

Agonistas del GLP-1 e inhibidores de la DPP-4 en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

Mezquita Raya P¹, Reyes García R², De Torres Sánchez A³

¹Servicio de Endocrinología. Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería

²Servicio de Endocrinología. Hospital Rafael Méndez. Murcia

³Clínica San Pedro. Almería

A principios del siglo XX, en 1902, Bayliss y Starling propusieron que la mucosa intestinal contenía sustancias hormonales capaces de estimular la secreción pancreática. Los resultados de estas investigaciones iniciales fueron cuestionados y se estancó el avance en su conocimiento hasta los años 70. En las siguientes décadas, en experimentos realizados primero en perros y posteriormente en sujetos sanos, se demostró que la respuesta insulínica era distinta cuando se administraba glucosa por vía oral o intravenosa. Este hallazgo, denominado efecto incretina, se caracterizó por una respuesta insulínica mayor tras la administración enteral de glucosa que tras una infusión isoglucémica intravenosa (infusión intravenosa de glucosa que reproduce exactamente las mismas fluctuaciones de la glucemia plasmática que la sobrecarga de glucosa por vía oral). Fue atribuido a sustancias liberadas por el intestino ante la llegada de nutrientes capaces de estimular la secreción de insulina que se denominaron incretinas¹.

Las principales incretinas son el GIP (polipéptido insulínico dependiente de glucosa) y GLP-1 (péptido análogo de glucagón tipo 1). El GIP se sintetiza por las células endocrinas K, presentes en la porción proximal del intestino delgado, y el GLP-1 por las células L, localizadas principalmente en la porción distal. Durante el ayuno, las concentraciones plasmáticas de GLP-1 y GIP son bajas y aumentan exponencialmente ante la presencia de nutrientes en el tubo digestivo. Ambas incretinas presentan una semivida corta, puesto que son rápidamente degradadas por la enzima DPP (dipeptidil-peptidasa)-IV. La DPP-IV es una enzima ubicua, presente

en el endotelio de distintos órganos y en el torrente circulatorio, que rompe estos péptidos y genera dos fracciones sin actividad biológica. Así, en modelos experimentales en humanos, prácticamente todo la cantidad administrada en bolo intravenoso desaparece tras varios minutos del torrente circulatorio².

Ambas incretinas estimulan potentemente la función de la célula beta. Por otra parte, el GLP-1 inhibe la acción de la célula alfa y disminuye la producción de glucagón y, por tanto, la liberación hepática de glucosa. La capacidad hipoglucemiante del sistema incretina resulta de la suma de ambos efectos sobre el islote pancreático, ocurre exclusivamente ante concentraciones aumentadas de glucemia y cesa al alcanzar la normoglucemia. Se estima que son responsables de hasta 60% de la respuesta insulinémica postprandial³. En resumen, las incretinas son un conjunto de enterohormonas capaces de incrementar la secreción insulínica e inhibir la secreción de glucagón de manera glucosa-dependiente.

Diversos estudios han demostrado que el GLP-1 es capaz de proteger a la célula beta. Así, se ha demostrado, tanto en modelos animales como en modelos humanos *in vitro*, su acción antiapoptótica y pre-proliferativa. El efecto fundamental de la estimulación aguda con GLP-1 de la célula beta es el aumento glucosa-dependiente de la secreción insulínica. La estimulación mantenida mejora la transcripción y síntesis de insulina, mientras que el estímulo prolongado se asocia al efecto protector sobre la masa celular beta⁴. Además, el GLP-1 produce diversos efectos extrapancreáticos que complementan su acción normoglucemiante. El receptor

del GLP-1 se expresa también en otros tejidos aparte del pancreático: sistema nervioso, endotelio, corazón, riñón, pulmón y tubo digestivo. Entre sus acciones extra-pancreáticas destaca su capacidad de inhibir la sensación de apetito, tanto en el sistema nervioso central como por enlentecimiento del vaciamiento gástrico, lo que da como resultado un descenso significativo de la ingesta calórica y pérdida ponderal⁵.

Se ha comprobado la presencia de receptores para GLP-1 en el miocardio⁶ y su administración ha demostrado efectos beneficiosos sobre el sistema vascular y la función cardiaca. Así, en pacientes con disfunción sistólica grave tras un infarto agudo de miocardio el tratamiento con GLP-1 se acompañó de una mejoría de la fracción de eyección⁷. En pacientes con diabetes y cardiopatía isquémica, la administración de GLP-1 ha demostrado mejorar diferentes parámetros de función endotelial⁸. Estos hallazgos sugieren que el tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1 en la diabetes puede suponer otros beneficios además del control de la glucemia. Por otra parte, los datos actuales sugieren que los niveles de GLP-1 alcanzados a través de la inhibición de la DPP-IV son insuficientes para desarrollar estos efectos cardioprotectores, aunque es posible obtenerlos con la administración de agonistas del receptor de GLP-1⁹. En este sentido, se ha demostrado que liraglutida induce una mayor estimulación del receptor de GLP-1 que vildagliptina¹⁰ e incluso que exenatida¹¹.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se caracteriza por un defecto insulinoscretor y un exceso de la secreción de glucagón. Estas alteraciones se relacionan con una reducción de la sensibilidad del islote pancreático a ambas incretinas, principalmente al GIP, y en menor medida con un descenso de su secreción postprandial¹². El deterioro de la secreción de insulina típico de la DM2 puede contrarrestarse con la administración de GLP-1 exógeno. En esta línea, se ha demostrado que la administración subcutánea de GLP-1 a pacientes con DM2 descompensada mediante una bomba de infusión continua normaliza la glucemia e induce una pérdida ponderal relevante, sin que existan fenómenos de taquifilia o desensibilización del receptor¹³.

Naturalmente, esta vía de administración plantea problemas de orden práctico, tanto por la complejidad del régimen terapéutico como por una elevada demanda de adquisición de conocimientos por parte del paciente, que ha llevado a la investigación farmacológica a buscar líneas diferentes de actuación sobre el sistema de las incretinas. Dado que el GLP-1 mantiene relativamente intacta su capacidad funcional en la DM2, los esfuerzos terapéuticos han ido encaminados a desarrollar fármacos potenciadores de su efecto. Actualmente, la investigación farmacológica sobre el sistema de las incretinas ha identificado dos líneas de actuación terapéutica diferentes. La primera, los incretín-potenciadores, consiste en la inhibición de la enzima que degrada el GLP-1; y la segunda, los incretín-miméticos, en el desarrollo de agonistas del receptor del GLP-1 resistentes a la degradación por la DPP-IV.

INCRETÍN-POTENCIADORES

Los incretín-potenciadores son fármacos capaces de inhibir la acción catabólica de la enzima DPP-IV, lo que se traduce en un aumento de la proporción de la fracción activa de ambas incretinas. Los estudios realizados han puesto de manifiesto una elevación de las concentraciones de GLP-1 y de GIP tras la administración de estos fármacos, tanto en individuos sanos como en pacientes con DM2^{14,15}. Hay dos tipos de agentes inhibidores de la enzima DPP-4: los que mimetizan el dipéptido N-terminal de los sustratos de la enzima, como la vildagliptina, y los inhibidores no péptido-miméticos, como la sitagliptina. En la presente revisión nos centraremos en los dos fármacos que completaron los estudios fase III, sitagliptina y vildagliptina. Actualmente, se están desarrollando nuevos inhibidores de DPP-IV (saxagliptina, alogliptina...).

Estos fármacos se administran por vía oral, se absorben con rapidez, reducen la actividad DPP-IV de forma dosis-dependiente y han demostrado un bajo potencial de interacciones farmacológicas. Aproximadamente, el 80% de la dosis administrada de sitagliptina se elimina inalterada en orina. No se han descrito cambios clínicamente significativos en sujetos con aclaramiento

de creatinina de al menos 50 ml/min, pero los pacientes con filtrados inferiores presentan aumento de los niveles plasmáticos que hacen necesario un ajuste de dosis en función del grado de insuficiencia renal. No se recomienda su uso en caso de insuficiencia renal moderada/grave ni insuficiencia hepática grave. La vildagliptina se elimina principalmente por hidrólisis. Se han notificado casos raros de disfunción hepática que cedieron tras la interrupción del tratamiento, por lo que se recomienda monitorizar la función hepática basal y a intervalos de tres meses durante el primer año de tratamiento. La exposición sistémica aumenta en sujetos con insuficiencia renal. Por tanto, la vildagliptina está contraindicada en caso de insuficiencia hepática o renal moderada/grave.

Los ensayos realizados incluyeron estudios doble ciego controlados con placebo en monoterapia y añadidos a metformina, sulfonilureas o glitazonas; en el caso de sitagliptina, tratamiento combinado con metformina y sulfonilureas. La eficacia fue similar para sitagliptina y vildagliptina, que mostraron reducciones de HbA1c en torno a 0,6-1%¹⁶.

Una de las ventajas de este nuevo grupo terapéutico es su efecto sobre la evolución ponderal. A diferencia de la ganancia ponderal que ocurre con las glitazonas o las sulfonilureas, el efecto en el peso de los inhibidores de la DPP-IV puede considerarse neutro. Otra ventaja fue la baja tasa de hipoglucemias encontrada en la mayoría de los estudios, que confirma su mecanismo de acción glucosa-dependiente, sólo discretamente incrementada en la combinación con otros secretagogos insulínicos como las sulfonilureas. El rendimiento observado en los ensayos realizados con ambos fármacos fue similar, con mínimas diferencias atribuibles al nivel basal de HbA1c requerido para la inclusión de los pacientes en cada estudio. Los dos inhibidores disponibles no han sido aún comparados directamente, pero los resultados apuntan a que su potencia hipoglucemiante es semejante. En un metanálisis publicado en el año 2007, ambos inhibidores de la DPP-IV mejoraron el control glucémico de forma similar, tanto en monoterapia como añadidos a terapias previas¹⁷.

Hay otros péptidos sustratos de la DPP-IV así como posibles interacciones de la regulación inmunitaria que entrañan un riesgo teórico con el uso clínico de sus inhibidores. De acuerdo con lo demostrado hasta el momento, los inhibidores selectivos de la DPP-4 no inducen modificaciones inmunológicas relevantes. Sin embargo, en el metanálisis mencionado se identificó un aumento del riesgo de nasofaringitis (RR: 1,2; CI 95%: 1,0-1,4), infección urinaria (RR: 1,5; CI 95%: 1,0-2,2) y cefalea (RR: 1,4; CI 95%: 1,1-1,7). El aumento de la tasa de infecciones con sitagliptina fue confirmado en otra revisión sistemática¹⁷. Este potencial incremento de infecciones respiratorias de vías altas junto con el mayor coste que representan frente a otras opciones terapéuticas antidiabéticas, son las razones por las que no han sido incluidos en el algoritmo para el manejo farmacológico de la DM2 del consenso conjunto ADA-EASD¹⁸. No obstante, han sido incluidos en la guía clínica para el manejo de la diabetes elaborada por la Canadian Diabetes Association del año 2008¹⁹ y están presentes, como terapia alternativa, en el borrador de las guías para el tratamiento de la DM2 pendientes de finalizar por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)²⁰. Habrá que esperar a los resultados de los estudios de seguimiento a largo plazo, tanto en seguridad como en efectividad, para determinar de forma concluyente su papel entre las diversas opciones disponibles para el tratamiento de la DM2.

INCRETÍN-MIMÉTICOS

Los incretín-miméticos son sustancias capaces de interactuar con el receptor del GLP-1 (rGLP1) de forma más duradera que la molécula nativa. El aumento de la vida media puede conseguirse tanto por modificaciones estructurales, que le confieren resistencia frente a la degradación por la enzima DPP-IV, como por diversos mecanismos farmacológicos que prolongan la semivida del compuesto tras su administración. Los fármacos agonistas se clasifican según su origen en derivados de la exendina (origen animal) y análogos del GLP-1 humano.

AGONISTAS DEL RGLP-1 DE ORIGEN ANIMAL

El descubrimiento de la exendina-4 en la secreción salivar del reptil *Heloderma suspectum*, también denominado Monstruo de Gila, ha permitido el desarrollo de diversos fármacos incretín-miméticos. Son sustancias activas en el rGLP-1, pero debido a su origen animal presentan diferencias significativas en la homología de secuencia con el GLP-1.

La exenatida, una elaboración sintética de la exendina-4, es el primero de ellos y ha sido comercializado en 2005 en Estados Unidos y en 2008 en España. Es un péptido de 39 aminoácidos resistente a la degradación por la DPP-IV, que presenta una homología del 53% con el GLP-1. Actúa en el rGLP-1 y reproduce sus acciones, pancreáticas y extra-pancreáticas. Es posible que también actúe en otros receptores, ya que provoca respuestas diferentes al GLP-1 en diversos tejidos. Tras su administración subcutánea las concentraciones sanguíneas aumentan rápidamente y alcanzan el nivel máximo en 90 minutos; gracias a su degradación más lenta, presenta una vida plasmática efectiva próxima a los 240 minutos. La administración preprandial de exenatida induce un descenso de la excursión glicémica postprandial que se atribuye a tres efectos principales: incremento de la secreción insulínica, precoz y tardía, descenso de la concentración de glucagón y enlentecimiento del vaciamiento gástrico²¹. Como era de esperar, se ha demostrado que el efecto normoglucemiante postprandial es más potente que el conseguido por la sitagliptina²². En situación de hipoglucemia, la secreción de insulina decrece rápidamente y se conserva la respuesta contrarreguladora (glucagón, cortisol, catecolaminas y hormona de crecimiento).

Los ensayos realizados incluyeron estudios doble ciego controlados con placebo en monoterapia²³, añadidos a metformina²⁴, sulfonilureas²⁵, glitazonas²⁶, tratamiento combinado con metformina más sulfonilureas²⁷ y frente a diversos regímenes insulínicos^{28,29}. La eficacia fue discretamente superior a la encontrada en los estudios de los fármacos inhibidores de la DPP-IV, con descensos de HbA1c en relación con el valor basal de 0,78% añadido a monoterapia previa con

metformina, 0,86% añadido a sulfonilurea y 0,8% añadido a terapia combinada con metformina y sulfonilurea. A diferencia de la ganancia ponderal de las terapias antidiabéticas previas o al efecto neutro de los incretín-potenciadores, los pacientes que recibieron exenatida presentaron una pérdida de peso significativa. Esta pérdida, que alcanzó los 0,7-2,5 Kg en los estudios de combinación con antidiabéticos orales, fue superior (4,1-5,4 Kg de peso) en los estudios en los que demostró análogo control metabólico frente a insulina glargina o mezcla bifásica de análogos de insulina. El riesgo de hipoglucemia fue similar a placebo, excepto en los estudios de combinación con sulfonilureas. En el metanálisis mencionado se comunicó un aumento significativo del riesgo de hipoglucemia (RR: 2,3; CI 95%: 1,08-4,88). Por este motivo, se recomienda una reducción de la dosis de sulfonilurea al iniciar el tratamiento con exenatida. A finales de 2007 se publicaron los resultados a tres años de la extensión de los ensayos de fase III³⁰, en la que los pacientes que continuaron en tratamiento con exenatida (n=217, aproximadamente 15% del grupo inicial) mantenían la tendencia ponderal negativa (-5,3 Kg) y un grado similar de mejoría de control metabólico frente al basal (HbA1c -1%, HbA1c basal alrededor de 8,2%) que el alcanzado tras la conclusión de la fase inicial de estos ensayos a 30 semanas (HbA1c -1,1%). En este estudio también se ha objetivado una reducción de las cifras de lípidos en los pacientes tratados con exenatida (triglicéridos -12%, colesterol total -5%, colesterol LDL-6%), y aumento de colesterol HDL de 24%. Estos efectos fueron superiores en el subgrupo con mayor pérdida ponderal, aunque no se observó correlación entre los cambios en parámetros lipídicos y los cambios ponderales.

Los efectos adversos más frecuentes de los agonistas de GLP-1 son de naturaleza gastrointestinal (náuseas, emesis y, menos frecuentemente, diarrea). Se consideran relacionados con su capacidad para alterar la motilidad gastrointestinal. En el metanálisis mencionado se identificó un aumento del riesgo de náuseas (RR: 3,17; CI 95%: 2,16-2,64), vómitos (RR: 3,52; CI 95%: 2,64-4,7) y diarrea (RR: 2,27, CI 95%: 1,75-2,94)¹⁷; sin embargo, la tasa de abandono por estos efectos

adversos fue baja, ya que su incidencia disminuyó tras las semanas iniciales de tratamiento. En octubre de 2007, la FDA alertó de un posible incremento del riesgo de pancreatitis aguda secundario al tratamiento con exenatida³¹. A pesar de que no se ha definido una relación causal, recomendó retirarlo en caso de sospecha, no reiniciarlo después del tratamiento de una pancreatitis confirmada y valorar otras terapias antidiabéticas en pacientes con este antecedente.

Actualmente se están realizando los ensayos de la fase III de otras nuevas moléculas derivadas de la exendina. AVE0010 es un análogo de exendina-4, de 44 aminoácidos, resistente a degradación por DPP IV, 4 veces más potente sobre el receptor GLP-1³². Presenta una vida media superior a exenatida, lo que hace posible su administración una vez al día. Paralelamente, se está desarrollando una formulación semanal de exenatida (Exenatida LAR -Long-Acting Release-) basada en una técnica de encapsulación en microesferas de polímeros. Tras su administración subcutánea, estas microesferas se degradan lentamente y liberan el fármaco de forma gradual, en concentraciones estables y detectables incluso meses tras la última dosis. Presenta los inconvenientes de requerir reconstitución previa a la administración y precisar una aguja subcutánea de mayor calibre que las utilizadas habitualmente. En septiembre de 2008 se publicaron los resultados de un estudio de analogía, de 30 semanas de duración, en el que la formulación semanal produjo una pérdida ponderal similar (3,6 frente a 3,7 Kg) y mayor descenso de la HbA1c (HbA1c -1,9% frente a 1,5%) que el tratamiento con exenatida dos veces al día³³.

ANÁLOGOS DEL RGLP-1

Los análogos se obtienen mediante cambios en la estructura del GLP-1 humano que les confieren resistencia a la acción de la DPP IV, capacidad de auto-asociación y/o unión a la albúmina, lo que da lugar a una prolongación significativa de su efecto.

Recientemente se han comunicado los resultados de la fase III del primero de estos compuestos: la liraglutida. Resulta de una única sustitución en posición 34

(arginina por lisina) y la adición de un ácido graso de 16 carbonos mediante un residuo de ácido glutámico. Estas modificaciones le permiten aumentar su capacidad de auto-asociación tras su administración subcutánea y unirse de forma no covalente a la albúmina, de modo que menos de un 2% circula en su forma libre. Los datos de los estudios farmacocinéticos demostraron una absorción lenta, sostenida y dosis-dependiente, con una vida media de 10-14 horas, que permite su uso en administración única diaria³⁴. De esta manera consigue un nivel mínimo estable tras la administración de tres dosis diarias y se ha demostrado que mantiene mayores niveles de GLP-1 que los incretín-potenciadores o exenatida¹¹. Los datos existentes sobre su aclaramiento indican que no está significativamente influido por la excreción renal o hepática, ni precisa de ajuste de dosificación en sus alteraciones. Además, presenta un bajo potencial de interacciones farmacológicas.

Los ensayos aleatorizados han puesto de manifiesto su eficacia en diversos regímenes terapéuticos. En monoterapia, comparado con glibemipirida 8 mg/día, liraglutida 1,8 mg/día consiguió mayor descenso de HbA1c (glibemipirida: -0,51% frente a liraglutida: -1,14%, $p < 0,0001$) con un efecto ponderal favorable (glibemipirida: 1,12 Kg frente a liraglutida: -2,45 Kg, $p = 0,0001$)³⁵. Añadido a metformina, consiguió descender HbA1c frente a placebo de forma similar a glibemipirida (liraglutida 1,8 mg/día: -1% frente a basal; glibemipirida: -0,98% frente a basal), ambas significativamente superiores a placebo (placebo: 0,09% frente a basal) y mejor evolución ponderal (liraglutida 1,8 mg/día: -2,79 Kg frente a basal; glibemipirida: 0,95 Kg frente a basal; placebo: -1,51 Kg frente a basal)³⁶. Añadido a glibemipirida, disminuyó HbA1c más que placebo o rosiglitazona (liraglutida 1,8 mg/día: -1,13% frente a basal; rosiglitazona: -0,44% frente a basal; placebo: 0,23% frente a basal, liraglutida 1,8 frente a rosiglitazona: $p < 0,0001$) e incrementó más la pérdida ponderal que rosiglitazona (-2,34 Kg, $p < 0,0001$)³⁷. En los estudios en los que se valoró su rendimiento añadido a terapia combinada (metformina más sulfonilurea, metformina más rosiglitazona), liraglutida consiguió mejores resultados en HbA1c y en evolución ponderal

que insulina glargina o placebo³⁸. El efecto ponderal fue similar al conseguido en los ensayos de exenatida y el riesgo de hipoglucemia también bajo. Los principales efectos adversos fueron gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea) y resultaron transitorios, menos frecuentes que los descritos con el uso de exenatida y, en general, bien tolerados.

Los dos fármacos agonistas rGLP-1 más avanzados en su desarrollo han sido comparados directamente en un ensayo clínico aleatorizado. En este estudio, el brazo tratado con liraglutida presentó un mayor descenso de HbA1c (liraglutida 1,8 mg/día: -1,12% frente a exenatida 10 mcg/12 horas: -0,79%; $p < 0,0001$), menor riesgo de hipoglucemia (episodios de hipoglucemia grave: liraglutida 0 frente a exenatida 2; hipoglucemia leve [eventos/paciente/año]: liraglutida 1,9 frente a exenatida 2,6; $p = 0,0131$) y efecto ponderal similar al brazo tratado con exenatida³⁹. El efecto adverso más frecuente para ambas terapias fueron las náuseas, con una proporción de pacientes similar al inicio del estudio. Sin embargo, el porcentaje de pacientes con náuseas de entre los tratados con liraglutida disminuyó en mayor medida durante el transcurso del estudio (liraglutida: 5ª semana 8%, 10ª semana 4%, 26ª semana 3%; exenatida: 5ª semana 18%, 10ª semana 13%, 26ª semana 10%).

El tratamiento con liraglutida ejerce otros efectos más allá del control de la glucemia. Así, induce descensos de diferentes marcadores de riesgo cardiovascular, como PAI-1 y BNP, y además ha demostrado en diferentes estudios reducir las cifras de presión arterial hasta 8 mmHg y los valores de triglicéridos un 22%⁴⁰. Por otra parte, en cultivos de células embrionarias fetales humanas e islotes procedentes de donantes, liraglutida ha demostrado aumentar el número de células beta e inhibir su apoptosis^{41,42}. Estos datos, si bien son prometedores, necesitan ser confirmados en estudios de seguimiento a largo plazo.

Los medicamentos peptídicos son potencialmente inmunogénicos. En el caso de exenatida, los tres ensayos pivotaes mostraron que más de 40% de los pacientes desarrollan anticuerpos anti-exenatida²⁵. El porcentaje de pacientes que formaron estos anticuerpos fue uniforme en los diversos estudios²⁴. En la mayoría de

estos casos, los niveles disminuyeron a lo largo del tiempo y el grado de control metabólico obtenido fue comparable al observado en sujetos que no desarrollaron anticuerpos. Sin embargo, 3% de pacientes con anticuerpos positivos no presentaron respuesta glucémica aparente²⁷. En el caso del liraglutida, gracias a que conserva elevada homología con la estructura del GLP-1 nativo, los ensayos clínicos realizados en fase III demostraron una respuesta antigénica notablemente inferior (8,6%).

Actualmente se están llevando realizando ensayos con otros análogos de GLP-1 (fase III: taspoglutida; fase II: NNC0113-217) que permiten su administración semanal.

A diferencia de los inhibidores de la DPP-IV, las guías clínicas para el tratamiento de la DM2 incluyen el uso de los análogos del GLP-1 entre las opciones terapéuticas. En el algoritmo para el tratamiento de la DM2 del consenso conjunto ADA-EASD¹⁸ estos fármacos se encuadran dentro del grupo de terapias menos validadas por su más reciente desarrollo junto a pioglitazona. En el borrador de actualización de las guías para el tratamiento de la DM2 pendientes de finalizar por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)²⁰ se considera su uso en terapia combinada con metformina y/o sulfonilurea en los siguientes supuestos: IMC superior a 35 Kg/m² con problemas médicos asociados e IMC inferior a 35 Kg/m² para pacientes en los que la terapia con insulina conlleve implicaciones ocupacionales o en los que la pérdida de peso beneficie a otras enfermedades concomitantes, como la apnea del sueño.

CONCLUSIONES

Los fármacos derivados del sistema de las incretinas representan un importante avance en el tratamiento de la DM2. Consiguen una mejoría significativa del control metabólico junto con un bajo riesgo de hipoglucemias y un efecto ponderal beneficioso. Posiblemente, la eficacia normoglucemiante descrita en los estudios realizados hubiera sido mayor si el grado de descompensación hiperglucémica de los participantes también lo hubiera sido (HbA1c basal alrededor de 8-8,5%),

como ocurrió en los ensayos realizados con otras terapias actualmente disponibles, en los que la HbA1c basal fue generalmente superior (a menudo de 9-10%). Actualmente, representan una opción terapéutica interesante para pacientes con DM2 que conservan cierto grado de reserva pancreática y que no están respondiendo

adecuadamente a antidiabéticos orales en monoterapia o terapia combinada. En un futuro tendremos la posibilidad de evaluar su rendimiento en otros escenarios clínicos, como, por ejemplo, en pacientes insulinizados, y su capacidad para reducir el riesgo cardiometabólico y el aumento de la morbilidad asociada a la DM2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Efendic S, Portwood N. Overview of incretin hormones. *Horm Metab Res* 2004;36:742-6.
2. Kieffer TJ, McIntosh CH, Pederson RA. Degradation of glucose dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide-1 in vitro and in vivo by dypeptidyl peptidase IV. *Endocrinology* 1995;1:3585-96.
3. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dypeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696-705.
4. Thorkildsen C, Neve S, Larsen BD, Meier E, Petersen JS. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist ZP10A increases insulin mRNA expression and prevents diabetic progression in db/db mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;307:490-6.
5. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest* 1998;101:515-20.
6. Bullock BP, Heller RS, Habener JF. Tissue distribution of Messenger ribonucleic acid encoding the rat glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology* 1996;137:2968-78.
7. Nikoladis LA, Mankad S, Sokos GG, Miske G, Shan A, Elalhi D, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004;109:962-5.
8. Nystrom T, Gutniak MK, Zhang Q, Zhang F, Holst JJ, Ahren B, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:1209-15.
9. Rose A, Mocann MM, Carr RD, Brand CI, Yellon DM. Glucagon-like peptide-1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes* 2005;54:146-51.
10. Mari A, Sallas WM, He YL. Vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, improves model-assessed beta-cell function in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4888-94.
11. Jonker D, Toff AD, Kristensen P, Knudsen I, Watson F. Pharmacokinetic modelling of the once-daily human GLP-1 analogue liraglutide in healthy volunteers and comparison to exenatide. *Diabetes* 2007 (Suppl 1): Abstract 0605-P.
12. Nauck MA, El-Ouaghlidi A, Gabrys B, Hucking K, Holst JJ, Deacon CF et al. Secretion of incretin hormones (GIP and GLP-1) and incretin effect after oral glucose in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Regul Pept* 2004;122:209-17.
13. 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;40:205-11.
14. Herman GA, Bergman A, Stevens C, Kotey P, Yi B, Zhao P et al. Effects of single oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on incretin and plasma glucose levels after an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4612-9.
15. Mari A, Scherbaum WA, Nilson PM, Lalanne G, Schweizer A, Dunning BE et al. Characterization of the influence of vildagliptin on model assessed beta-cell function in patients with type 2 diabetes and mild hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:103-9.
16. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch C. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD006739.
17. 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.
18. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2009;32:1-11.
19. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2008;32 (suppl 1):S1-201.
20. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes. Full guideline Draft* for consultation, October 2008. (<http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=folder&o=42277>).
21. Nielsen L, Baron A. Pharmacology of exenatide

BIBLIOGRAFÍA

- (shyntetic exendin 4) for the treatment of type 2 diabetes. *Curr Opin Invest Drugs* 2003;4:401-5.
22. De Fronzo RA, Okerson T, Viswanatan P, Guan X, Holcombe JH, MaConell L. Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulina and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric intake: a randomized, cross-over study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:2943-52.
 23. Drucker D, 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 randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008;372:1240-50.
 24. De Fronzo R, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman S, 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.
 25. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2628-35.
 26. Zinman B, Hoogwert BJ, Duran Garcia S, Milton DR, Giaconia JM, Kim DD et al. The effects of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2007;146:477-85.
 27. Kendall DM, Riddle MC, Rosentock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28:1083-91.
 28. Nauck MA, Duran S, Kim D, Johns D, Northrup J, Festa A et al. A comparison of trice-daily exenatide and biphasic insulina aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 2007;50:259-67.
 29. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143:559-69.
 30. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH 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.
 31. US Food and Drugs Administration. Information for Healthcare Professionals. <http://www.fda.gov/Cder/Drug/InfoSheets/HCP/exenatide2008HCP.htm>
 32. Werner U. Preclinical pharmacology of the new GLP-1 receptor agonist AVE0010. *Ann Endocrinol* 2008;69:164-5.
 33. Kim D, MacConell L, Zhuang, Khotare PA, Trautmann M, Fineman M 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.
 34. Elbrond B, Jakobsen G, Larsen S, Agero H, Jensen LB, Rolan P et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of a single-dose of NN2211, a long-acting glucagon-like peptide-1 derivative, in healthy male subjects. *Diabetes Care* 2002;25:1398-404.
 35. Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009;373:473-81.
 36. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Sha NS, Tankova T, Mitha IH, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:84-90.
 37. Marre M, Shaw J, Brandle M, Bebakar WMW, Kamaruddin NA, Strand J et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabetic Medicine* 2009;26:268-78.
 38. Russell-Jones D et al, Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P et al. Efficacy and safety of the human GLP-1 analog liraglutide in combination with metformin and TZD in patients with type 2 diabetes mellitus (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 2009 Mar 16. [Epub ahead of print].
 39. Blonde L, Rosentock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett J. Liraglutide: superior glycaemic control versus exenatide when added to metformin and/or sulphonylurea in type 2 diabetes (LEAD-6). *Can J Diabetes* 2008; 32(S):A107.
 40. Courreges JP, Vilsvoll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, Krarup T, Schmitz O et al. Beneficial effects of once-daily liraglutide, a human glucagon-like peptide-1 analogue, on cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 2008;25:1125-31.
 41. Piper K, Dijkstra I, Dunleavy L, Hanley NA. The long-acting GLP-1 analog, liraglutide, increased X cell numbers during early human development. *Diabetologia* 2005; A151.
 42. Hui H, Wang C, Xu J, Hui Z, Perfetti R. Liraglutide inhibits cell death in human isolated islets by regulating the expression of apoptosis-related genes. *Diabetes* 2006;A1993.