

ENSAYOS CLINICOS DE EXENATIDA Y SU ROL EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2

LAURA FERNANDEZ LANDO¹, CAROLINA M. CASELLINI²¹Endocrinología y Metabolismo, ²Medicina Interna, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Dr. Norberto Quirno (CEMIC), Buenos Aires

Resumen La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad metabólica crónica, frecuente y progresiva, responsable del 90% de los casos de diabetes a nivel mundial. Aproximadamente el 60% de los individuos que padecen este desorden no alcanzan niveles óptimos de hemoglobina glicosilada, a pesar de la disponibilidad de numerosas alternativas terapéuticas. Los dos objetivos más importantes a cumplir en el manejo actual de la diabetes tipo 2 son la capacidad de los agentes antidiabéticos de exhibir eficacia prolongada y la capacidad de preservar la función de las células beta pancreáticas. El efecto incretina se encuentra reducido en pacientes con diabetes tipo 2. Exenatida pertenece a un nuevo grupo de drogas antidiabéticas que mejoran el control de la glucemia en estos pacientes a través de mecanismos fisiológicos glucorregulatorios que mejoran el efecto incretina. Los ensayos clínicos fase III con exenatida demostraron una reducción media de aproximadamente el 1% en los valores de hemoglobina glicosilada. Los datos a largo plazo de estudios de extensión no controlados indican una mejoría sostenida en los niveles de hemoglobina glicosilada y una reducción progresiva del peso luego de 3 años de tratamiento con esta droga. La droga es generalmente bien tolerada y los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales, con una intensidad leve a moderada. El objetivo de esta revisión es analizar la evidencia publicada hasta la fecha sobre la eficacia y tolerabilidad del tratamiento con exenatida y su rol en el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Palabras clave: exenatida, diabetes tipo 2, efecto incretina, tratamiento

Abstract *Exenatide trials for the treatment of type 2 diabetes.* Type 2 diabetes mellitus is a common, chronic and progressive metabolic disorder, which accounts for 90% of diabetes cases worldwide. Approximately 60% of individuals with the disease do not achieve target glycosylated hemoglobin levels, despite the availability of many antidiabetic agents. The two most important needs in the present management of diabetes are the ability of antidiabetic agents to exhibit prolonged efficacy in reducing hyperglycemia and to preserve beta-cell function. The incretin effect appears to be reduced in patients with type 2 diabetes. Exenatide is the first in a novel class of antidiabetic drugs that improves glycemic control in patients with type 2 diabetes through several physiological glucoregulatory mechanisms which improve the incretin effect. Overall, mean glycosylated hemoglobin (HbA1c) reductions achieved in the exenatide phase III clinical trials were in the order of 1%. Long-term data from the uncontrolled open-label extension studies indicate that adjunctive exenatide therapy leads to sustained improvements in HbA1c and progressive weight loss for at least 3 years. The drug is generally well tolerated. The most common adverse events were gastrointestinal in nature and mild to moderate in severity. The objective of this review is to discuss the available published evidence on exenatide therapeutic efficacy and tolerability, and the role of this new drug in the treatment of type 2 diabetes.

Key words: exenatide, type 2 diabetes, incretin effect, treatment

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es una enfermedad metabólica frecuente, crónica y progresiva, responsable del 90% de los casos de diabetes a nivel mundial¹. En el año 2000 se estimó que la diabetes tipo 2 afecta mundialmente 171 millones de personas; y se espera que esta cifra se duplique para el año 2030². La morbilidad y

mortalidad de la diabetes están principalmente determinadas por sus complicaciones microvasculares (nefropatía, retinopatía y neuropatía) y macrovasculares (enfermedad cardiovascular y enfermedad vascular periférica). El óptimo control glucémico reduce significativamente el riesgo de desarrollar complicaciones^{3,4}. Así y todo, a pesar de la disponibilidad de numerosos agentes antidiabéticos, aproximadamente el 60% de los individuos que padecen diabetes no alcanzan niveles óptimos de hemoglobina glicosilada (HbA1c)⁵. Además, el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) demostró que al momento del diagnóstico ya existiría una

Recibido: 2-X-2008

Aceptado: 16-II-2009

Dirección postal: Dra. Laura Fernández Landó, Av. Tronador 4890, C1430 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4546-4171 e-mail: fernandez_landola@lilly.com

reducción de alrededor del 50% en la función de las células beta pancreáticas. A pesar del tratamiento con dieta, ejercicio, metformina, y/o sulfonilureas, el control glucémico y la función de las células beta pancreáticas continúan empeorando a largo plazo¹.

Los objetivos más importantes a cumplir en el manejo actual de la DMT2 con agentes antidiabéticos son: reducir la hiperglucemia, preservar la función de las células beta pancreáticas y actuar como drogas modificadoras de la enfermedad (tratando las causas de la enfermedad y no solo los síntomas). Además, existen dificultades al tratar de balancear la reducción de la hiperglucemia con el riesgo de hipoglucemia⁶. Evidentemente se necesitan nuevas alternativas terapéuticas para mejorar a largo plazo el control glucémico y reducir así las complicaciones micro y macrovasculares. La insulino-resistencia a nivel hepático y en tejidos periféricos, junto con la disfunción de células beta son los principales factores determinantes del desarrollo de hiperglucemia en la DMT2⁷. No obstante, existen factores adicionales que contribuyen a las excursiones hiperglucémicas, incluyendo la producción excesiva de glucagón como consecuencia de disfunción de células alfa, la alteración del vaciado gástrico, y la producción inadecuada de hormonas incretinas, especialmente el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1)⁸. El "efecto incretina" (ver abajo) estaría reducido en pacientes con DMT2⁹.

Exenatida es la primera de una nueva clase de drogas, los miméticos de las incretinas, para el tratamiento de pacientes con DMT2. Exenatida es la forma sintética de una proteína (exendin-4) que se encuentra en la saliva del Monstruo de Gila (*Heloderma suspectum*), un reptil originario de México y el sudoeste de EE.UU.¹⁰. Fue

aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) el 28 de abril de 2005, como una alternativa terapéutica para optimizar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ya tratados con metformina y/o sulfonilureas. Su uso en combinación con tiazolidinedionas con o sin metformina también ha sido aprobado. En la Argentina está disponible desde junio de 2006, y recientemente ha sido incorporada en varios países de América Latina.

El objetivo de esta revisión es evaluar la evidencia científica publicada sobre la eficacia terapéutica y tolerabilidad de exenatida, y el rol de esta nueva droga en el tratamiento de la DMT2, una enfermedad en donde el riesgo de hipoglucemia y el aumento de peso constituyen una barrera importante para el óptimo control glucémico. Para ello realizamos una búsqueda en *PubMed* (1960 a agosto 2008), seleccionando artículos de habla inglesa sobre exenatida, exenatida una vez por semana y miméticos de las incretinas (ensayos clínicos aleatorizados y controlados, estudios abiertos no controlados, revisiones y meta-análisis) en pacientes adultos con DMT2, publicados en revistas científicas con comités de evaluación.

Diabetes, "el efecto incretina" y miméticos de las incretinas

El "efecto incretina" fue descrito por primera vez en la década del 60 y se refiere a la amplificación de la respuesta insulínica a la glucosa cuando se administra por vía oral, contrariamente a lo que ocurre cuando se administra por vía endovenosa (Fig. 1)^{9, 11, 12}. Las hormonas incretinas son secretadas en el tracto gastrointestinal

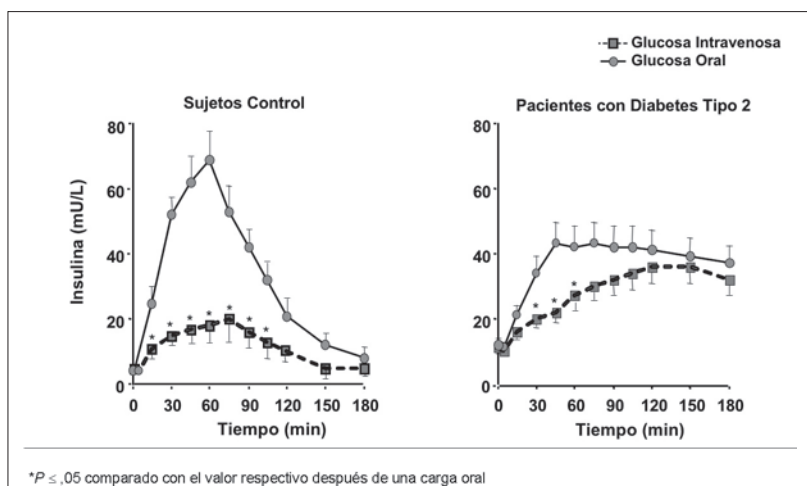


Fig. 1.- Efecto incretina en sujetos sanos y en pacientes diabéticos tipo 2. Panel izquierdo: Secreción de insulina frente a la administración de glucosa oral versus endovenosa en sujetos sanos. Panel derecho: Diferencia en la secreción de insulina frente a la admisión de glucosa oral versus endovenosa en pacientes diabéticos tipo 2. El efecto incretina estaría disminuido en diabéticos tipo 2. * p = 0.05 comparado con el valor respectivo después de una carga oral. Reproducido de Nauck M, et al. (Ref. 9) con permiso de los autores.

durante la ingesta¹³. Dos hormonas incretinas, el péptido insulínico dependiente de la glucosa (IGT) y el GLP-1 han sido identificadas. El GLP-1 parecería ser el mayor responsable del efecto incretina sobre la función de las células beta pancreáticas, y se ha transformado en un potencial objetivo terapéutico. La secreción de GLP-1 está disminuida en pacientes con DMT2 (Fig. 1) y el aumento de GLP-1 disminuye la glucemia, lo cual sugiere que esta hormona es un factor contribuyente en la patogénesis de esta enfermedad^{9, 14}.

Las acciones glucorreguladoras del GLP-1 incluyen: amplificación de la secreción de insulina dependiente de la glucosa¹⁵; activación de la biosíntesis de insulina y de la transcripción genética para reponer los suplementos celulares de insulina para subsecuentes liberaciones¹⁶; inhibición de la secreción inapropiada de glucagón¹⁷; enlentecimiento del vaciamiento gástrico, reduciendo así los incrementos en las excursiones de glucemias postprandiales¹⁸; inhibición de la ingesta en humanos^{19, 20}; preservación de la función de las células beta como resultado de proliferación y neogénesis, e inhibición de la apoptosis de las mismas en estudios animales²¹⁻²³. El principal factor limitante para el uso de GLP-1 nativo es su vida media corta de aproximadamente 2 minutos luego de la administración exógena, debido a su degradación en la circulación por la proteasa dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4)²⁴.

Actualmente existen dos mecanismos para aumentar las acciones del GLP-1 endógeno *in vivo*, los miméticos de las incretinas (análogos del GLP-1 y exenatida), y los inhibidores de la DPP-4, que aumentan los niveles del GLP-1 endógeno al inhibir la enzima responsable de su degradación.

Exenatida es la forma sintética del exendin-4, un péptido de 39 aminoácidos con propiedades similares a las de la incretina humana GLP-1^{10, 25}. Comparte el 53% de la secuencia de aminoácidos con el GLP-1 humano²⁶⁻²⁸. Exenatida es resistente a la degradación proteolítica *in vivo* por DPP-4, y por lo tanto tiene una mayor duración de acción²⁶.

Farmacocinética, farmacodinámica e interacciones medicamentosas

Exenatida alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 2 horas, tiene una vida media de 2.4 horas y exhibe actividad farmacológica durante aproximadamente 6 a 8 horas²⁶. Su eliminación se realiza casi exclusivamente por vía renal, principalmente por filtración glomerular, seguida por inactivación proteolítica en los túbulos renales^{25, 27}. Exenatida puede ser utilizado en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, pero no se recomienda su uso en pacientes con enfermedad renal terminal

en hemodiálisis (*clearance* de creatinina [CLCr] < 30 ml/minuto) debido a la pobre tolerabilidad y la vida media prolongada (5.95 horas; IC 95%, 4.27-7.58)²⁹.

A través de estudios realizados en modelos *in vitro*²⁸ se comprobó que la actividad insulínica de exenatida es mediada por la unión y estimulación del receptor de células beta pancreáticas. Los múltiples mecanismos de acción han sido bien caracterizados, tanto en estudios humanos como en animales. Luego de la administración subcutánea, exenatida estimula la secreción de insulina dependiente de los niveles de glucosa en sangre²⁸. En los pacientes con diabetes tipo 2, exenatida aumenta significativamente y en forma dependiente de la dosis los niveles de insulina plasmática durante las 3 primeras horas postdosis, cuando los niveles de glucosa en ayunas se encuentran elevados³⁰. Sin embargo, cuando la glucemia alcanza niveles normales (luego de 3 horas), los niveles plasmáticos de insulina gradualmente retornan a valores basales^{28, 30, 31}. Asimismo, exenatida inhibe la secreción inapropiada de glucagón en forma dependiente de la glucosa tanto en personas sanas como en pacientes con DMT2^{30, 32}. No obstante los niveles de glucagón aumentan ante la presencia de hipoglucemia^{28, 30-32}. También exenatida enlentece el vaciamiento gástrico en forma dependiente de la dosis en sujetos sanos y en pacientes con DMT2^{25, 33}. Este es un factor determinante en el control de la glucemia postprandial, ya que el enlentecimiento del vaciamiento gástrico para sólidos y líquidos se asocia a una significativa reducción en las excursiones de la glucemia postprandial³⁴. Además, modelos *in vivo* han demostrado que exenatida limita la ingesta alimentaria y en ensayos clínicos reduce el peso corporal, imitando el efecto de la infusión de GLP-1 en estudios clínicos en humanos^{30, 32-35}.

Adicionalmente, exenatida promueve la neogénesis y proliferación de células beta a partir de precursores celulares *in vivo* e *in vitro*³⁶ y mejora la función de células beta en humanos³⁷. Existe evidencia informada del aumento en la respuesta de células beta con exenatida. Comparado con placebo, exenatida aumenta significativamente tanto la primera como la segunda fase de secreción de insulina en pacientes con DMT2, indicando una mejoría en la respuesta de células beta pancreáticas³⁸. Lupi y col. estudiaron los efectos del exendin-4 en islotes pancreáticos humanos de pacientes con DMT2. Expusieron islotes pancreáticos de pacientes no diabéticos (n = 11) y pacientes con DMT2 (n = 7) al exendin-4 por 48 horas y encontraron que este compuesto tiene varios efectos beneficiosos sobre la secreción de insulina y la expresión de genes involucrados en la función y diferenciación de las células beta³⁹.

Los efectos de la exenatida en el vaciamiento gástrico pueden retrasar la absorción e inicio de acción de medicamentos administrados concomitantemente por vía oral²⁷. Durante los ensayos clínicos de fase III, con la

mayoría de los pacientes en tratamientos concomitantes con drogas de uso común (ej. aspirina, antihipertensivos, o hipolipemiantes), no se detectaron interacciones medicamentosas con exenatida⁴⁰. En general no es necesario el ajuste de dosis con tratamientos concomitantes, pero se aconseja un monitoreo clínico cercano para drogas con un bajo índice terapéutico (ej. digoxina y warfarina)^{27, 41}. Exenatida no parecería alterar las propiedades farmacocinéticas de metformina o sulfonilureas⁴². No obstante, la administración de exenatida en combinación con sulfonilureas se ha asociado a un aumento en la incidencia de hipoglucemia moderada a grave comparado con sulfonilureas solamente⁴².

Eficacia clínica

Ensayos clínicos fase III

El efecto de la exenatida subcutánea en el control glucémico y en el peso corporal de pacientes con DMT2 ha sido evaluado en numerosos estudios clínicos. La eficacia de 5 o 10 µg de exenatida subcutánea 2 veces al día en pacientes no controlados con metformina y/o sulfonilureas fue evaluada en tres grandes ensayos clínicos fase III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de 30 semanas de duración, en aproximadamente 1 500 pacientes (datos combinados de los 3 estudios). Estos se conocen como los estudios "AMIGO (AC2993 *Diabetes Management for Improving Glucose Outcomes*)⁴³⁻⁴⁵. Otro estudio de fase III de 16 semanas de duración comparó la eficacia de exenatida versus placebo en pacientes no controlados con tiazolidinedionas (TZD) con o sin metformina⁴⁶. Más recientemente se evaluó la eficacia de exenatida como monoterapia en un estudio fase III, controlado con placebo, de 24 semanas de duración, en una población de pacientes vírgenes de tratamiento⁴⁷. Adicionalmente se realizaron dos estudios abiertos, con comparadores activos (insulina glargina⁴⁸ e insulina aspártica bifásica⁴⁹) controlados, multicéntricos, fase III (aproximadamente 1 000 pacientes) de 26 y 52 semanas de duración respectivamente. Además, se llevó a cabo un estudio abierto, cruzado (dos períodos de 16 semanas) para comparar la eficacia de exenatida 10 µg 2 veces al día e insulina glargina en pacientes tratados con un solo agente oral antidiabético (metformina ≥ 1 500 mg por día o dosis óptima efectiva de sulfonilurea por 3 meses)⁵⁰. También existen datos publicados sobre la eficacia de al menos 3 años de tratamiento con exenatida 10 µg 2 veces al día, en una extensión abierta de los estudios AMIGO (217 pacientes)^{37, 51}.

Estos estudios fase III incluyeron pacientes adultos, en edad media de la vida (rango de media 52-60 años), con sobrepeso (rango de media de índice de masa corporal [IMC] 30.2-34.0 kg/m²), DMT2 de larga data (rango

de media de duración de 5-10.0 años, excepto para el estudio de monoterapia en donde la media de duración fue de 2 años) y con enfermedad no controlada (rango de media de HbA1c de 7.8-9%) con medicación habitual. En todos los estudios los pacientes recibieron exenatida subcutánea cada 12 horas, placebo subcutáneo o comparador activo (insulina). Todos los pacientes continuaron con su medicación habitual, pero no recibieron instrucciones adicionales sobre dieta o ejercicio⁴³⁻⁵⁰.

En los estudios AMIGO⁴³⁻⁴⁵, y en el estudio de monoterapia⁴⁷ los pacientes fueron aleatorizados a recibir placebo, exenatida 5 µg o exenatida 10 µg cada 12 horas. En los estudios controlados con insulina⁴⁸⁻⁵⁰, el estudio con TZD⁴⁶ y en la extensión abierta de los estudios AMIGO^{37, 51-53}, la dosis de exenatida fue 5µ, 2 veces al día durante 4 semanas seguido por 10 µg, 2 veces al día. Las dosis de insulina glargina y aspártica bifásica fueron modificadas para alcanzar niveles óptimos de glucemia en ayunas y/o postprandial. La medida de eficacia primaria en todos los estudios fue el cambio de HbA1c basal, como medida del control glucémico. Las medidas de eficacia secundarias incluyeron la proporción de pacientes que alcanzaron niveles de HbA1c = 7%⁴³⁻⁵⁰, cambio de los niveles de glucemia en ayunas basal⁴³⁻⁵⁰ y de los niveles de glucemia postprandial⁴³⁻⁵⁰, cambio de los niveles de insulina plasmática en ayunas y de los niveles de proinsulina^{43, 44}, y cambios en el peso corporal⁴³⁻⁵⁰.

Estudios de registro (estudios AMIGOS) y estudios de extensión abiertos

Se detectaron cambios significativos en la HbA1c media basal luego de 30 semanas de tratamiento con exenatida en los estudios controlados con placebo (Fig. 2)⁴³⁻⁴⁵. Los niveles de glucosa plasmática en ayunas en el grupo de 10 µg disminuyeron 10.8 mg/dl (-0.6 mmol/L)⁴³⁻⁴⁵. Un subgrupo de pacientes fue sometido a una prueba de tolerancia alimentaria estandarizada (n = 25 [sulfonilureas], n = 36 [metformina] y n = 77 [metformina + sulfonilureas] de los tres estudios combinados). Los pacientes que recibieron 5 o 10 µg de exenatida cada 12 horas tuvieron reducciones significativamente mayores en los niveles de glucosa plasmática postprandial al compararlos con los que recibieron placebo⁴³⁻⁴⁵. La población con intención de tratar (ITT) elegible a 3 años consistió en 527 pacientes. Doscientos diecisiete pacientes completaron 3 años de tratamiento con exenatida en los estudios de extensión abiertos (Fig. 3)^{37, 51} observándose un control sostenido de la HbA1c. Se retiraron 310 pacientes por las siguientes causas: 58 por eventos adversos, 18 por pérdida del control glucémico, 217 por decisión del paciente y/o investigador, 17 por violación del protocolo³⁷.

El tratamiento con exenatida se asoció también con una pérdida de peso progresiva y dependiente de la dosis durante 30 semanas en todos los estudios controlados con placebo. Los pacientes que recibieron 10 µg

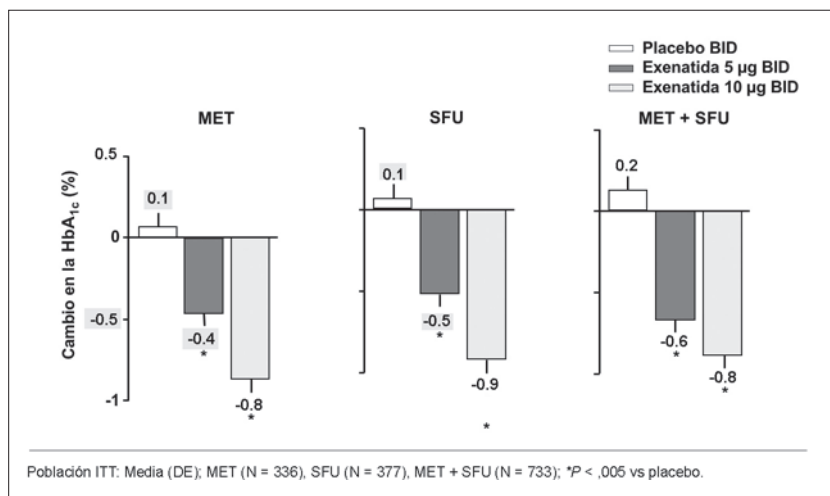


Fig. 2.– Cambio medio en HbA_{1c} con respecto al valor basal en los estudios AMIGO⁴³⁻⁴⁵. Población con intención de tratar (ITT); Media (DE); Metformina (MET) (N = 336); Sulfonilureas (SFU) (N = 377); MET + SFU (N = 733)

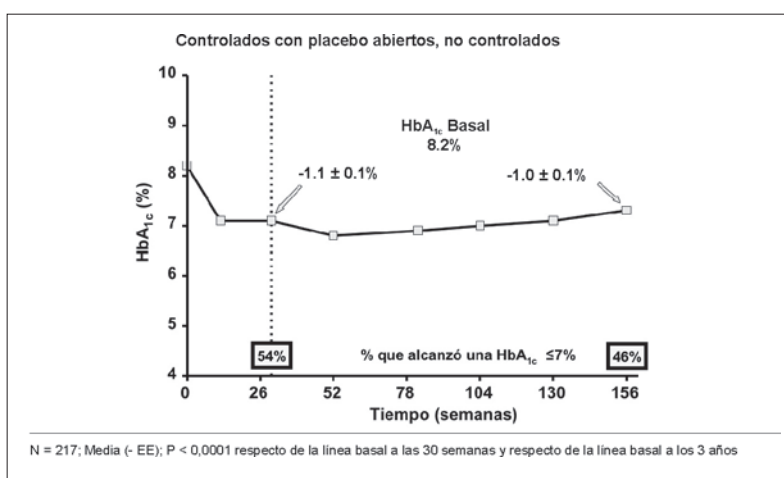


Fig. 3.– Cambios en HbA_{1c} luego de 3 años de tratamiento con exenatida asociado a sulfonilurea, metformina, o combinación de ambas drogas en pacientes con diabetes tipo 2³⁷. N=217; Media (EE); p < 0.0001 respecto de la línea basal a las 30 semanas y respecto de la línea basal a los 3 años. Reproducidos de Klonoff et al (Ref. 37) con permiso de los autores.

perdieron más peso (media de 1.6^{43, 45} a 2.8 kg⁴⁴ que los que recibieron placebo (media de 0.3 a 0.9 kg), con una diferencia estadísticamente significativa. Los datos a largo plazo de los estudios de extensión abiertos mostraron una pérdida de peso progresiva y estadísticamente significativa. Este efecto se perpetuó hasta por lo menos tres años de tratamiento, con una pérdida de peso media de 5.3 Kg en la población de pacientes que completó el estudio (Fig. 4)³⁷. Los cambios en el peso corporal fueron analizados por cuartiles luego de 82 semanas de tratamiento. Los pacientes en el primer cuartile perdieron un promedio 11.4% del peso basal, con reducciones menores en el segundo y tercer cuartiles, y un aumento

medio de peso de 1.8% del peso basal en el cuarto cuartile (Fig. 5)⁵². Se observó también una mejoría de varios factores de riesgo cardiovascular y de biomarcadores hepáticos luego de 3 o más años de tratamiento con exenatida³⁷. Los pacientes con alanina aminotransferasa (ALAT) sérica elevada al inicio del estudio (n = 116) presentaron una reducción de la misma (-10.4 ± 1.5 IU/l; p < 0.0001) y el 41% alcanzó niveles normales³⁷. El modelo homeostático (HOMA B), la presión arterial y la aspartato aminotransferasa (ASAT) también mejoraron luego de tres años de tratamiento con exenatida³⁷. Un subgrupo de pacientes que alcanzó 3.5 años de tratamiento tenía lípidos séricos disponibles para su análisis (n = 151)³⁷.

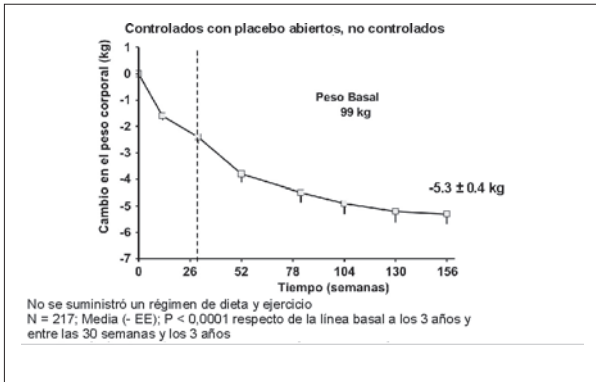


Fig. 4.– Cambios en el peso corporal luego de 3 años de tratamiento con exenatida asociado a sulfonilurea, metformina, o combinación de ambas drogas en pacientes con diabetes tipo 2 (n = 217)³⁷. No se suministró un régimen de dieta y ejercicio. N = 217; Media (EE); p < 0.0001 respecto de la línea basal a las 30 semanas y respecto de la línea basal a los 3 años. Reproducido de Klonoff et al (Ref. 37) con permiso de los autores.

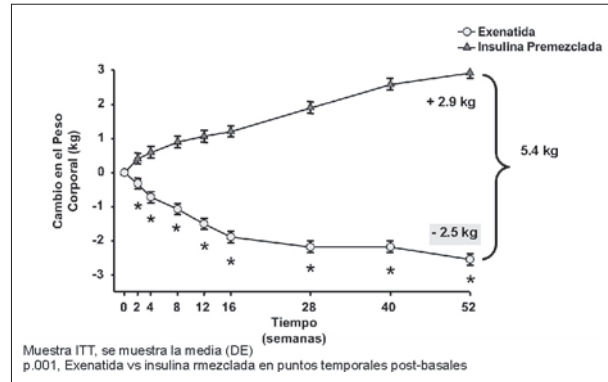


Fig. 6.– Cambios en peso corporal en estudio comparativo exenatida/insulina aspártica bifásica⁴⁹. Muestra ITT; Media (DE); p < 0.001, exenatida versus insulina aspártica bifásica en puntos temporales posbasales. Reproducido de Klonoff et al (Ref. 49) con permiso de los autores.

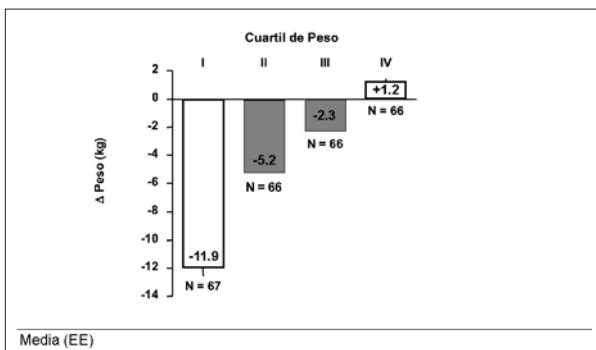


Fig. 5.– Cambios en el peso corporal luego de 82 semanas de tratamiento (n = 314) dividido por cuartiles⁵². Media (EE). rerpdocuido de blonde et al (Ref 52) con permiso de los autores

Los triglicéridos disminuyeron un 12% (p = 0.0003), el colesterol total disminuyó un 5% (p = 0.0007), el LDL-C disminuyó un 6% (p < 0.0001), y el HDL-C aumentó 24% (p < 0.0001)³⁷.

Exenatida comparada con insulina

En los estudios comparativos con insulina (dos estudios paralelos^{48, 49} y uno cruzado⁵⁰), exenatida fue similar tanto a insulina glargina como a insulina aspártica bifásica en el cambio de los niveles basales de HbA1c (medida de eficacia primaria)⁴⁸⁻⁵⁰. Exenatida fue equivalente a insulina glargina en la proporción de pacientes que alcanzaron una HbA1c ≤ 7%^{48, 50}, pero la insulina glargina fue más efectiva en disminuir los niveles de glucemia en ayunas (-51.5 mg/dl vs. -25.7 mg/dl; p < 0.001⁴⁸; y -73.8 mg/dl vs. -52.2 mg/dl; p < 0.001⁵⁰). Tanto exenatida como la insulina aspártica bifásica tuvieron efectos similares

sobre los niveles de glucemia en ayunas⁴⁹. No obstante, una mayor proporción de pacientes tratados con exenatida alcanzaron una HbA1c ≤ 7% (32% vs 24%; p = 0.038)⁴⁹. En los tres estudios⁴⁸⁻⁵⁰, los pacientes tratados con exenatida presentaron un mejor control de la glucemia postprandial, comparado con insulina, determinado por los perfiles de automonitoreo glucémico. En todos los estudios, los pacientes que recibieron exenatida 10 µg cada 12 horas presentaron menores niveles de glucemia luego del desayuno y la cena, comparado con los que recibieron insulina glargina o insulina aspártica bifásica⁴⁸⁻⁵⁰ (p < 0.001 para todas las comparaciones). En los dos estudios paralelos^{48, 49}, el grupo de pacientes con exenatida presentó una pérdida de peso continua y progresiva, contrario al grupo de pacientes que recibió insulina glargina o aspártica bifásica, quienes aumentaron de peso progresivamente. El cambio promedio en el peso corporal favoreció a exenatida desde la segunda semana de tratamiento y hasta el final de ambos estudios, con una diferencia estadísticamente significativa (diferencia inter grupo de 5.4 kg para insulina aspártica bifásica: exenatida -2.5 kg vs. insulina aspártica bifásica +2.9 kg; p < 0.001; (Fig. 6)⁴⁹ y 4.1 kg para insulina glargina [exenatida -2.3 kg vs. insulina glargina +1.8 kg; p < 0.0001]⁴⁸). Resultados similares se observaron en el estudio cruzado (diferencia inter grupo de -2.2 kg [exenatida -1.6 kg vs. insulina glargina + 0.6 kg; p<0.001])⁵⁰.

Otros estudios fase III y meta-análisis

Otros dos estudios aleatorizados y controlados han sido publicados recientemente. Zinman y cols.⁴⁶ evaluaron el efecto de exenatida en pacientes con DMT2 no controlados con TZD, con o sin metformina. Los pacientes (n = 233) fueron aleatorizados a recibir exenatida 10 mcg dos

veces al día o placebo durante 16 semanas. El tratamiento con exenatida disminuyó en forma estadísticamente significativa los niveles de HbA1c (diferencia media inter grupo, -0.98% [IC 95%, -1.21% a -0.74%]), de glucemia en ayunas (diferencia media inter grupo, -30.4 mg/dl [IC 95% -40.0 a -21.1]), y el peso corporal (diferencia media inter grupo, -1.51 kg [IC 95%, -2.15 a -0.88 kg])⁴⁶. Sesenta y dos por ciento de los pacientes tratados con exenatida y 16% de los pacientes tratados con placebo alcanzaron una HbA1c de 7% o menor luego de 16 semanas ($p < 0.001$)⁴⁶.

La exenatida también ha sido evaluada como monoterapia. Moretto y col.⁴⁷ realizaron un estudio aleatorizado durante 24 semanas, controlado con placebo, para evaluar la eficacia de exenatida como monoterapia en pacientes con DM2 vírgenes de tratamiento y con subóptimo control de la glucemia con dieta y ejercicio. Los pacientes (con intención de tratar [ITT] = 232) fueron aleatorizados para recibir placebo, 5 µg o 10 µg de exenatida. El cambio en la HbA1c basal (%) fue -0.2 ± 0.1 (placebo), -0.7 ± 0.1 (5 µg; $p = 0.003$), y -0.9 ± 0.1 (10 µg; $p < 0.001$). También se observó una disminución de la glucemia en ayunas (mg/dl) (-5.2 ± 4.0 [placebo], -17.5 ± 4.0 [5 µg; $p = 0.029$] y -18.7 ± 4.0 [10 µg; $p = 0.016$]), y del peso corporal (en kg: -1.4 ± 0.3 [placebo], -2.8 ± 0.3 [5 µg; $p = 0.004$], y -3.1 ± 0.3 [10 µg; $p < 0.001$])⁴⁷.

Amori y col. publicaron recientemente un meta-análisis evaluando los datos de los estudios controlados descriptivos previamente⁵⁴. Datos combinados de los estudios que comparan a la exenatida con placebo muestran una diferencia estadísticamente significativa en la reducción de la HbA1c basal en favor de exenatida (diferencia media ponderada, -1.01 [IC 95%, -1.18 a -0.84]). No se detectaron diferencias en los niveles de HbA1c en los estudios comparativos entre exenatida e insulina glargina o aspártica bifásica (diferencia media ponderada, -0.06 [IC 95%, -0.22 a 0.10]). Un mayor porcentaje de los pacientes que recibían exenatida alcanzó una HbA1c menor al 7% comparado con los que recibían placebo (45% vs 10%, respectivamente; riesgo relativo, 4.2 [IC 95%, 3.2 a 5.5]), pero no se detectaron diferencias entre exenatida e insulina (39% vs. 35%, respectivamente; riesgo relativo, 1.1 [IC 95%, 0.8 a 1.5]). Los niveles de glucemia en ayunas fueron menores en los pacientes tratados con exenatida comparado con placebo (diferencia media ponderada, -27 mg/dl [IC 95%, -33 a -21 mg/dl]). En los estudios abiertos que compararon exenatida vs insulina glargina o aspártica bifásica, la glucemia postprandial fue menor con exenatida, pero no hubo diferencias en los valores de glucemia en ayunas (diferencia media ponderada, 13 mg/dl [IC 95%, -16 a 41 mg/dl])⁵⁴. En los estudios que informaron datos sobre peso corporal^{43-48, 54, 55}, los pacientes en tratamiento con exenatida tuvieron una pérdida de peso mayor vs. el grupo

comparador con una diferencia estadísticamente significativa (diferencia media ponderada, -2.37 kg [IC 95%, -3.95 a -0.78])⁵⁴. La diferencia fue más pronunciada cuando se comparó exenatida con insulina (diferencia media ponderada, -4.76 [IC 95%, -6.03 a -3.49])⁵⁴.

Finalmente, un estudio abierto, multicéntrico, aleatorizado fue realizado en Brasil y México⁵⁶, para evaluar la hipótesis que el control glucémico alcanzado con exenatida administrada antes de almuerzo y cena (brazo AC) no es inferior al alcanzado con la administración de exenatida antes de desayuno y cena (brazo DC) en pacientes con diabetes tipo 2 que consumen $< 15\%$ del ingreso calórico total en el desayuno. Los pacientes se encontraban en tratamiento con metformina, sulfonilureas, y/o tiazolidinedionas. En México, exenatida cada 12 horas se asoció a un control glucémico superior cuando se administró antes de DC. En cambio, en Brasil la eficacia del tratamiento con exenatida fue similar en ambos brazos de tratamiento⁵⁶.

Exenatida una vez por semana (QW)

Kim y col.⁵⁵ evaluaron el efecto de la exenatida semanal sobre el control glucémico y el peso corporal en 45 pacientes con diabetes tipo 2 no controlada con metformina y/o dieta y ejercicio. Los pacientes recibieron placebo o una de dos diferentes dosis de exenatida semanal (0.8 o 2 mg) y el estudio duró 15 semanas. La exenatida semanal redujo la HbA1c basal (media \pm ES = $-1.4 \pm 0.3\%$ [0.8 mg] y $-1.7 \pm 0.3\%$ [2.0 mg], vs. $+0.4 \pm 0.3\%$ [placebo]; $p < 0.05$ para diferencias inter grupo). Treinta y seis y 86% de los pacientes que recibían 0.8 y 2.0 mg de exenatida semanal respectivamente, alcanzaron una HbA1c $\leq 7\%$ comparado con 0% de los pacientes que recibían placebo. La glucemia en ayunas descendió -43.2 ± 16.2 mg/dl (0.8 mg) y -39.6 ± 9.0 mg/dl (2.0 mg) comparado con $+18.0 \pm 12.6$ mg/dl en el grupo placebo ($p < 0.05$ para diferencias inter grupo). Exenatida semanal también disminuyó la hiperglucemia postprandial auto-monitoreada. Los pacientes tratados con 2.0 mg de exenatida semanal perdieron peso (-3.8 ± 1.4 kg), mientras que en los grupos de pacientes tratados con 0.8 mg o con placebo el peso se mantuvo estable ($p < 0.05$ para diferencias inter grupo)⁵⁵. Estudios a gran escala y a largo plazo con exenatida semanal se encuentran en desarrollo.

Seguridad y tolerabilidad

En los ensayos clínicos fase III iniciales que incluyeron aproximadamente 2800 pacientes y que duraron entre 16 y 52 semanas, la exenatida fue bien tolerada en general y no se asoció a un aumento en la incidencia de eventos adversos renales, hepáticos o cardiovasculares⁴³⁻

46, 48-50. Estos fueron predominantemente gastrointestinales con excepción de hipoglucemia^{43-46, 48-50}.

El evento adverso más comúnmente informado fue náusea, ocurriendo en forma dosis-dependiente, y con una frecuencia del 39.7% al 57.1% en estudios fase III^{43-46, 48-50}. Entre el 1.8 y el 9% de los pacientes tratados con exenatida abandonaron el tratamiento debido a eventos adversos gastrointestinales. En general se detectó una mayor incidencia de náusea al inicio del tratamiento, mejorando posteriormente^{43-46, 48-50}. La incidencia global de hipoglucemia en los tres estudios AMIGO fue mayor y dependiente de la dosis con exenatida, comparado con placebo⁴². No obstante, ocurrió raramente en pacientes tratados con metformina, aunque fue significativamente mayor en pacientes que recibían sulfonilureas (con o sin metformina)⁴². Virtualmente todos los eventos hipoglucémicos en los pacientes tratados con exenatida fueron leves a moderados, excepto por un caso de hipoglucemia severa en un paciente que recibía 5 mcg de exenatida junto con metformina y sulfonilureas^{42, 45}. Un solo paciente fue retirado del estudio debido a hipoglucemia en estos ensayos⁴². La frecuencia de hipoglucemia en los estudios paralelos comparativos con insulina fue baja y similar en todos los grupos (4.7 a 7.3 eventos por paciente por año)^{48, 49}. Los pacientes tratados con exenatida tuvieron menor incidencia de hipoglucemia nocturna, pero mayor incidencia de hipoglucemia diurna^{48, 49}. En el estudio cruzado, cuando exenatida se combinó con metformina, la incidencia de hipoglucemia fue menor que en el grupo insulina glargina más metformina (2.6% vs 17.4% respectivamente; $p = 0.01$)⁵⁰. Se detectaron anticuerpos anti-exenatida en el 41 a 49% de los pacientes tratados luego de 30 semanas en los estudios AMIGO. Estos no tuvieron un efecto predictivo sobre el control glucémico o en la presencia de efectos adversos⁴³⁻⁴⁵.

El perfil de tolerabilidad en los 217 pacientes que completaron la extensión abierta a largo plazo de los estudios AMIGO fue consistente con el observado en la fase ciega³⁷. La náusea leve a moderada fue el evento adverso más frecuente (59%), con 5% de abandonos debido a ello luego de 3 años (24 de 527 pacientes, ITT)³⁷. El segundo evento adverso más frecuente fue hipoglucemia (40%)³⁷. En general fue leve a moderada con un solo episodio grave y <1% de abandonos (2 de 527 pacientes, ITT)³⁷.

Amori y col. analizaron datos combinados sobre los eventos adversos de los ensayos clínicos fase III descritos⁵⁴. La hipoglucemia severa ocurrió raramente en pacientes tratados con exenatida y solamente en aquellos que recibían concomitantemente sulfonilureas (5 de 2781 pacientes tratados)⁵⁴. La hipoglucemia leve a moderada ocurrió más frecuentemente con exenatida vs placebo (16% vs 7%, respectivamente; riesgo relativo, 2.3 [IC 95%, 1.1 a 4.9]), especialmente cuando se administró junto a sulfonilureas⁵⁴. En general, el riesgo de

hipoglucemia fue similar entre exenatida e insulinas⁵⁴. El evento adverso más frecuentemente reportado fue náusea leve a moderada y vómitos con exenatida vs placebo o comparador (riesgo relativo, 3.17 [IC 95%, 2.16 a 4.64] para náusea y 3.52 [IC 95%, 2.64 a 4.70] para vómitos). Estos eventos ocurrieron aproximadamente en el 57% (náusea) y el 17% (vómitos) de los pacientes. La diarrea también fue más frecuente durante el tratamiento con exenatida vs comparador. Aproximadamente 4% de los participantes abandonaron el tratamiento debido a eventos adversos gastrointestinales⁵⁴. Se detectó además una elevada incidencia de anticuerpos anti-exenatida (41 a 49% en los estudios AMIGO⁴³⁻⁴⁵ y hasta un 67% con exenatida semanal⁵⁵).

Como ha sido descrito en el prospecto actualizado de exenatida en EE.UU.²⁷, se han informado casos postcomercialización de pancreatitis aguda en pacientes tratados con esta medicación. Basándonos en el reporte espontáneo, la incidencia de pancreatitis hasta julio de 2008 era 0.34 eventos por cada 1000 pacientes por año. Los casos fatales se reportan hasta el momento con una frecuencia similar a la esperada para la población general de pacientes con pancreatitis⁵⁷.

Discusión

Es bien sabido actualmente que las estrategias terapéuticas tradicionales no involucran todos los mecanismos fisiopatológicos que ocurren en la diabetes tipo 2, incluyendo la progresiva disfunción de células beta, la función anormal de células alfa con secreción inapropiada de glucagón, la secreción anormal de incretinas con reducción del "efecto incretina", y la absorción anormal de nutrientes. Adicionalmente, los tratamientos actualmente disponibles se encuentran frecuentemente limitados por el desarrollo de eventos adversos como aumento de peso, edema e hipoglucemia; y la mayoría no controlan en forma óptima la glucemia postprandial. El desarrollo de tratamientos basados en el "efecto incretina" ofrece nuevas opciones terapéuticas para el manejo de la diabetes tipo 2. Los miméticos de la incretina mejoran el control glucémico a través, en parte, de los efectos GLP-1 símil en el metabolismo de los carbohidratos. La exenatida es la primera de una nueva clase de drogas antidiabéticas que mejoran el control glucémico en pacientes con DMT2 a través de varios mecanismos glucorreguladores fisiológicos, mejorando el "efecto incretina" y reponiendo la primera y segunda fases de respuesta insulínica.

En general, el descenso medio en los niveles de HbA1c alcanzado en los ensayos clínicos fase III con exenatida fue de aproximadamente el 1%. Esto es usualmente difícil de lograr con el simple agregado de una segunda o tercera medicación antidiabética por vía oral⁵⁸. Esto sí

podría lograrse con insulina, pero esta terapéutica se asocia a un significativo aumento de peso y a mayor riesgo de hipoglucemia³. Los datos a largo plazo demuestran que el tratamiento concomitante con exenatida lleva a una sostenida mejoría en los niveles de HbA1c y a una pérdida progresiva de peso luego de al menos 3 años de tratamiento.

Los valores de HbA1c son determinados por la combinación de la glucemia en ayunas y la glucemia postprandial. El estudio DECODE demostró que los niveles de glucemia postprandial son predictivos de mortalidad global y cardiovascular⁵⁹. Asimismo, un estudio reciente por Monnier y col. evaluó perfiles de glucemia de 24 horas usando un sistema de monitoreo de glucosa continuo en 130 pacientes con DMT2, de acuerdo a los niveles de HbA1c. Demostraron que el deterioro en la homeostasis de la glucosa progresa desde hiperglucemia, principalmente postprandial en pacientes con niveles bajos de HbA1c, a hiperglucemia de ayuno en pacientes con niveles de HbA1c más elevados⁶⁰. Exenatida disminuye la HbA1c principalmente por su acción en la glucemia postprandial. El hecho que 15 a 18 h al día transcurren en el estadio postprandial convierte a esta droga en una alternativa terapéutica prometedora para los pacientes con DMT2⁶¹.

La droga es bien tolerada en general y los eventos adversos son leves a moderados y principalmente gastrointestinales. La incidencia global de hipoglucemia es baja y fundamentalmente cuando se asocia al tratamiento con sulfonilureas. Los casos de hipoglucemia severa son raros.

En conclusión, el tratamiento con exenatida es una nueva y valiosa opción terapéutica en pacientes con DMT2 no controlada en forma óptima con metformina y/o sulfonilureas TZD con o sin metformina. Es bien tolerada, mejora el control glucémico, especialmente el postprandial y disminuye el peso corporal a través de mecanismos de acción diferentes a los de las drogas clásicas. La monoterapia o terapia de inicio con exenatida tiene similares efectos, pero su indicación no ha sido aprobada aún⁴⁷.

Conflictos de interés: Laura Fernández Landó es asesora médica en el área endocrinología del Laboratorio Eli Lilly Interamérica, sucursal Argentina. Exenatida es comercializada por el laboratorio mencionado.

Bibliografía

- UK Prospective Diabetes Study Group. UK Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995; 44: 1249-58.
- American Diabetes Association, Inc., Diabetes 2001 vital statistics. Prevalence of Diabetes Worldwide: Country and Regional Data. World Health Organization. En: http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/ consultado: 27/07/2008.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in Type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321: 405-12.
- Koro CE, Bowlin SJ, Bourgeois N, Fedder DO. Glycemic control from 1988 to 2000 among U.S. adults diagnosed with type 2 diabetes: a preliminary report. *Diabetes Care* 2004; 27: 17-20.
- Dunning BE, Foley JE, Ahren B. Alfa cell function in health and disease: influence of glucagon-like peptide-1. *Diabetologia* 2005; 48: 1700-13.
- DeFronzo RA and Mandarino LJ. Pathogenesis of type 2 Diabetes (Chapter 9). In: Goldfine ID and Rushakoff RJ (eds). *Diabetes and Carbohydrate Metabolism*. Enero 20, 2003 <http://www.endotext.org/diabetes/diabetes6/diabetesframe6.htm>; consultado: 27/07/2008.
- Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3717-23.
- Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29: 46-52.
- Amylin Pharmaceuticals I. Byetta (exenatide injection): prescribing information [online]. En: <http://www.byetta.com> Consultado 19/07/2008.
- Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ, Arai Y. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1964; 24: 1076-82.
- Perley MJ, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* 1967; 46:1954-62.
- Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2929-40.
- Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002; 359: 824-30.
- Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 36: 741-4.
- Drucker DJ, Philippe J, Mojsov S, Chick WL, Habener JF. Glucagon-like peptide I stimulates insulin gene expression and increases cyclic AMP levels in a rat islet cell line. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 3434-8.
- Komatsu R, Matsuyama T, Namba M, et al. Glucagonostatic and insulinotropic action of glucagonlike peptide I-(7-36)-amide. *Diabetes* 1989; 38: 902-5.
- Meier JJ, Gallwitz B, Salmen S, et al. Normalization of glucose concentrations and deceleration of gastric emptying after solid meals during intravenous glucagon-like peptide 1 in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2719-25.
- Gutzwiller JP, Goke B, Drewe J, et al. Glucagon-like peptide-1: a potent regulator of food intake in humans. *Gut* 1999; 44: 81-6.
- Gutzwiller JP, Drewe J, Goke B, et al. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2. *Am J Physiol* 1999; 276: R1541-4.

21. Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 and the islet beta-cell: augmentation of cell proliferation and inhibition of apoptosis. *Endocrinology* 2003; 144: 5145-8.
22. Weber AE. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors for the treatment of diabetes. *J Med Chem* 2004; 47: 4135-41.
23. Brubaker PL, Drucker DJ. Minireview: glucagon-like peptides regulate cell proliferation and apoptosis in the pancreas, gut, and central nervous system. *Endocrinology* 2004; 145: 2653-9.
24. Deacon CF, Nauck MA, Tof-Nielsen M, Pridal L, Willms B, Holst JJ. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH₂-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes* 1995; 44: 1126-31.
25. Copley K, McCowen K, Hiles R, Nielsen LL, Young A, Parkes DG. Investigation of exenatide elimination and its in vivo and in vitro degradation. *Curr Drug Metab* 2006; 7: 367-74.
26. 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
27. Byetta (exenatide) [package insert]. San Diego, Calif.: Amylin Pharmaceuticals and Eli Lilly and Company; 2008
28. 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.
29. Linnebjerg H, Kothare P, Park S, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of exenatide. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 317-27.
30. Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS, 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: 3082-9.
31. Egan JM, Cloquet 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.
32. Degn KB, Brock B, Juhl CB, et al. Effect of intravenous infusion exenatide (synthetic exendin-4) on glucose-dependent insulin secretion and counterregulation during hypoglycemia. *Diabetes* 2004; 53: 2397-403.
33. Blase E, Taylor K, Gao HY, Wintle M, Fineman M. Pharmacokinetics of an oral drug (acetaminophen) administered at various times in relation to subcutaneous injection of exenatide (exendin-4) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 570-7.
34. Linnebjerg H, Park S, Kothare P, et al. Exenatide delays gastric emptying and reduces postprandial glucose in type 2 diabetes [abstract no. 0223]. *Diabetologia* 2006; 49 (Suppl. 1): 140.
35. Stonehouse A, Okerson T, Kendall D and Maggs D. Emerging incretin-based therapies for Type 2 Diabetes: incretin mimetics and DPP-4 inhibitors. *Curr Diabetes Rev* 2008; 4: 101-9
36. Drucker DJ. Glucagon-like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis. *Mol Endocrinol* 2003; 17: 161-71.
37. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 275-86.
38. Fehse FC, Trautmann ME, Holst JJ, et al. Exenatide augments first and second phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 5991-7.
39. Lupi R, Mancarella R, Del Guerra S, et al. Effects of exendin-4 on islets from type 2 diabetes patients. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2008; 515-9.
40. Triplitt C, Chiquette E. Exenatide: From the Gila Monster to the Pharmacy. *J Am Pharm Assoc*. 2006; 46: 44-55.
41. Kothare PA, Soon DK, Linnebjerg H, et al. Effect of exenatide on the steady-state pharmacokinetics of digoxin. *J Clin Pharmacol*. 2005; 45: 1032-7.
42. Risto S. Cvetkovi'c and Plosker GL. Exenatide: A Review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus (as an adjunct to metformin and/or a sulfonylurea) *Drugs* 2007; 67: 935-54.
43. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. For the exenatide 113 clinical study group: 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.
44. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. 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.
45. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. 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: 1083-91.
46. Zinman B, Hoogwerf BJ, Duran Garcia S, et al. The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 477- 85.
47. Moretto TJ, Milton D, Ridge TD, et al. Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy over 24 weeks in antidiabetic drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study. *Clin Ther* 2008; 30: 1-13.
48. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG. GWAA study group: Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143: 559-69.
49. Nauck MA, Duran S, Kim D, et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non inferiority study. *Diabetologia* 2007; 50: 259-67.
50. Barnett AH, Burger J, Johns D, et al. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: a multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial. *Clin Ther* 2007;29: 2333-48.
51. Buse JB, MacConell L, Stonehouse AH, et al. Exenatide maintained glycemic control with associated weight reduction over three years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2007; 56 (Suppl 1): A73.
52. Blonde L, Klein EJ, Han J, et al. Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 436-47.
53. Buse JB, Klonoff DC, Nielsen LL, et al. Metabolic effects of two years of exenatide treatment on diabetes, obesity, and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes: An interim analysis of data from the open-label, uncontrolled extension of three double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Ther* 2007; 29: 139-53.
54. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2007; 298: 194-206.

55. Kim D, MacConell L, Zhuang D, et al. Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1487-93.
56. Forti A, García-García E, Yu MB, Jiménez MC, Brodows RG and Oliveira JH. Efficacy and safety of exenatide administered before the two largest daily meals of latin american patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 2437-47.
57. Malone J. Medical letter. 29 Aug 2008. Data on File, Eli Lilly.
58. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR; UK Prospective Diabetes Study Group. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA* 1999; 281: 2005-12.
59. DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617-21.
60. Monnier L, Colett C, Dunseath GJ, Owens DR. The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 263-9.
61. American Diabetes Association. Consensus statement. Postprandial blood glucose *Diabetes Care* 2001; 24: 775-8.

Me gustaría conseguir que los científicos, y los intelectuales en general, comprendieran lo poco que saben. Por ejemplo, sobre el origen de la vida; sobre esto sabemos tanto como nada. Estos son los problemas irresueltos que he mencionado. Incluso si la vida se origina ¿por qué debería surgir justo de manera que concuerde casualmente con el medio ambiente en que se ha originado? Un problema difícil.

No sabemos nada –eso es lo primero.

Por eso debemos ser muy modestos –eso es lo segundo.

Que no pretendamos saber, si no sabemos –eso es lo tercero.

Esta es aproximadamente la actitud que me gustaría popularizar. Existen pocas probabilidades de ello.

*Karl R. Popper
(1902-1994)*

*La responsabilidad de vivir. Escritos sobre política, historia y conocimiento. Barcelona: Altaya, 1998. Traducción castellana de Concha Roldán de Alles *Leben ist Problemlösen. Über Erkemnis, Geschichte und Politik* (1994). Capítulo V: La postura epistemológica acerca de la teoría evolutiva del conocimiento (Aporte espontáneo a un debate durante un simposio en Viena en abril de 1986), p 123.*