaciamiento gástrico.^{4*}

Disminución de la ingestión de alimentos.⁵

Neogénesis de islotes y proliferación de células β pancreáticas.^{6,7}

*Acelerado en diabéticos sin neuropatía.

EXPERIENCIAS CLÍNICAS CON EXENATIDA EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2

Los estudios iniciales de fase I en individuos sanos y diabéticos demostraron la acción biológica prolongada de la exenatida, que reduce la glucemia en ayuno y posprandial, aumenta la secreción de insulina (péptido C), disminuye las concentraciones séricas de glucagón y eleva la depuración plasmática de la glucosa.⁷⁻¹³

El primer estudio clínico se realizó a corto plazo (cinco días) en 24 sujetos con diabetes tipo 2, con dos aplicaciones subcutáneas diariamente, y se observó una considerable disminución de la glucemia, la insulinemia (relacionada con la menor glucemia) y el glucagón posprandiales, y del vaciamiento gástrico. También se corroboró en un experimento independiente la reducción aguda de la glucemia en ayuno, con un nadir tres a cuatro horas después.⁸

Se han publicado cuatro estudios clínicos en fase III, controlados con placebo, en pacientes diabéticos tipo 2 en tratamiento con sulfonilureas o metformina y control glucémico insuficiente; en total se incluyeron 1,555 individuos. El primer estudio duró 28 días,¹⁴ mientras que los otros duraron 30 semanas.¹⁵⁻¹⁷ Los hallazgos fueron uniformes: disminución estadística y clínicamente significativa de la hemoglobina glucosilada, en forma dependiente de la dosis (5 y 10 μ g subcutáneos dos veces al día), reducción de la glucemia en ayuno y de la glucemia posprandial y pérdida de 1.6 a 2.8 kg de peso en 30 semanas. La proporción de individuos que con una dosis de 10 μ g lograron una hemoglobina A1c \leq 7% al final del estudio varió de 34 a 46%. En todos los casos, los efectos secundarios más frecuentes fueron náuseas, vómitos, diarrea y cefalea. Sólo los que recibían sulfonilureas tuvieron hipoglucemia leve.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Una vez inyectada por vía subcutánea, las concentraciones sanguíneas de exenatida empiezan a elevarse desde los primeros minutos y alcanzan su punto máximo hora y media a cuatro horas después; con dosis mayores se logra detectar, incluso a las 12 horas. La administración preprandial de exenatida produce una disminución de la glucemia posprandial que alcanza su nadir tres a cuatro horas más tarde, incrementa la secreción temprana de insulina (30 a 45 minutos), aunque después la concentración plasmática es menor que con el placebo, pero elevada en relación con la glucemia (relación insulina-glucosa con exenatida casi del doble que con el placebo); la concentración de glucagón empieza a descender con la exenatida a la media hora y se mantiene baja cuando menos durante tres horas, la velocidad del vaciamiento gástrico (medido a través de la absorción de acetaminofén) se reduce a partir de los 30 minutos a menos de la mitad (se prolonga el vaciamiento más del doble con la dosis de 0.1 μ g/kg). La reducción de la glucemia posprandial se atribuye a tres efectos principales: insulínotropismo, disminución de concentraciones plasmáticas de glucagón y retardo del vaciamiento gástrico.¹⁸ Además, se ha observado durante la infusión intravenosa de exenatida que los individuos ingieren menos alimentos que los que reciben sólo solución salina.¹⁰

Cuando hay hipoglucemia, la tasa de secreción de insulina decrece rápidamente, mientras que la respuesta del glucagón, el cortisol, la epinefrina, la norepinefrina y la hormona de crecimiento está preservada, de manera que la recuperación de la hipoglucemia con la infusión intravenosa de exenatida es tan pronta como con el placebo.¹⁹

En líneas celulares de células progenitoras de islotes, la exendina y el GLP-1 estimula la diferenciación a células productoras de insulina; en las derivadas de un tumor pancreático inducen la diferenciación a células que expresan insulina, glucagón y polipéptido pancreático. En este caso, la exendina tiene una potencia 10 veces mayor que el GLP-1. En varios estudios se ha examinado la capacidad de la exendina, del GLP-1 o de otro análogo, para aumentar la masa de células β pancreáticas en modelos animales con diabetes por estreptozotocina o por pancreatectomía parcial o genética (ratones db/db), y los hallazgos han sido disminución de la apoptosis de células β , proliferación, neogénesis e incremento de la masa de estas células y del contenido pancreático de insulina.⁵

PRESENTACIÓN Y MODO DE USO

El producto se comercializa en Estados Unidos en frascos ampulla para su uso en "plumas", en dosis fijas subcutáneas de 5 y 10 μ g. Puede aplicarse en el abdomen, en los muslos o en los brazos.²⁰

Su indicación es en diabéticos tipo 2 en los que no se ha logrado el control adecuado de la glucemia con metformina o sulfonilureas, o ambos. Aún no han concluido las investigaciones sobre el uso de exenatida en combinación con tiazolidinedionas (glitazonas).

COMENTARIO

El tratamiento basado en la producción del efecto incretina con GLP-1, sus análogos o sus agonistas, como es el caso de la exenatida, resulta ideal desde varios puntos de vista: reduce la glucemia en ayuno y principalmente posprandial; es uno de los pocos secretagogos de insulina que no causa hipoglucemia, a diferencia de las sulfonilureas y de la misma

insulina exógena; no induce aumento de peso, por el contrario, contribuye a su disminución; reduce las concentraciones de glucagón y promueve el rescate de células β deteniendo, al menos teóricamente, la progresión de la diabetes –aunque este aspecto no se ha evaluado aún de forma adecuada en humanos, los resultados experimentales son notables–. Se ignora si a largo plazo pueda revertir el "agotamiento" pancreático típico y temprano de la diabetes mellitus tipo 2.

Lo mencionado lo convierte en el tratamiento ideal para complemententar a los hipoglucemiantes orales o como una alternativa previa a la adición o cambio al tratamiento con insulina. Existen, sin embargo, algunos inconvenientes que pueden dificultar el apego, como el hecho de que es inyectable y tiene una frecuencia alta de efectos gastrointestinales, principalmente náuseas, aunque leves. Aún es pronto para poder asignarle su lugar específico en la terapéutica.

REFERENCIAS

1. Stonehouse A, Wintle M, Henry, et al. Exenatide (exendin-4) reduced HbA1c and weight over 52 weeks in sulphonylurea-treated patients with type 2 diabetes: P52B. *Diabet Med* 2005;22(2):42.
2. Baker DE. Exenatide: improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Advances in Pharmacy* 2005;3(1)14-22.
3. Nauck MA, Zdravkovic M, Gumprecht J. Treatment with liraglutide + metformin results in significantly better glycaemic control and a greater reduction in weight than treatment with glimepiride + metformin in patients with type 2 diabetes: P68. *Diabet Med* 2005;22(Suppl 2):46.
4. Feinglos MN, Saad MF, Pi-Sunyer FX, et al. Effects of liraglutide (NN2211), a long-acting GLP-1 analogue, on glycaemic control and bodyweight in subjects with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005;22(8):1016-23.
5. Nielsen LL, Young AA, Parkes DG. Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes. *Regul Pept* 2004;117:77-88.
6. Young AA. Glucagon-like peptide-1, exendin and insulin sensitivity. In: Hansen B, Shafrir E, editors. *Insulin resistance and insulin resistance syndrome*. New York: Harwood Academic Press, 2002;pp:235-62.
7. 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;87:1282-90.
8. Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS, et al. Synthetic exendin-4 (AC2993) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(7):3082-9.

9. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glucæmic control, insulin sensitivity, and β -cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002;359:824-30.
10. Edwards CM, Stanley SA, Davis R, et al. Exendin-4 reduces fasting and postprandial glucose and decreases energy intake in healthy volunteers. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281:E155-61.
11. Xu G, Stoffers DA, Habener JF, Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulates both β -cell replication and neogenesis, resulting in increased β -cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes* 1999;48:2270-6.
12. Turrel C, Bailbé D, Meile M-J, Kergoat M, Portha B. Persistent improvement of type 2 diabetes in the Goto-Kakizaki rat model by expansion of the β -cell mass during the prediabetic period with glucagon-like peptide-1 or exendin-4. *Diabetes* 2002;51:1443-52.
13. Egan JM, Meneilly GS, Elahi D. Effects of 1-mo bolus subcutaneous administration of exendin 4 in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:E1072-9.
14. Fineman MS, Bicsak TA, Shen LZ, Taylor K, et al. Effect on glycemic control of exenatide (synthetic exendin-4) additive to existing metformin and/or sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2370-7.
15. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2628-35.
16. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28:1083-91.
17. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1092-100.
18. Kolterman OG, Kim DD, Shen L, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:173-81.
19. Degn KB, Brock B, Juhl CB, et al. Effect of intravenous infusion of exenatide (synthetic exendin-4) on glucose-dependent insulin secretion and counterregulation during hypoglycemia. *Diabetes* 2004;53:2397-403.
20. Calara F, Taylor K, Han J, et al. A randomized, open-label, crossover study examining the effect of injection site on bioavailability of exenatide (synthetic exendin-4). *Clin Ther* 2005;27:210-5.

NMS Medicina interna, 5ª ed.

752 pág. 1 tinta. 21 x 27.5 cm. Pasta suave. © McGraw Hill, 2005

ISBN 970-10-5705-8

**AUTOR: MYERS, Allen R. Dean and Professor of Medicine Temple University School of Medicine
Associate Vice President Temple University Health Science Center Philadelphia, Pennsylvania.**

NMS Medicina interna continúa ofreciendo en esta nueva edición información práctica, comprensible y directa para reforzar y estudiar los aspectos principales de la medicina interna, punto crucial para tener éxito en una de las residencias más competidas y diversas de la medicina.

Esta quinta edición ha sido completamente revisada y actualizada para presentar al lector toda la información que necesita para tener éxito durante los rotatorios de medicina y el paso 2 del USMLE.

Su fácil estructura, organizada por aparatos y sistemas, permite revisar los puntos esenciales del diagnóstico y el tratamiento de las principales patologías en formato de resumen, lo que ofrece ventajas de lectura rápida, tanto para el estudio como para el recordatorio durante la práctica.

Además, incluye un capítulo sobre dermatología que abarca los trastornos que probablemente se encuentren en los rotatorios de medicina, un CD-ROM al final del libro con más de 60 imágenes a color y todo el material de preguntas y respuestas, así como una amplia sección con casos de estudio que permite no sólo obtener las bases científicas de la medicina interna sino además encontrar su aplicación en la labor cotidiana de estos especialistas, que representan para la salud pública un importante elemento de atención, y para el especialista la entrada y conocimiento a la subespecialidad, indispensable en la complejidad médica de los tiempos actuales.