

ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS BASEADAS NAS VIAS DO GLP-1

Adriana Costa e Forti, MD, PhD*

RESUMO

O maior conhecimento da biologia da incretina levou ao desenvolvimento de novas abordagens para o tratamento do diabetes tipo 2, bem como a novos caminhos para aumentar a ação da incretina. Embora os efeitos diretos do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) sejam mediados pelos receptores de GLP-1 na célula β , os efeitos indiretos são mediados em parte pela ativação de vias ascendentes complexas que interligam os centros do sistema nervoso central ao pâncreas, fígado e tecidos periféricos. Estudos clínicos demonstraram que os efeitos benéficos do GLP-1 exógeno administrado de forma contínua não diminuem significativamente após 3 meses de tratamento. Os estudos também mostraram que, além de estimular a secreção de insulina pelas células β , o GLP-1 reprograma as células β defeituosas, tornando-as mais sensíveis à glicose. A intensificação da ação da incretina é a base de uma miríade de novas opções para tratamento do diabetes tipo 2. Embora diversas abordagens estejam sendo estudadas, um agente intensificador da ação da incretina já recebeu aprovação da Food and Drug Administration para o tratamento do diabetes tipo 2. A biologia da incretina e as estratégias terapêuticas pertinentes são discutidas em detalhes neste artigo.

(*Adv Stud Med.* 2006;6(7B):S618-S626)

A melhor compreensão da biologia da incretina levou à identificação de novas estratégias terapêuticas para o tratamento do diabetes tipo 2. O hormônio incretina predominante, o peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), liga-se aos receptores de GLP-1 na superfície das células β . Esses receptores são conectados a uma via de transdução de sinais que, quando ativada, resulta no aumento da biossíntese e da secreção de insulina, aumentando assim a função da ilhota. A ativação do receptor de GLP-1 também resulta na expressão de proteínas e genes específicos que aumentam a proliferação e reduzem a apoptose de células β . Os agentes terapêuticos clássicos para o diabetes tipo 2 não ativam essas vias.

Além de aumentar a secreção de insulina, o GLP-1 tem efeitos agudos sobre a secreção de glucagon e o esvaziamento gástrico, o que pode ser observado alguns minutos após a administração de um agonista dos receptores de GLP-1. Em decorrência dessas atividades, os níveis glicêmicos caem e o meio metabólico melhora. Essas ações indiretamente reduzem as glicotoxicidades e as lipotoxicidades, melhorando assim a saúde das células β . Portanto, as ações anti-hiperglicêmicas do GLP-1 compreendem: aumento da secreção de insulina dependente de glicose, inibição da secreção pós-prandial de glucagon, retardo do esvaziamento gástrico e aumento da saciedade. Duas observações sustentam essa abordagem terapêutica: pacientes com diabetes do tipo 2 têm níveis de GLP-1 reduzidos e a administração de GLP-1 exógeno melhora a glicemia.

O objetivo do controle do diabetes é prevenir as complicações agudas e crônicas da doença, inclusive as micro e macrovasculares. Estudos clínicos mostraram que uma redução de 1% na hemoglobina glicada A_{1C} , usada como medida do controle glicêmico a longo prazo reduz as complicações microvasculares em 30% a 35%.¹ Entretanto, os estudos também revelaram que a grande maioria dos portadores de diabetes do tipo 2 não consegue atingir metas aceitáveis no que se ref-

*Professora Adjunta da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, Diretora do Centro Integrado de Diabetes e Hipertensão, Fortaleza, Ceará, Brasil.

Endereço para correspondência: Adriana Costa e Forti, MD, PhD, Professora Adjunta da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, Diretora do Centro Integrado de Diabetes e Hipertensão, Av. Pontes Vieira, 2449, Dionísio Torres, Fortaleza, Brasil 60130-241. E-mail: adrianaforti@secrel.com.br.

ere à A_{1c} . No ano 2000, dados da National Health and Nutrition Examination Survey (Pesquisa Nacional de Nutrição e Saúde) mostraram que somente 37% dos participantes tinham atingido níveis de A_{1c} inferiores a 7%.² No ano seguinte, o Colégio Americano de Endocrinologia revisou as recomendações sobre controle glicêmico e abaixou a meta dos níveis de A_{1c} para 6,5%.³

Em 2005, um estudo Americano com 157 mil Americanos portadores de diabetes do tipo 2 relatou que 66% dos pacientes estavam acima desse limiar de 6,5%, demonstrando novamente uma deficiência significativa no controle glicêmico apesar dos avanços na compreensão e no tratamento do diabetes.¹ Esse controle deficiente obtido com as terapias tradicionais pode parcialmente ser atribuído à dificuldade de atenuar a elevação da glicemia pós-prandial, ao declínio progressivo da função das células β e à associação de muitos tratamentos anti-hiperglicêmicos com ganho de peso.⁴ O objetivo da pesquisa baseada na incretina é conectar a via da incretina às células β , a fim de produzir efeitos metabólicos benéficos melhorando os níveis de A_{1c} com terapias a longo prazo bem toleradas, e que tragam impacto no tratamento do diabetes.

BIOLOGIA DA INCRETINA

Embora os efeitos diretos do GLP-1 sobre as células β sejam mediados pela interação com os receptores de GLP-1, muitos outros efeitos da incretina são mediados por vias indiretas.⁵ Por exemplo, a ativação de vias vagais ascendentes interliga os centros no sistema nervoso central, o que acaba resultando na comunicação com o pâncreas, o fígado e tecidos periféricos, tais como músculos e gordura (Figura 1).⁵ Embora essa via fisiológica complexa seja difícil de se estudar *in vitro*, estudos com animais e humanos ampliaram nosso conhecimento sobre a ação da incretina.

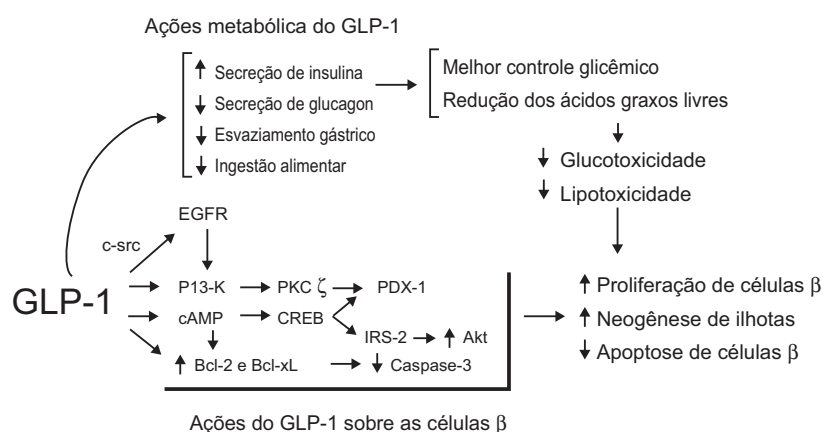
A ação de redução da glicemia do GLP-1 está associada aos mecanismos normais de controle utilizados pelas células β e α para regular sua secreção.⁶ A infusão de GLP-1 leva à diminuição progressiva da glicemia até a sua normalização, associada ao aumento na secreção de insulina e a supressão da secreção de glucagon. Contudo, à medida que a glicemia retorna ao normal, vão diminuindo os efeitos na secreção de insulina e na supressão de glucagon—mecanismos que, segundo se acredita, diminuem a chance de hipoglicemia. Portanto, a resposta ao GLP-1 é distinta da resposta aos atuais secretagogos das classes das sulfonilurías ou das glinidas,

que continuam estimulando a secreção de insulina mesmo quando a glicemia volta ao normal.

Em 1977, um estudo de Rachman et al. demonstrou a eficácia da administração intravenosa contínua de GLP-1 no tratamento do diabetes tipo 2.⁷ O GLP-1 reduziu de forma significativa as excursões glicêmicas diurnas nos estados de jejum e pós-prandial, fazendo com que as glicemias durante o dia praticamente retornassem aos valores dos controles. O estudo mais importante que ressaltou a utilidade do GLP-1 foi conduzido em pacientes com diabetes do tipo 2 que receberam GLP-1 continuamente por 6 semanas.⁸ Os pacientes que participaram no estudo tinham sido diagnosticados há 4,6 anos em média, com nível médio de A_{1c} de 9,1% e índice de massa corporal médio de 33,5 kg/m². Os pacientes receberam infusão subcutânea contínua (24 horas por dia, 7 dias por semana) de GLP-1 ou solução salina durante 6 semanas via uma bomba de insulina portátil. Aqueles que receberam GLP-1 apresentaram melhora significativa ($P < 0,001$) e sustentada na glicemia de jejum e pós-prandial em comparação com os que receberam solução salina (Figura 2).⁸ Além disso, o tratamento com GLP-1 foi acompanhado de significativa redução no peso corporal total e nos níveis de A_{1c} , bem como de melhora a sensibilidade a insulina e da função das células β .

O efeito sobre o peso corporal decorreu do aumento da saciedade e não foi atribuído a possíveis efeitos colaterais como náuseas ou vômitos. O GLP-1 foi bem

Figura 1. Como a Via de Sinalização dos Receptores de GLP-1 Protege as Células β Vulneráveis no Diabetes Tipo 2



GLP-1 = peptídeo semelhante ao glucagon I.

Figura reimpressa com permissão de Drucker. *Endocrinology*. 2003;144:5145-5148.⁵

tolerado; os relatos de náuseas e vômitos foram similares nos grupos do GLP-1 e da solução salina. O estudo também relatou achados que sustentam a tese de aumento da sensibilidade das células α e β . Portanto, o GLP-1 não apenas estimulou a secreção de insulina pelas células β como também reprogramou as células β defeituosas para torná-las mais sensíveis à glicose. Esse efeito sobre a melhora da função e da sensibilidade das células β é uma propriedade dos miméticos da incretina, a exenatida e a liraglutida. O estudo de Zander também demonstrou a viabilidade da administração crônica de GLP-1, que foi estendida para até 3 meses sem redução significativa da resposta clínica.⁹ Até agora, nenhuma taquifilaxia ou dessensibilização de receptores foi observada com a administração crônica de GLP-1. Esses e outros estudos fornecem dados importantes que justificam a abordagem de tratamento do diabetes tipo 2 com GLP-1.

NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

A segurança e a eficácia da administração crônica de GLP-1, demonstradas nos estudos piloto de pacientes com diabetes tipo 2, levaram a novas pesquisas em diversas áreas sobre as vias da incretina. A protease dipeptidil peptidase-IV (DPP-IV), cliva o terminal N do GLP-1 e do polipeptídeo inibidor gástrico (GIP) alguns minutos após sua secreção, produzindo peptídeos inativos. Por isso, as novas estratégias terapêuticas de tratamento do diabetes tipo 2 concentram-se em contornar o problema da meia-vida curta das incretinas. Isso envolve o uso de inibidores da DPP-IV e de análogos do GLP-1, que são resistentes à inativação por causa da fusão do GLP-1 natural com a albumina, ou o uso de substâncias de estrutura semelhante ao GLP-1 não hidrolisáveis, os miméticos da incretina.

INIBIÇÃO DA DPP-IV

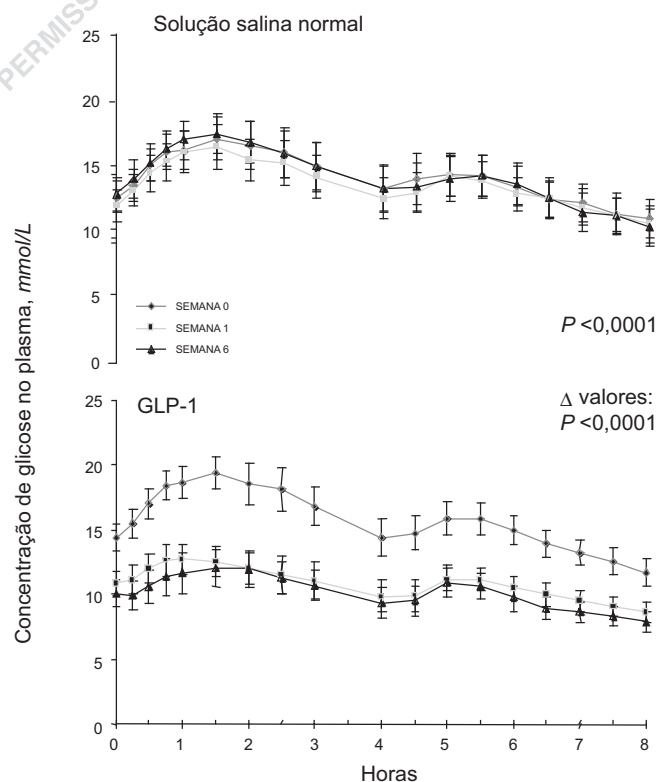
Quanto ao tratamento por inibição da DPP-IV, os pesquisadores tem questionado se a atividade da protease seria essencial, do ponto de vista fisiológico, para o controle da glicemia. A atividade da DPP-IV reside no domínio extracelular de uma glicoproteína maior, a CD26. Usando camundongos geneticamente modificados (knockout) com ausência da CD26, Marguet et al. relataram níveis glicêmicos normais em jejum, excursão glicêmica reduzida após teste de estímulo com glicose.¹⁰ Os pesquisadores também observaram nesses camundongos aumento da secreção de insulina, e de GLP-1, após teste de estímulo com glicose. Esse estudo demonstrou que a CD26 exerce um papel fundamental no controle da glicemia e ressaltou sua utilidade como

meta farmacológica no tratamento do diabetes tipo 2.

MECANISMO DE AÇÃO DOS INIBIDORES DA DPP-IV

O mecanismo de ação dos inibidores da DPP-IV não é conhecido. Um estudo comparou a atividade de diferentes agentes (Val-Pyr, LAF-237, SYR106124, e TP8211) em camundongos normais e em camundongos sem receptores de GIP, ou receptores de GLP-1 ou ambos (camundongos geneticamente modificados sem dois receptores de incretina).¹¹ Demonstrou que a ação de redução da glicose dos inibidores da DPP-IV permaneceu inalterada nos camundongos sem receptores de GLP-1 ou de GIP, mas estava ausente naqueles que não tinham ambos os tipos de receptores. Não há relatos de dados similares em humanos, mas existem estudos em andamento sobre o papel do GLP-1 e do GIP como determinantes da ação de inibição da DPP-IV.

Figura 2. Perfis Glicêmicos (8 horas) Após 6 Semanas de Infusão de GLP-1 Nativo em Humanos Diabéticos do Tipo 2



GLP-1 = peptídeo semelhante ao glucagon 1.

Figura reimpressa com permissão de Zander et al. *Lancet*. 2002;359:824-830.⁸

MIMÉTICOS DA INCRETINA

INIBIDORES DA DPP-IV

VILDAGLIPTINA. A vildagliptina (NVP-LAF237) é um inibidor da DPP-IV que prolonga a atividade do GLP-1 endógeno. Um estudo de fase II sobre a vildagliptina em pacientes diabéticos do tipo 2 demonstrou elevação dos níveis de GLP-1 melhora na excursão de glicose.¹² Ao final desse estudo de 4 semanas, os níveis de insulina eram similares nos pacientes tratados com vildagliptina e nos que receberam placebo, mas nos pacientes tratados com vildagliptina, as excursões de glicose e de glucagon foram reduzidas de forma significativa. Esses resultados demonstraram uma relação insulina-glicose significativamente melhor com o tratamento de inibição da DPP-IV. Um estudo duplo-cego de 12 semanas de duração, controlado por placebo, sobre o uso da vildagliptina em pacientes com diabetes do tipo 2 tratados com metformina constatou mais alguns benefícios decorrentes da inibição da DPP-IV em sua extensão de 52 semanas.¹³ Os pesquisadores relataram diminuição dos níveis de A_{1c} ($\Delta -0,6 \pm 0,1\%$), em relação aos valores iniciais, no grupo tratado com vildagliptina, e nenhuma alteração no grupo do placebo. Em 52 semanas de tratamento, o grupo da vildagliptina manteve o benefício do controle glicêmico, ao passo que o grupo do placebo teve perda do controle glicêmico. Além disso, a vildagliptina foi associada a baixa incidência de hipoglicemia, tolerabilidade comparável à do placebo e neutralidade em termos de peso corporal. Nas primeiras 12 semanas, o peso corporal diminuiu uma média de $0,4 \pm 0,2$ kg no grupo da vildagliptina e $0,5 \pm 0,2$ kg no grupo do placebo. Ao final das 52 semanas, a alteração no peso corporal foi de $-0,2$ kg em ambos os grupos.

SITAGLIPTINA. A sitagliptina (MK-0431) é um outro inibidor da DPP-IV que está nos últimos estágios do desenvolvimento clínico. Em dois estudos duplo-cegos de 12 semanas de duração, controlados por placebo e com doses variáveis o tratamento de pacientes diabéticos do tipo 2 com sitagliptina reduziu de 0,4% a 0,8% os níveis de A_{1c} (subtraídos os efeitos do placebo), sem alteração do peso corporal.^{14,15}

ANÁLOGOS DO GLP-1

CJC-1131. Uma outra abordagem para aumentar a meia-vida do GLP-1 é utilizar análogos que não são prontamente hidrolisados pela DPP-IV. O CJC-1131 é um análogo que consiste na ligação, por covalência, da albumina ao GLP-1 cuja meia-vida na circulação é de 11 a 14 dias. Como conjugado à albumina, o CJC-1131 tem meia-vida de 10 dias em humanos. Embora

o análogo se ligue ao receptor de GLP-1 e o ative, é resistente à clivagem pela DPP-IV. O CJC-1131 reduziu de forma significativa a glicemia e o peso corporal em pacientes com diabetes tipo 2.¹⁶ Um estudo duplo-cego de 12 semanas, controlado por placebo, foi conduzido em pacientes diabéticos do tipo 2 que não estavam sendo devidamente controlados com metformina em monoterapia ou combinada com sulfoniluréia.¹⁷ Nesse estudo, a sulfoniluréia foi suspensa, mas os pacientes continuaram usando metformina. O tratamento com CJC-1131 uma vez ao dia produziu uma redução média nos níveis de A_{1c} , em relação aos valores iniciais, maior do que o tratamento com placebo ($-1,1\%$; $P < 0,0001$). O tratamento combinado de CJC-1131 e metformina foi associado a náuseas (incidência geral: 25%) e perda de peso (média: 2,5 kg *vs.* 1,6 kg para o placebo; $P < 0,05$).

ALBUGON. Criado pela fusão dos genes da albumina humana e GLP-1, o Albugon (GlaxoSmithKline, Triangle Park, NC) é uma proteína recombinante híbrida de GLP-1 e albumina humana que tem uma meia-vida similar à da albumina, ao mesmo tempo em que ativa os receptores de GLP-1. Estudos *in vitro* demonstraram que o Albugon estimula os receptores de GLP-1 com uma potência ligeiramente inferior à da exendina-4, um mimético da incretina (Figura 3).¹⁸

LIRAGLUTIDA. A liraglutida é um análogo acilado do GLP-1, de ação prolongada, que atualmente está sendo pesquisado em estudos clínicos de fase III. As modificações estruturais tornaram o GLP-1 resistente à DPP-IV e incluem um componente de ácido graxo que permite a ligação não covalente à albumina.¹⁹ Que amplia a meia-vida da liraglutida na circulação e seu perfil farmacocinético, permitindo assim a administração uma vez ao dia. Em um estudo com pacientes diabéticos do tipo 2, Chang et al. relataram que uma única dose de liraglutida restaurou a sensibilidade das células β à glicose. Além disso, dois estudos duplo-cegos de 12 semanas de duração demonstraram a eficácia e a segurança da liraglutida no sentido de melhorar a função da célula beta e controlar a glicemia em pacientes com diabetes do tipo 2.^{21,22} No estudo de 190 pacientes com diabetes tipo 2 realizado por Madsbad et al., todas as doses de liraglutida avaliadas, com exceção da menor, diminuíram os níveis de A_{1c} (Figura 4).^{22,23} A dose de 0,75 mg de liraglutida reduziu a A_{1c} em 0,75% em comparação com o placebo ($P < 0,001$). Não foi observado nenhum efeito constante da liraglutida sobre o peso corporal, mas o fármaco foi associado a baixa incidência de hipoglicemia. A incidência de náuseas foi dependente da dose e outros eventos gastrointestinais (p. ex., diarreia,

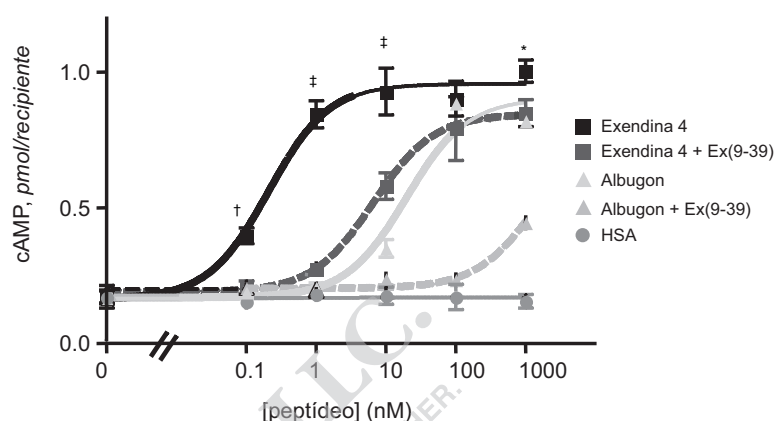
vômitos e constipação), foram em geral leves e transitórios. No estudo de Feinglos et al, 210 pacientes com diabetes tipo 2 previamente tratados com um antidiabético oral foram randomizados para receber metformina com placebo ou uma das cinco doses de liraglutida.²¹ Em doses de 0,45 mg a 0,75 mg uma vez ao dia, a liraglutida melhorou o controle glicêmico e o peso corporal tanto quanto a metformina. Ambos os fármacos foram igualmente tolerados, sem eventos hipoglicêmicos importantes.

MIMÉTICO SINTÉTICO DA INCRETINA

EXENATIDA. A exenatida é um peptídeo de 39 aminoácidos estruturalmente idêntico à exendina-4 nativa — peptídeo isolado das secreções salivares do monstro-de-gila — que compartilha muitas propriedades do GLP-1.²⁴ A exenatida é rapidamente absorvida após injeção subcutânea e liga-se ao receptor de GLP-1 com afinidade similar à do GLP-1. No entanto, é resistente à inativação pela DPP-IV. A exenatida é uma injeção administrada duas vezes ao dia, aprovada pela Food and Drug Administration em 2005, para o tratamento de pacientes diabéticos do tipo 2 que não atingem controle glicêmico adequado com metformina e/ou uma sulfoniluréia. A exenatida melhorou a função das células β e o controle glicêmico em muitos estudos. Em um estudo de 12 pacientes diabéticos do tipo 2, em jejum, que haviam sido previamente tratados com dieta e agentes orais, a exenatida, dependendo da dose, aumentou a secreção de insulina, com resultante queda nas concentrações de glicose.²⁵ A secreção de insulina foi atenuada à medida que os níveis de glicose se normalizaram, uma característica dos análogos do GLP-1 que, segundo se acredita, confere um risco menor de hipoglicemia. Ademais, em um estudo de 28 dias com 109 pacientes diabéticos do tipo 2, que não haviam conseguido controle glicêmico ótimo com dieta e/ou antidiabéticos, a injeção subcutânea de exenatida reduziu de forma significativa a A_{1c} ($P \leq 0,006$) e a frutossamina sérica ($P \leq 0,006$), além de atenuar a elevação da glicemia pós-prandial ($P \leq 0,004$) em comparação com o placebo.²⁶ Nesse estudo a exenatida não teve efeito sobre o peso corporal.

Fehse et al avaliaram o efeito da exenatida sobre a resposta insulínica de primeira e segunda fases após administração intravenosa de glicose em 13 pacientes com diabetes tipo 2 e 12 indivíduos com tolerância normal à glicose.²⁷ A exenatida aumen-

Figura 3. O Albugon Exibe Eficácia Similar à da Exendina-4, Porém com Menos Potência, em Receptores de GLP-1 In Vitro



GLP-1 = peptídeo semelhante ao glucagon 1.

Figura reimpressa com permissão de Baggio et al. *Diabetes*. 2004;53:2492-2500.¹⁸ Copyright © American Diabetes Association.

Figura 4. A Liraglutida Reduz Significativamente a A_{1c} no Diabetes Tipo 2 em 12 Semanas

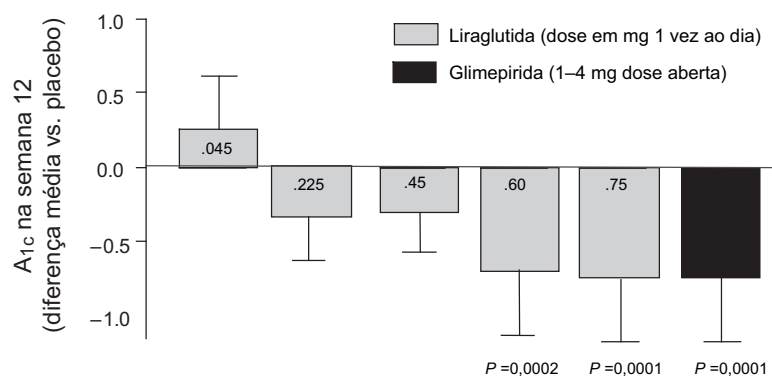


Figura reimpressa com permissão de Matthews et al. *Diabetes*. 2002;51:A84.²³ Copyright © 2002 American Diabetes Association.

tou em 2 a 3 vezes a concentração plasmática de insulina ($P < 0,005$) e de peptídeo C ($P < 0,005$) durante a primeira fase (0–10 minutos) e a segunda fase (10–120 minutos) após o teste de estímulo com glicose. Os diabéticos tipo 2 tratados com exenatida exibiram padrão secretório similar ao dos indivíduos com tolerância normal à glicose e taxas de secreção de insulina mais altas, ao passo que os diabéticos tipo 2 tratados com placebo tiveram uma resposta fraca na primeira fase em comparação com os controles saudáveis (Figura 5).²⁷ Esse é um achado crucial, visto que a secreção diminuída na primeira fase é o defeito metabólico inicial no diabetes tipo 2. Assim, a exenatida melhorou muito a função das células β e restaurou a secreção de insulina na primeira e segunda fases em pacientes com diabetes tipo 2.

Em uma série de 3 importantes estudos de fase III (os estudos AMIGO), a exenatida melhorou o controle glicêmico de pacientes diabéticos tipo 2 que não haviam conseguido controlar a glicemia com metformina em monoterapia, sulfoniluréia em monoterapia ou ambos os agentes combinados.²⁸⁻³⁰ Esses estudos foram duplo-cegos, controlados por placebo, com 30 semanas de duração e randomizaram 733, 336 e 377 pacientes respectivamente, em um esquema de 2:1 a favor da exenatida. A glicemia pós-prandial melhorou nos grupos tratados com exenatida em comparação com os grupos tratados com placebo (Figura 6).²⁸⁻³⁰ Nesses estudos, a A_{1c} inicial variou de 8,2% a 8,7% e diminuiu aproximadamente 1% com a exenatida em comparação com o placebo. Em todos os 3 estudos foi observada uma perda de peso de aproximadamente 2 kg, mas a maior perda ocorreu nos pacientes que receberam metformina mais exenatida. A meta de $A_{1c} < 7\%$ foi atingida respectivamente por 46%, 41% e 35% dos pacientes que receberam 10 μg de exenatida duas vezes ao dia nos estudos de monoterapia com metformina,²⁹ monoterapia com sulfoniluréia,²⁸ e metformina e sulfoniluréia combinadas (representando uma população com diabetes tipo 2 em estágio mais avançado de evolução).³⁰

Nas 52 semanas de extensão aberta dos estudos AMIGO, todos os pacientes foram tratados com exenatida 5 μg duas vezes ao dia nas primeiras 4 semanas antes da titulação para 10 μg duas vezes ao dia.³¹ Os pacientes que haviam rece-

Figura 5. A Exenatida Restaurou a Secreção de Insulina na Primeira Fase em Pacientes Diabéticos do Tipo 2

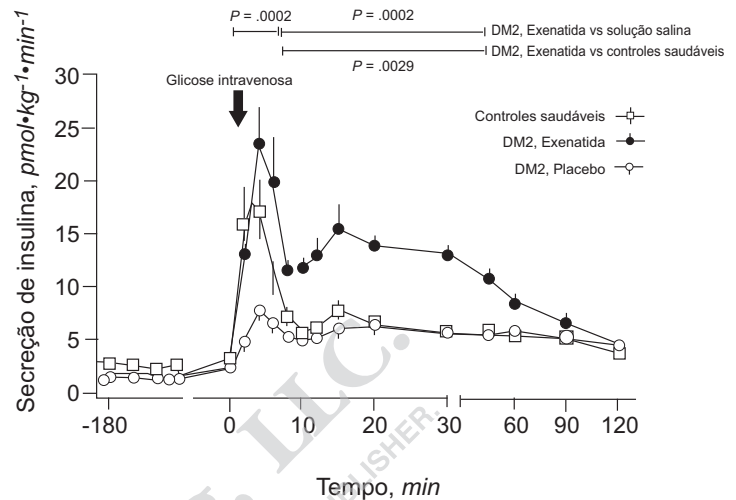
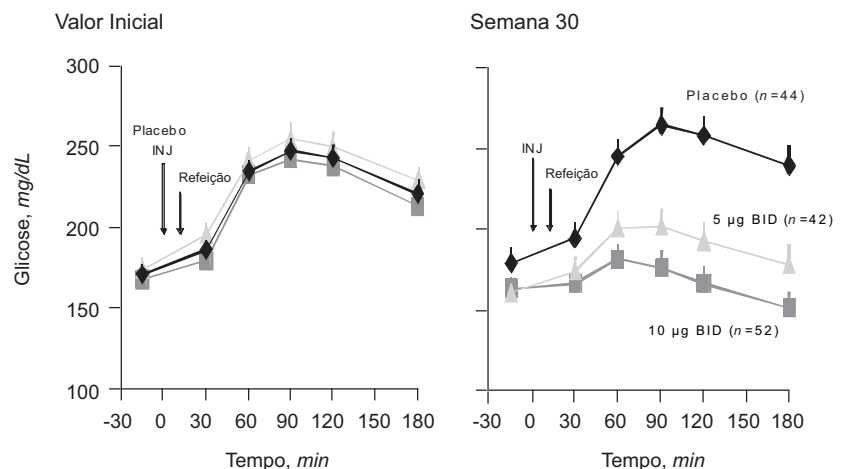


Figura reimpressa com permissão de Fehse et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5991-5997.²⁷

Figura 6. A Exenatida Melhorou a Glicemia Pós-prandial em 3 Estudos AMIGO Combinados



Reduções em 30 semanas, principais estudos combinados (coorte com tolerância à refeição avaliável)

Dados de Buse et al.²⁸, DeFronzo et al.²⁹, Kendall et al.³⁰

bido placebo durante os estudos duplo-cegos apresentaram rápido declínio da A_{1c} ao iniciar o tratamento com exenatida, chegando a níveis similares aos daqueles que receberam tratamento ativo nos estudos duplo-cegos. Após 82 semanas, as alterações médias na A_{1c} , em relação aos valores iniciais, foram similares em todos os grupos (pelo menos -1,1%), e a meta de $A_{1c} \leq 7\%$ foi atingida por 51% dos pacientes que receberam 10 μg de exenatida duas vezes ao dia.

Os pacientes que haviam recebido placebo durante os estudos duplo-cegos também tiveram significativa perda de peso com a exenatida durante o estudo aberto, similar à dos grupos de tratamento ativo durante as primeiras 30 semanas.³¹ A redução média no peso, em relação aos valores iniciais, foi de 4,5 kg em 82 semanas de tratamento com exenatida e de 3,3 kg em 30 semanas de tratamento com exenatida (Figura 7).³¹ Os benefícios da exenatida sobre o controle glicêmico e o peso corporal se mantiveram durante as 82 semanas de estudo.

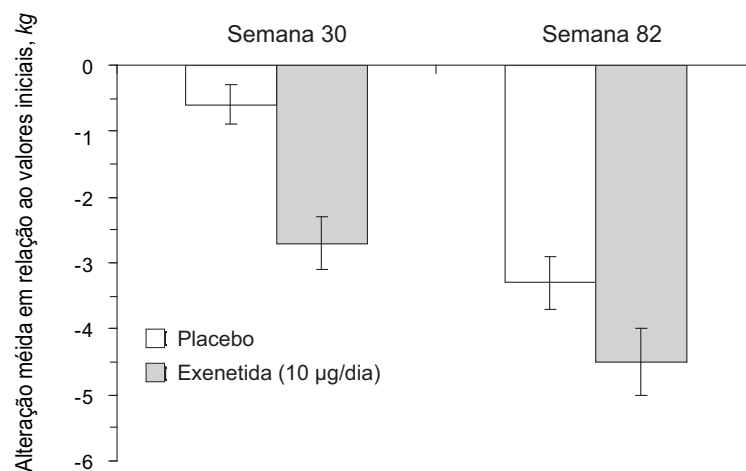
No estudo de 30 semanas sobre a eficácia da exenatida em pacientes diabéticos do tipo 2 previamente tratados com metformina, foram observadas taxas de hipoglicemia similares em todos os grupos de tratamento (5,3%, 4,5% e 5,3% para 10 μg de exenatida, 5 μg de exenatida e placebo, respectivamente).²⁹ Esse resultado seria esperado para um agente que produz secreção de insulina dependente de glicose. Todavia, nos estudos com pacientes tratados com sulfoniluréia em monoterapia ou combinada com metformina, a exenatida foi associada a um aumento da hipoglicemia em comparação com o placebo. Nesses estudos^{28,30} não houve episódios sérios de hipoglicemia, mas houve um episódio hipoglicêmico grave. Os pesquisadores suspeitaram que a hipoglicemia fosse resultado da melhora da glicemia induzida pela exenatida, junto com os efeitos da sulfoniluréia não dependentes da glicose, o que sugere a necessidade de controlar a dose de sulfoniluréia quando se usa exenatida.

Conforme mostrado na Figura 8,³² os eventos adversos mais comuns nos estudos de 30 semanas de duração foram em geral de natureza gastrointestinal. As náuseas foram leves a moderadas e ocorreram com maior frequência nas primeiras 8 semanas de terapia, diminuindo em seguida. As náuseas foram citadas como a causa de abandono do estudo por 3% dos pacientes do grupo da exenatida e 1% dos tratados com placebo. A perda de peso associada à exenatida aumentou com o tempo e foi observada em pacientes que não tiveram náuseas, indicando que as náuseas não foram a sua causa primária.

CONCLUSÕES

As pesquisas sobre a ação da incretina e a descoberta de a ativação dos receptores de GLP-1 melhora o controle glicêmico que no diabetes tipo 2 onde há deficiência de GLP-1 levaram a uma nova abordagem de tratamento do diabetes tipo 2. Estão sendo desenvolvidos inibidores da DPP-IV e análogos do GLP-1, como também incretina miméticos sintéticos, entre os quais a exendina-4 sintética (exenatida); a exenatida foi aprovada pela Food and Drug Administration em 2005. Até agora, os resultados de estudos clínicos tem demonstrado a eficácia desses agentes no sentido de melhorar a glicemia, com efeitos colaterais leves a moderados. É importante observar que esses agentes não foram associados ao característico ganho de peso da maioria das terapias anti-hiperglicêmicas. Na verdade, houve significativa perda de peso com a exenatida. Os estudos também indicaram a capacidade desses agentes de preservar ou melhorar a função e/ou a massa de células β (em animais). As pesquisas continuam no sentido de desenvolver compostos para ampliar a ação da incretina, se constituindo em uma alternativa terapêutica importante para o diabetes tipo 2.

Figura 7. A Exenatida foi Associada à Perda de Peso Persistente



Após a semana 30, os grupos do placebo e da exenatida passaram a receber exenatida abertamente (5 μg duas vezes ao dia durante 4 semanas e depois 10 μg duas vezes ao dia) até a semana 82.

Figura reimpressa com permissão de Blonde et al. A exenatida (exendina-4) reduziu a A_{1c} e o peso corporal em 82 semanas em diabéticos do tipo 2 com sobrepeso. Trabalho apresentado na 65ª Sessão Científica da Associação Americana de Diabetes, 10-14 de junho, San Diego, Califórnia. Resumo 477-P.

Figura 8. Grandes Estudos Clínicos de Fase III: Outros Eventos Adversos Combinados (ITT)

	Placebo (n = 483)	Exenatida BID 5 µg e 10 µg (n = 963)
Náuseas	18%	44%
Vômitos	4%	13%
Diarréia	6%	13%
Sensação de nervosismo extremo	4%	9%
Tontura	6%	9%
Cefaléia	6%	9%
Dispepsia	3%	6%

BID = duas vezes ao dia; ITT = intenção de tratar.

Exenatida [bula]. San Diego, CA: Amylin Pharmaceuticals, Inc; 2005.³²

REFERÊNCIAS

- American College of Endocrinology consensus statement on guidelines for glycemic control. *Endocr Pract.* 2002;8(suppl 1):5-11.
- Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA.* 2004;291:335-342.
- American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology. Medical guidelines for the management of diabetes mellitus: the AACCE system of intensive diabetes self-management—2002 update. *Endocr Pract.* 2002;8(suppl 1):40-82.
- UKPDS. Overview of 6 year's therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes.* 1995;44:1249-1258.
- Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 and the islet β -cell: augmentation of cell proliferation and inhibition of apoptosis. *Endocrinology.* 2003;144:5145-5148.
- Nauck MA, Kleine N, Orskov C, et al. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia.* 1993;36:741-744.
- Rachman J, Barrow BA, Levy JC, Turner RC. Near-normalisation of diurnal glucose concentrations by continuous administration of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in subjects with NIDDM. *Diabetologia.* 1997;40:205-211.
- Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and β -cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet.* 2002; 359:824-830.
- Meneilly GS, Greig N, Tildesley H, et al. Effects of 3 months of continuous subcutaneous administration of glucagon-like peptide 1 in elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:2835-2841.
- Marguet D, Baggio L, Kobayashi T, et al. Enhanced insulin secretion and improved glucose tolerance in mice lacking CD26. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000; 97:6874-6879.
- Hansotia T, Baggio LL, Delmeire D, et al. Double incretin receptor knockout (DIRKO) mice reveal an essential role for the enteroinsular axis in transducing the glucoregulatory actions of DPP-IV inhibitors. *Diabetes.* 2004;53:1326-1335.
- Ahren B, Landin-Olsson M, Jansson PA, et al. The DPP-IV inhibitor, LAF237, reduces fasting and postprandial glucose in subjects with type 2 diabetes over a 4 week period by increasing active GLP-1, sustaining insulin and reducing glucagon. Abstract 65-OR. *Diabetes.* 2003;52(suppl 1):A15.
- Ahren B, Gomis R, Standl E, et al. Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:2874-2880.
- Scott R, Herman G, Zhao P, et al. Twelve-week efficacy and tolerability of MK-0431, a dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitor, in the treatment of type 2 diabetes (T2D). *Diabetes.* 2005;54:A10.
- Herman G, Hanefeld M, Wu M, et al. Effect of MK-0431, a dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitor, on glycemic control after 12 weeks in patients with type 2 diabetes. Paper presented at: the American Diabetes Association 65th Scientific Sessions; June 10-14, 2005; San Diego, Calif. Abstract 541-P.
- Guivarch PH, Castaigne JP, Gagnon C, et al. CJC-1131, a long-acting GLP-1 analog safely normalizes post-prandial glucose excursion and fasting glycemia in type 2 diabetes mellitus. Paper presented at: the 64th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 4-8, 2004; Orlando, Fla. Poster 535.
- Ratner RE, Guivarch PH, Dreyfus JF, et al. Effects of DAC-GLP-1 (CJC-1131) on glycemic control and weight over 12 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. Paper presented at: the 65th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 10-14, 2005; San Diego, Calif. Abstract 10-OR.
- Baggio LL, Huang Q, Brown TJ, Drucker DJ. A recombinant human glucagon-like peptide (GLP)-1-albumin protein (albugon) mimics peptidergic activation of GLP-1 receptor-dependent pathways coupled with satiety, gastrointestinal motility, and glucose homeostasis. *Diabetes.* 2004;53:2492-2500.
- Knudsen LB, Nielsen PF, Huusfeldt PO, et al. Potent derivatives of glucagon-like peptide-1 with pharmacokinetic properties suitable for once daily administration. *J Med Chem.* 2000;43:1664-1669.
- Chang AM, Jakobsen G, Sturis J, et al. The GLP-1 derivative NN2211 restores β -cell sensitivity to glucose in type 2 diabetic patients after a single dose. *Diabetes.* 2003;52:1786-1791.
- 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;22:1016-1023.
- Madsbad S, Schmitz O, Ranstam J, et al. Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Care.* 2004;27:1335-1342.
- Matthews D, Madsbad S, Schmitz O, et al. The long-acting GLP-1 derivative, NN2211, a new agent for the treatment of type 2 diabetes [abstract]. *Diabetes.* 2002;51:A84.
- Doyle ME, McConville P, Theodorakis MJ, et al. In vivo biological activity of exendin (1-30). *Endocrine.* 2005; 27:1-9.
- 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;88:3082-3089.
26. Fineman MS, Bicsak TA, Shen LZ, 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;26:2370-2377.
27. Fehse F, Trautmann M, 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;90:5991-5997.
28. Buse JB, Henry RR, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:2628-2635.
29. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, 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;28:1092-1100.
30. 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;28:1083-1091.
31. Blonde L, Han J, Mac S, et al. Exenatide (exendin-4) reduced A1C and weight over 82 weeks in overweight patients with type 2 diabetes. Paper presented at: the 65th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 10-14, 2005; San Diego, Calif. Abstract 477P.
32. Exenatide [package insert]. San Diego, CA: Amylin Pharmaceuticals, Inc; 2005.

Galen Publishing, LLC.
NO REPRODUCTION WITHOUT PERMISSION FROM THE PUBLISHER.