



Revisión monográfica

Incretinas: Un nuevo paradigma en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

Oded Stempa Blumenfeld*

Resumen

El eje entero – insular es un sistema en el que péptidos de origen intestinal, llamados incretinas, estimulan la producción y secreción de insulina en la célula beta del islote pancreático luego de su unión a receptores específicos. El péptido similar a glucagón tipo 1 (GLP-1) ha sido la incretina mejor estudiada y su deficiencia en el paciente con diabetes tipo 2 ha podido comprobarse en varios estudios. El exenatide es el primer mimético de GLP – 1 que se utilizó en pacientes con DM2. Existen otros fármacos, análogos de esta hormona, como el liraglutide y el albiglutide, que comparten muchos de los efectos del GLP-1 nativo. La eficacia, en términos de hemoglobina glucosilada, ha mostrado ser similar a la de la insulina, pero sin el potencial peligro de hipoglucemia. Se ha propuesto que estos medicamentos poseen un efecto antiapoptótico o regenerador sobre las células beta en modelos animales y en cultivos humanos *in vitro*, mismo que deberá seguir siendo estudiado.

Palabras clave: Incretina, eje entero – insular, GLP-1, insulina.

Fisiología del eje entero – insular

El eje entero – insular consiste en un sistema endocrino integrado por señales neurohumorales originadas en células neuroendocrinas especializadas del intestino, cuyo blanco de acción es el islote de Langerhans. La interacción de dichas hormonas intestinales con sus receptores en las células del páncreas endocrino, resulta en cambios significativos en el metabolismo de los hidratos de carbono.

La historia del sistema entero – insular se remonta a los primeros años del siglo XX cuando, en 1902, se aisló la sustancia conocida como secretina a partir de fragmentos de intestino. Posteriormente, en 1906, Moore y colaboradores, demostraron reducir la magnitud de la glucosuria en perros mediante la administración de extractos de origen intestinal. En la década de 1920, Zunz y Laba-

Abstract

The entero – insular axis is a system in which gut peptides called incretins, enhance insulin synthesis and secretion by the beta cells after binding to specific receptors. Type 1 glucagon like peptide (GLP-1) has been the best characterized incretin and its deficiency in type 2 diabetes patients was demonstrated in several studies. Exenatide was the first GLP-1 mimetic used in patients with type 2 diabetes. There are two additional drugs, liraglutide and albiglutide, which are GLP-1 analogues and share many of the native GLP-1 effects. Their efficacy, in terms of glycohemoglobin, has proved to be similar to that of insulin but with the advantage of minimizing the risk of hypoglycemia. An antiapoptotic effect on beta cells has been proposed in animal models as well as in human cells cultured in vitro, which needs further investigation.

Key words: Incretin, entero-insular axis, GLP-1, insulin.

re introdujeron el término «incretina» para referirse a hormonas de origen gastrointestinal que se liberan en respuesta a la ingestión calórica y que estimulan la secreción por parte del páncreas endocrino.¹ Posteriormente, en 1964, un estudio publicado en Lancet describió lo que hoy se conoce como el «efecto incretina».² Dicho efecto se refiere a una respuesta secretora de insulina significativamente mayor cuando una carga de glucosa es administrada por vía oral comparada con la administración intravenosa de una concentración equivalente de glucosa. Esto, sin duda, pone de manifiesto la participación de factores de origen gastrointestinal como mediadores de la respuesta secretora del páncreas y, por lo tanto, del metabolismo energético.³

Investigaciones más recientes concluyen que estos mediadores enteroendocrinos o incretinas son responsa-

* Jefe del Servicio de Endocrinología, Departamento de Medicina, Centro Médico ABC.

bles de la producción y secreción de insulina en el estado postprandial hasta en un 30 – 60%.⁴

Para comprender con mayor claridad algunos puntos que se detallarán más adelante, es importante recordar que, al tiempo que la insulina se libera a la circulación tras la ingestión de alimento, la producción y secreción de glucagón por las células alfa del islote de Langerhans, se suprime interrumpiendo así la síntesis hepática de glucosa.

En pacientes con intolerancia a los carbohidratos y diabetes mellitus tipo 2 (DM2), existe un debilitamiento e, incluso, pérdida de la primera fase de secreción insulínica o fase rápida que, progresivamente, resulta en el agotamiento de las reservas de dicha hormona. Así mismo, este grupo de pacientes exhibe una supresión inadecuada de la secreción de glucagón en el estado postprandial, lo que representa un factor contribuyente adicional a la hiperglucemia que caracteriza a la DM2.

A la fecha, han sido aisladas y descritas dos incretinas: el péptido insulínico glucodependiente (GIP, del inglés *Glucose-dependent Insulinotropic Peptide*) y el péptido similar a glucagón tipo 1 (GLP-1, del inglés *Glucagon Like Peptide*).

Incretinas y sus efectos

El GIP, anteriormente llamado péptido inhibidor gástrico, fue la primera incretina en ser aislada. Con esta sustancia se demostró un efecto insulínico en humanos a partir de extractos de origen porcino.⁵ Esta proteína es producida y secretada por células neuroendocrinas localizadas en segmentos proximales del intestino delgado (duodeno y yeyuno), llamadas células K. Es un péptido de 42 aminoácidos cuyo receptor se expresa en células beta de los islotes pancreáticos, adipocitos y algunas regiones del sistema nervioso central. Los receptores del GIP pertenecen a la familia de receptores heptahélicos de membrana, acoplados a proteína G. Tras la unión de esta molécula a su ligando, en este caso GIP, las concentraciones intracelulares de monofosfato cíclico de adenosina (AMPC) así como de iones de calcio aumentan, siendo éstos los segundos mensajeros para la transmisión de señales hacia el núcleo celular.⁶ Se ha demostrado que la elevación de concentraciones de glucosa en suero produce la regulación a la baja de estos receptores así como su desensibilización, por lo que puede decirse que la sensibilidad de los receptores de GIP es inversamente proporcional a la glucemia.⁶ De igual forma, la unión de GIP a sus receptores en tejido adiposo promueve reacciones que dan lugar a procesos lipolíticos, probablemente gracias a la activación de unidades de lipasa lipoprotéica de esta población celular.⁷

El péptido similar a glucagón tipo 1 (GLP-1) es producto de la transcripción del gen del glucagón, localizado en el

cromosoma 2 (locus 2q36). Además de las células alfa de los islotes pancreáticos, dicho gen se expresa también en unas células enteroendocrinas llamadas células L, pertenecientes a la familia de células APUD, y localizadas en el intestino delgado distal (íleon) así como en algunas porciones de colon. En este grupo celular, la escisión del proglucagón da origen al GLP-1, proteína de 30 aminoácidos que se produce y se libera en respuesta a la ingestión de alimentos. Hasta la fecha, ésta es la hormona insulínica más potente descrita.⁸

La respuesta secretora de GLP-1 ante el ingreso calórico es un proceso en el que es lógico suponer que intervienen mecanismos neurohumorales, puesto que las concentraciones de la incretina se elevan tras unos pocos minutos del episodio prandial, mientras que el paso del alimento hacia el intestino es un proceso más prolongado.⁹

En plasma, GLP-1 existe principalmente en su forma amidada [GLP-1(7-36)], aunque también puede estar en forma de una variante extendida por glicina [GLP-1(7-37)]. Ambas son equipotentes en sus efectos sobre la función secretora del páncreas endocrino.⁵

Las formas biológicamente activas de GLP-1 y GIP tienen una vida media plasmática de apenas unos minutos, debido a que son objeto de la acción proteolítica de la enzima dipeptidil peptidasa IV (DPP IV). Esta enzima puede localizarse en la membrana de las células del endotelio vascular, así como en una forma soluble en plasma. Al igual que GIP, el GLP-1 es escindido en la posición Ala2 de la cadena peptídica, por lo que es posible afirmar que el GLP-1 biológicamente activo, representa sólo 10 – 20% del GLP-1 plasmático total.^{5,10}

Los receptores de GLP-1 pertenecen a la familia de receptores heptahélicos de membrana acoplados a proteínas G y transmiten sus señales al núcleo celular al incrementar las concentraciones intracelulares de iones de calcio y AMPc tras la unión del ligando con el receptor.¹¹ Estos receptores se expresan en una mayor cantidad de tejidos, comparado con los receptores de GIP. De esta manera, éstos se encuentran en la membrana de células alfa y beta de los islotes de Langerhans, neuronas del hipotálamo y mesencéfalo, miocardiocitos –en los que se presume mejoran la fuerza contráctil en pacientes con infartos del miocardio recientes o pacientes sometidos a procesos de revascularización–,^{5,6} tracto gastrointestinal y células de pulmón, riñones e hígado.¹

En modelos animales en los que se logra el abatimiento genético del receptor de GLP-1, se han observado roedores con hipoglucemia tanto en ayuno como en el estado postprandial sin obesidad.¹²

Las concentraciones de GLP-1 son aproximadamente de 5 – 10 pmol/L en ayuno, mientras que en el estado post-

prandial, éstas se incrementan hasta 15 – 50 pmol/L.⁵ Una vez que ha sucedido el acoplamiento de GLP-1 con su receptor, se activa la vía enzimática de la adenilato ciclasa (AC), lo que resulta en el incremento de las concentraciones intracelulares de iones de calcio y AMPc. En las células beta de los islotes pancreáticos, GLP-1 estimula todas las fases de secreción de insulina, incluyendo un aumento en la actividad de glucocinasa (GK), así como de la translocación de los canales GLUT2.¹¹ Esta cascada de señales intracelulares provoca una rápida exocitosis de moléculas de insulina previamente sintetizadas y contenidas dentro de gránulos secretorios en el citosol. Sin embargo, en una detallada revisión publicada por Drucker en 2006 se hace manifiesto que la persistencia del estímulo de GLP-1 sobre su receptor, activa una segunda vía enzimática, de la cinasa de proteína A (PKA), con lo que estimula la transcripción del gen de la insulina para mayor producción *de novo* e, incluso, proliferación mitogénica de células beta.^{1,13} De forma muy similar, se sugiere la inhibición de la apoptosis de las células beta tanto en estudios animales en roedores, como en células humanas *in vitro*.^{1,5}

Es particularmente importante aclarar que el efecto insulínico tanto de GIP como de GLP-1 es dependiente de las concentraciones de glucosa en plasma, de una forma directamente proporcional. Es decir, a mayor glucemia, mayor efecto insulínico de las incretinas, lo cual implica la existencia de un mecanismo protector contra hipoglucemia ya que resultaría muy improbable que, en presencia de concentraciones bajas o normales de glucosa en plasma, se secretasen grandes cantidades de incretinas lo que resultaría en una secreción excesiva de insulina.^{1,5,14}

En términos de efectos de GLP-1 sobre la sensibilidad a la insulina, existen aún controversias. Sin embargo, en un estudio publicado en *Lancet* en 2002, se observó un efecto adicional de GLP-1 sobre la sensibilidad a la insulina sólo cuando es utilizado por períodos mayores a seis semanas. Dicho efecto no se logró describir cuando la administración de GLP-1 fue más breve.¹⁵

Otro efecto de GLP-1, tras el acoplamiento a su receptor en células del estómago, es la reducción en la velocidad de vaciamiento gástrico. Este fenómeno no es dependiente de las concentraciones plasmáticas de glucosa y su resultado es evitar una elevación demasiado pronunciada de los picos de hiperglucemia postprandial. Es probable que este efecto se encuentre mediado, en mayor o menor grado, por aferencias vagales.¹

En las células alfa de los islotes, GLP-1 inhibe la síntesis y liberación de glucagón. Al igual que el efecto insulínico antes descrito, éste es también dependiente de las concentraciones plasmáticas de glucosa. Este fenómeno ejerce una acción preferente sobre la glucemia de ayuno, puesto que implica el cese de la producción hepática de

glucosa. Un detalle esencial dentro de este proceso es que GLP-1 no afecta la secreción de glucagón cuando ésta se lleva a cabo como parte de una respuesta contrarreguladora en hipoglucemia.^{1,5}

Finalmente, en el estudio mencionado de Zander y cols, se demostró también que GLP-1 induce saciedad y reduce el apetito en pacientes que padecen DM2 y se relaciona con pérdida ponderal cuando es utilizado a largo plazo.¹⁵

Incretinas en el paciente con DM2

La alta prevalencia de la DM2 a nivel mundial es hoy un serio problema de salud pública. La obesidad y los trastornos metabólicos consecuentes de ésta juegan un papel preponderante en la patogénesis de dicha enfermedad.

En un intento por compensar el fenómeno molecular de la resistencia a la insulina, tan prevalente en el paciente diabético, el páncreas produce y secreta concentraciones mayores de esta hormona hasta un punto tal en que empieza a gestarse una falla secretora de la célula beta. De acuerdo a datos vertidos a partir de numerosos estudios, incluyendo el UKPDS, en el momento en que se diagnostica DM2 a un paciente, se ha perdido ya aproximadamente 50% de la función secretora de la célula beta.^{6,16} No debemos soslayar, sin embargo, que, paralelamente a este defecto, la célula alfa del islote de Langerhans, produce concentraciones anormalmente altas de glucagón, lo que contribuye a una mayor tasa de síntesis de glucosa por parte de la glándula hepática y, por ende, es parte de la causa de la hiperglucemia del paciente con diabetes. En estas últimas líneas se describe la teoría bihormonal de Unger.^{1,6}

En pacientes que padecen DM2, la producción y secreción de GLP-1 se encuentran disminuidas, en tanto que las concentraciones de GIP son normales, exhibiendo, sin embargo, un efecto insulínico atenuado.^{5,17} Debido a esta diferencia, los esfuerzos por innovar en la farmacoterapia antidiabética se han enfocado en GLP-1, toda vez que su acción se encuentra íntegra en pacientes con DM2 independiente del tiempo de evolución de ésta.^{5,6,11}

Incretinas como tratamiento antidiabético

Diversos estudios han descrito los efectos de la infusión intravenosa de GLP-1 en pacientes con DM2. Entre ellos se encuentra la disminución en las concentraciones de glucosa plasmática en el estado de ayuno y postprandial, supresión de la secreción pancreática de glucagón, reducción en la velocidad de vaciamiento gástrico e, incluso, mejoría en los índices de sensibilidad a la insulina.^{17,18} Sin embargo, la degradación tan rápida de GLP-1 en plasma, gracias a la acción de la DPP IV, ha fomentado la

investigación para el desarrollo de moléculas de GLP-1 resistentes a los efectos enzimáticos de DPP IV, o bien, inhibidores de dicha enzima. En uno de los estudios pioneros, Rachman y cols, describieron la restauración de ambas fases de secreción insulínica mediante infusión continua de GLP-1 en pacientes con DM2.¹⁹ En esta revisión nos enfocaremos exclusivamente al grupo de moléculas miméticas de GLP-1.

El potencial beneficio de este nuevo grupo de fármacos no sólo se encuentra en el contexto de pacientes con diagnóstico reciente de DM2, sino también en aquéllos con larga historia de la enfermedad y en quienes, por mucho tiempo, se ha instado al uso de insulina debido al agotamiento de las reservas pancreáticas de esta hormona. En este punto de la enfermedad, algunos efectos de la insulina como terapia pueden resultar perjudiciales, especialmente el riesgo incrementado de hipoglucemia, así como el aumento ponderal observado, atribuible al aumento del apetito en los pacientes que utilizan este tratamiento. En este respecto, GLP-1 ha mostrado reducción del riesgo de estas complicaciones, como se comentará más ampliamente en los siguientes párrafos.^{6,17}

Existen dos categorías principales en materia de incretinas como terapia farmacológica. Existen los análogos de incretina y los miméticos de incretina que no son análogos. Debe entenderse como análogo, una molécula inicial idéntica a la nativa, usualmente sintetizada por técnicas de ADN recombinante humano que posteriormente es modificada en uno o más puntos de su estructura con la finalidad de otorgarle propiedades adicionales para una mejor función. El segundo grupo, los miméticos de incretina no análogos, resultan de sustancias estructural y funcionalmente similares a la molécula en cuestión. Todas las incretinas disponibles el día de hoy son, también, agonistas del receptor de GLP-1 ya que se acoplan a éste y, gracias a esta interacción, ejercen sus efectos reguladores del metabolismo de los carbohidratos.^{1,6,17}

Análogos de GLP-1

Liraglutide (NN2211): En un intento por prolongar la vida media plasmática del GLP-1, luego de sintetizar una molécula idéntica por medio de tecnología de ADN recombinante humano, se le une de manera no covalente a albúmina. Con esto se logra que la liberación de GLP-1 a partir del sitio de aplicación sea lenta y continua. La adición de la molécula de albúmina ha sido posible gracias a la colocación de un ácido graso con 16 carbonos en la posición Lis26 de la cadena de GLP-1. Además, el liraglutide posee una sustitución Arg34Lis. Sólo el 1-2% de la dosis total administrada circula en plasma en for-

ma libre, lo que le confiere al fármaco una vida media de 10 – 14 horas.^{1,6,17}

Uno de los estudios más recientes con liraglutide demuestra una eficacia significativa en términos de reducción de concentraciones de hemoglobina glucosilada, cercana a la unidad porcentual. Asimismo, describe una mejoría importante en cuanto a los picos de hiperglucemia en el período postprandial atribuible a la potenciación y restauración de la primera fase de secreción de insulina, mejoría en las cifras de glucemia de ayuno y reducción en el peso corporal.²⁰ Finalmente, el efecto adverso más frecuente en dicho estudio, resultó la náusea leve a moderada que disminuyó de intensidad a los pocos días de iniciado el tratamiento y con una titulación oportuna de la dosis. Este medicamento aún no ha sido aprobado para su uso clínico.

Albiglutide: Se trata de un análogo de GLP-1 contenido en un polipéptido derivado de albúmina capaz de activar al receptor de GLP-1 obteniendo, con ello, una potenciación de la secreción pancreática de insulina con la consiguiente mejoría en la homeostasis de la glucosa. Asimismo, es una molécula resistente a la inactivación enzimática por parte de la DPP IV. Entre los datos con que se cuenta, se sabe que el efecto inductor de la saciedad de este compuesto es de intensidad menor, comparado con otros análogos de incretina, lo cual podría ser atribuido a un bloqueo por parte de la barrera hematoencefálica, debido a su mayor peso molecular.¹ La Dra. Jessica Matthews y su equipo han publicado ya un estudio fase II en el que analizan la seguridad y la tolerabilidad de este fármaco en pacientes con DM2, así como sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas. Los resultados son favorecedores en términos de glucosa plasmática de ayuno así como postprandial. Asimismo, la larga vida media de la molécula podría implicar una administración semanal, lo cual sería muy atractivo para mejorar el apego del enfermo al tratamiento.²¹

Miméticos de GLP-1 no análogos

Exenatide (Baietta®): Se trata de un producto sintético derivado de un péptido de 39 aminoácidos llamado exendina 4, muy afín a los receptores de GLP-1, que se obtiene a partir de la saliva del reptil *Heloderma suspectum* o monstruo de Gila. Debido a que posee una homología cercana al 53% con el GLP-1 de los mamíferos, se ha explotado como agonista de los receptores de esta incretina. Fue aprobado para su uso clínico en abril de 2005 por la FDA (*Food and Drug Administration*). Además, gracias a que la posición 2 en la secuencia proteica del exenatide está ocupada por una glicina (mientras que el GLP-1 nativo tiene una alanina en esta posición), es resistente a la acción proteolítica de la dipeptidil peptidasa IV logrando, con ello,

una vida media plasmática de hasta cuatro horas tras su administración subcutánea, y una duración total en plasma hasta de seis horas, lo que le confiere un efecto insulino-trófico 63% mayor que el GLP-1 nativo.^{1,5,6,11,17}

La evidencia vertida en la literatura médica en cuanto a la eficacia y seguridad de exenatide es cuantiosa. Egan y cols. llevaron a cabo estudios administrando exendina 4, tanto en infusión intravenosa como por vía subcutánea. Entre los hallazgos más notables, destacan una potenciación de la respuesta secretora de insulina por parte de la célula beta pancreática, cuatro veces mayor cuando se utilizó el compuesto, al tiempo que se llevó a cabo una reducción en las concentraciones de hemoglobina A1C de 9.1% a 8.3% (Δ 0.8%) en el transcurso de un mes en pacientes con DM2. En este mismo grupo de pacientes, se encontraron reducciones significativas en las cifras de glucosa de ayuno y glucosa en el estado postprandial. Esta última, especialmente después del desayuno. Dicho efecto fue perdurable a lo largo de todo el estudio, lo cual sugiere que la persistencia de exendina 4 en la circulación no es causa de regulación a la baja de los receptores de GLP-1.^{22,23}

En un estudio más reciente, Buse y su equipo utilizaron exenatide en pacientes con DM2 bajo esquemas previos de tratamiento con sulfonilureas por un período de 30 semanas y compararon los parámetros a evaluar con la respuesta a placebo. En este trabajo se describieron reducciones de hemoglobina A1C cercanas a la unidad porcentual en el grupo que recibió exenatide contra placebo, siendo las más significativas en aquellos enfermos con concentraciones basales mayores de glucohemoglobina. Además, se documentó una pérdida ponderal promedio de 1.6 kg al término del estudio no relacionada a la ocurrencia de náusea como efecto adverso.²⁴

En un estudio publicado en 2005 por Heine, se utilizó a una población de pacientes con DM2 de larga evolución, en los que se comparó la adición de insulina glargina contra exenatide durante un período de 26 semanas. Al final del estudio, las reducciones que se observaron en términos de hemoglobina A1C fueron muy similares en ambos grupos (promedio -1.1%). Sin embargo, se obtuvieron resultados divergentes en cuanto a la diferencia en el peso corporal al final de las 26 semanas, siendo de +1.8 kg en el grupo de insulina y -2.3 kg en el grupo de pacientes que recibió exenatide. Este ha sido un estudio pionero que abre el panorama terapéutico del paciente con DM2 de larga evolución, en el que la insulina ha sido la única opción viable ante la falla de respuesta a los fármacos antidiabéticos orales.²⁵

Con respecto a los efectos pleiotróficos de exenatide, Edwards y cols utilizaron exendina 4 en sujetos sanos, observando una disminución del 19% en el consumo calóri-

co.²⁶ Se ha descrito también mejoría en la función endotelial en pacientes con DM2 y enfermedad coronaria que recibieron exenatide.¹¹ Asimismo, los efectos descritos desde la década anterior, con respecto a la expansión de la masa de células beta del páncreas endocrino, han podido ser reproducidos en diversas ocasiones, tanto en modelos *in vitro* como en animales *in vivo*, en diabetes.^{11,17,27}

En materia de efectos secundarios, diversas series han descrito los que se consideran más frecuentes, que son de naturaleza y origen gastrointestinal, encabezados por la náusea leve a moderada que disminuye su intensidad a los pocos días de iniciada la terapia y con una titulación lenta de la dosis. El vómito y la diarrea también se han presentado, aunque con una frecuencia mucho menor.^{5,17,28,29} En los estudios con duraciones de 30 y 104 semanas, el porcentaje de pacientes que abandonaron el tratamiento debido a la ocurrencia de náusea, no fue mayor al 6%.⁶

En cuanto a la hipoglucemia como efecto adverso, la evidencia de un gran número de trabajos demuestra que ésta se presenta en proporciones similares de pacientes contra placebo, aproximadamente 5%.^{1,5,6} Dicho porcentaje se eleva hasta 30 – 35% si se combina exenatide con una sulfonilurea.³⁰

Se ha descrito también la elevación de títulos de anticuerpos específicos en sangre en contra de exenatide. Sin embargo, se ha podido comprobar que éstos no conllevan un impacto clínico en el paciente, o bien, en el efecto del fármaco. La presencia de dichos anticuerpos puede tener una prevalencia de 40 – 50% entre los pacientes que reciben este tratamiento.^{5,28,29}

Por razones de farmacodinamia y fisiología de la secreción de insulina en respuesta a la ingestión calórica, exenatide no debe administrarse en el período postprandial ya que su efecto no sería óptimo. Asimismo, no se recomienda el uso de exenatide en presencia de compromiso de la función renal, con cifras de depuración de creatinina por debajo de 30 mL/min.¹⁷ Recientemente han sido publicados algunos casos, reportados a la FDA, de pancreatitis aguda necrotizante o hemorrágica y muerte en pacientes en tratamiento con exenatide. Hasta septiembre de 2008 se han descrito más de 30 casos en los que se descartó una etiología alternativa de la pancreatitis y se emitió, debido a ello, un exhorto para la vigilancia clínica de los pacientes en tratamiento con este mimético de incretina, o bien, candidatos a recibirlo. El veneno del monstruo de Gila es una sustancia que, se sabe, puede producir pancreatitis en humanos, por lo que no resulta una reacción adversa inexplicable. Estudios recientes calculan que, con base en los datos con los que se cuenta hasta el momento, puede calcularse una incidencia de pancreatitis de 0.27 casos por 1,000 pacientes tratados por año.³¹⁻³³

La elección de los pacientes candidatos a recibir un tratamiento farmacológico antidiabético con exenatide, depende de diversos factores. Uno de los requisitos más importantes es que el paciente cuente con reserva insulínica pancreática ya que, de lo contrario, el mimético de incretina no podría ejercer su acción y, por lo tanto, sus funciones reguladoras del metabolismo de carbohidratos. Al favorecer la secreción de insulina tras la ingestión calórica, exenatide se considera un medicamento cuyo principal objetivo es la reducción en la intensidad de los picos de hiperglucemia en el estado postprandial, por lo que los candidatos a recibirlo son pacientes sin un descontrol metabólico demasiado pronunciado, con cifras de hemoglobina A1C no mayores a 1.0-1.5% por arriba de la meta.

Otra consideración es la incidencia tan baja de hipoglucemia con exenatide. Aquellos pacientes en los que se vuelve prioritario evitar episodios de hipoglucemia, como pacientes ancianos, niños o enfermos con trastornos neurológicos como epilepsia o pacientes bajo tratamiento con algunos bloqueadores de receptores beta-adrenérgicos, son buenos candidatos al uso de este agonista del receptor de GLP-1. Finalmente, este tratamiento puede ser auxiliar para pacientes que desean perder peso y que han presentado falla o gran dificultad para lograrlo con medidas convencionales.⁶

En un esfuerzo adicional, se encuentra en desarrollo una molécula de exenatide LAR (del inglés *Long Acting Release*) para administración semanal. Uno de los primeros estudios que describieron los efectos de este fármaco fue publicado en 2006 por Kim. En él, se evaluó la eficacia y seguridad de la molécula en enfermos con DM2 durante un período de 15 semanas. Entre los hallazgos más significativos se encuentra la obtención de concentraciones de hemoglobina A1C y glucosa plasmática de ayuno más cercanas a las metas de control propuestas por organismos internacionales (ADA, IDF) en períodos de tiempo más breves con la administración semanal, comparado con la administración dos veces al día.^{34,36} De igual forma, nuevas moléculas agonistas de los receptores de GLP – 1 están siendo desarrolladas y probadas actualmente.³²

Conclusiones

El conocimiento, cada vez más acucioso, en la fisiopatogenia de la DM2 así como en el funcionamiento del eje entero – insular, han llevado al desarrollo de nuevas moléculas capaces de mejorar la mermada homeostasis del metabolismo energético prevalente en esta enfermedad.

La vasta evidencia vertida en la literatura especializada, coloca al exenatide como iniciativa y buena opción adicional para el manejo farmacológico de los enfermos que

padecen DM2. Este mimético de incretina, con alta afinidad al receptor de GLP-1, no sólo ha mostrado una eficacia satisfactoria, –con base en reducciones en la concentración de hemoglobina A1C–, sino que ha revelado también ser un fármaco seguro y con un efecto pleiotrófico complementario, particularmente benéfico para el paciente diabético, que se traduce en reducciones sostenidas de peso a lo largo del tiempo. Sin dejar de enfatizar la importancia de la resistencia a la insulina en el desarrollo y persistencia de la diabetes, recordemos que la pérdida ponderal en esta población es un factor reductor de dicho fenómeno molecular y, por lo tanto, prometedor en el contexto del mejoramiento del metabolismo de carbohidratos.

Bibliografía

1. Salehi M, D'alesio DA. New therapies for type 2 diabetes base don glucagon - like peptide-1. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2006; 73: 382-89.
2. Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. *Endocr Rev* 1999; 20: 876-913.
3. Hoogwerf BJ. Exenatide and pramlintide: New glucose lowering agents for treating diabetes mellitus. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2006; 73: 477-84.
4. Nauck MA, Homeberger E, Siegel EG et al. Incretins effects on increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 492-98.
5. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon – like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase – 4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1969-705.
6. Van Gaal LF, Gutkin SW, Nauck MA. Exploiting the antidiabetic properties of incretins to treat type 2 diabetes mellitus: glucagon – like peptide-1 receptor agonists or insulin for patients with inadequate glycemic control? *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 773-84.
7. Starich GH, Bar RS, Mazzaferri EL. GIP increases insulin receptor affinity and celular sensitivity in adipocytes. *Am J Physiology* 1985; 249: E603-E607.
8. Kacsoh B. The endocrine pancreas. En: Kacsoh B. *Endocrine Physiology*; McGraw-Hill, 2000: 209.
9. Elliott RM, Morgan LM, Tredger JA, Deacon S, Wright J, Marks V. Glucagon – like peptide-1 (7-36) amide and glucose dependent insulinotropic polypeptide secretion in response to nutrient ingestion in mess: acute post-prandial and 24-h secretion patterns. *J Endocrinol* 1993; 138: 159-66.
10. Deacon CF, Johnsen AH, Holst JJ. Degradation of glucagon – like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N – terminal truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 952-57.
11. Dungan K, Buse JB. Glucagon – like peptide-1 Based therapies for Type 2 Diabetes: A focus on Exenatide. *Clinical Diabetes* 2005; 23: 56-62.

12. Scrocchi LA, Brown TJ, Macluskus N, Brubaker PL, Auerbach AB, Joyner AL, Drucker DJ. Glucose intolerance but normal satiety in mice with a null mutation in the glucagon – like peptide-1 receptor gene. *Nature Med* 1996; 2: 1254-58.
13. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006; 3: 153-65.
14. 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. *Diabetología* 1993; 36: 741-44.
15. 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.
16. 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.
17. Hinnen D, Nielsen LL, Waninger A, Kushner P. Incretin mimetics and DPP-IV inhibitors: New paradigms for the treatment of type – 2 diabetes. *JABFM* 2006; 19: 612-20.
18. Toft – Nielsen MB, Madsbad S, Holst JJ. Determinants of the effectiveness of glucagon – like peptide-1 in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3853-60.
19. Rachman J, Gribble FM, Borrow BA, Levy JC, Buchanan KD, Turner RC. Normalization of insulin responses to glucose by overnight infusion of glucagon – like peptide-1 (7-36) amide in patients with NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 1524-1530.
20. Vilsbøll T, Zdravkovic M, Le – Thi T et al. Liraglutide significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of either major or minor hypoglycemic episodes in patients with type-2 diabetes. *Diabetes* 2006; 55 (Suppl 1): 27 – 28 (abstr 115 – OR).
21. Matthews JE, Stewart MW, De Boever EH, Dobbins RL, Hodge RJ, Walker SE et al. Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Albiglutide, a long acting Glucagon-like peptide – 1 mimetic in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4810-4817.
22. Egan JM, Cloquet AR, Elahi D. The insulinotropic effect of acute exendine-4 administered to humans: comparison of non diabetic state to type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1282-1290.
23. Egan JM, Meneilly GS, Elahi D. Effects of 1-mo bolus subcutaneous administration of exendine-4 in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284: E1072 – E1079.
24. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendine-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea – treated patients with type-2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2628-35.
25. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RC. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type-2 diabetes. *Ann Intern Med* 2005; 143: 559-69.
26. Edwards CMB, Stanley SA, Davis R, Brynes AE, Frost GS, Seal LJ et al. Exendine-4 reduces fasting and postprandial glucose and decreases energy intake in healthy volunteers. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281: E155–E161.
27. Abraham EJ, Leech CA, Lin JC, Zulewski H, Habener JF. Insulinotropic hormone glucagon – like peptide-1 differentiation of human pancreatic islet – derived progenitor cells into insulin-producing cells. *Endocrinology* 2002; 143: 3152-61.
28. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendine-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type-2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1092-1100.
29. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J et al. Effects of exenatide (exendine-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.
30. www.amylin.com
31. Health Agencies Update. Exenatide risk. *JAMA* 2008; 300: 1403.
32. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of The American Diabetes Association and The European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 1-11.
33. Ahmad SR, Swann J, Bloomgren G, Braun D, Kolterman O. Exenatide and rare adverse events. *New Engl J Med* 2008; 358: 1969-1972.
34. Kim D, Mac Connell L, Zhuang D et al. Safety and efficacy of a once – weekly, long – acting release formulation of Exenatide over 15 weeks in patients with type-2 diabetes. *Diabetes* 2006; 55 (Suppl 1): 116 (Abstr 487 – P).
35. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomized, open – label, non – inferiority study. *Lancet* 2008; 372: 1240-50.

Correspondencia:
 Dr. Oded Stempa Blumenfeld
 Centro Médico ABC, Sur 136 Núm. 116
 consultorio 207, teléfono 5272 2419,
 correo electrónico: drstempa@gmail.com