

Incretinas e incretinomiméticos: actualización en liraglutida, una nueva opción terapéutica para pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Martínez Martín FJ

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

Todos lo hemos oído ya muchas veces, pero no por ello deja de ser cierto: la diabetes tipo 2 (DM-2) y la obesidad son la gran pandemia del siglo XXI. Hasta tiempos recientes estaban confinadas al mundo desarrollado, pero en la actualidad crecen de forma explosiva también en los países en desarrollo. En grandes zonas del Tercer Mundo el hambre ha pasado a ser un problema minoritario, y en su lugar aumenta exponencialmente la prevalencia de la obesidad, incluyendo a la población infantil. En gran medida éste es un precio a pagar por el crecimiento económico, que se acompaña de cambios profundos en el estilo de vida, con reducción de las necesidades de realizar esfuerzo físico y aumento de la disponibilidad de alimentos altamente calóricos.

Sin duda es la obesidad la responsable principal del aumento espectacular de la prevalencia de la DM-2 que se está produciendo en las últimas décadas en todo el mundo pero que actualmente incide muy especialmente en sus áreas menos desarrolladas. Esta pandemia de DM-2 se traduce en una incidencia creciente de complicaciones derivadas tanto de la macroangiopatía diabética (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica) como de la microangiopatía (neuropatía, oftalmopatía, nefropatía), que tienen un enorme coste personal y social, y amenazan con colapsar los sistemas de atención sanitaria en todo el mundo; además son las responsables principales de que la tendencia secular hacia el alargamiento progresivo de la esperanza de vida humana haya empezado a invertirse, según la OMS¹.

Desgraciadamente el tratamiento farmacológico

de la DM-2 muchas veces tiende a empeorar el problema subyacente de la obesidad. Aunque esto no ocurre con la metformina, que es la primera opción farmacológica en todas las guías terapéuticas actuales, es un efecto adverso que presentan casi todos los fármacos situados en el segundo nivel terapéutico (sulfonilureas, tiazolidindionas e insulina)², con la importante excepción del análogo de insulina Detemir³. Sin embargo, la aparición de nuevos fármacos basados en el sistema de las incretinas nos permite continuar manteniendo un control metabólico adecuado de nuestros pacientes sin por ello incrementar su peso corporal, y en muchos casos contribuyendo a reducirlo.

LAS INCRETINAS: GIP Y GLP-I

La ingestión de alimentos, y por tanto su presencia en el tubo digestivo, invoca la secreción de múltiples hormonas gastrointestinales implicadas en la regulación de la motilidad gastrointestinal, las secreciones gástrica, biliar y pancreática exocrina, la absorción de nutrientes y la secreción de glucagón, insulina y somatostatina por las células alfa, beta y delta de los islotes pancreáticos. Algunas de estas hormonas tienen además potentes efectos sobre el sistema nervioso central (en relación con los mecanismos de control de la ingesta y del metabolismo energético) y sobre muchos otros órganos (corazón y grandes vasos, músculo esquelético, hueso, tejido adiposo, riñones), aunque nuestro conocimiento de estas funciones periféricas es aún escaso.

El concepto de "incretina" deriva de una importante observación clásica: la administración de carbohidratos

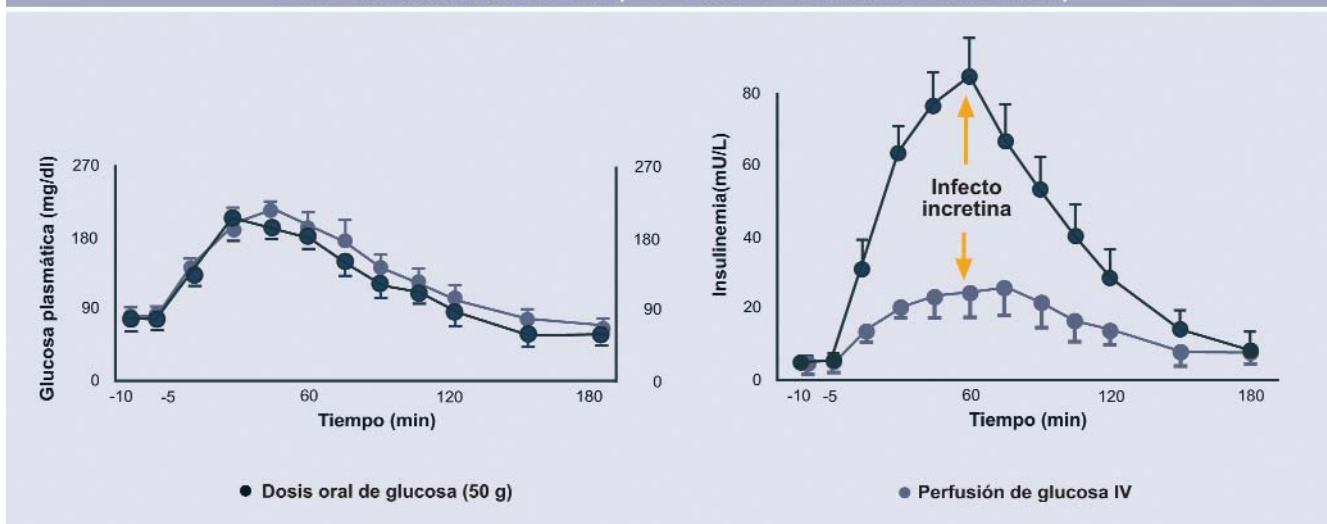
por vía oral tiene un efecto insulínotropo marcadamente superior al de la administración intravenosa de glucosa a dosis que producen idéntico efecto hiperglucemiante^{4,5} (figura 1). Desde que este efecto fue descubierto se atribuyó a la acción de una o varias hormonas gastrointestinales que aún no se habían identificado, con capacidad de estimular directamente la función celular beta⁴. A estas hormonas se las denominó genéricamente "incretinas". La primera incretina identificada fue el GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide)⁶, un péptido de 42 aminoácidos producido en las células neuroendocrinas K del intestino delgado proximal. Sin embargo, la potencia insulínótropa de esta hormona es escasa y apenas justifica una pequeña parte del efecto incretina; por otra parte, tampoco parece tener efectos significativos sobre la motilidad gástrica ni sobre los centros hipotálamicos de control de la ingesta.

Mayor importancia tuvo el descubrimiento del GLP-1 (glucagon-like peptide 1), a partir de la clonación del gen del proglucagón⁷. Existen dos formas equipotentes en la circulación, correspondientes a los fragmentos 7-36 y 7-37 del proglucagón, y se segrega en las células enteroendocrinas L, presentes mayoritariamente en el íleon terminal y el colon. La gran mayoría

del efecto incretina se debe a la acción de esta hormona, que tiene además otras muchas acciones, incluyendo un marcado efecto anorexígeno⁸. Un hallazgo de gran interés es que en estas mismas células L se producen al menos otros dos potentes péptidos anorexígenos, la oxintomodulina y el péptido YY (PYY), aunque no tienen acción insulínótropa⁸. Una consideración obvia es que parece adecuado que la presencia de nutrientes en regiones distales del intestino desencadene los mecanismos de saciedad, pero por el contrario sería inadecuado demorar el efecto insulínotropo de los alimentos hasta fases avanzadas de la digestión, puesto que se precisa una rápida secreción de insulina para evitar la hiperglucemia postprandial. En efecto, los niveles plasmáticos de GIP y de GLP-1 se elevan desde los primeros minutos de la ingesta, mucho antes de que los alimentos alcancen el íleon terminal; probablemente este efecto se debe a un mecanismo neuroendocrino, aunque también se han detectado pequeñas cantidades de células L productoras de GLP-1 en el intestino delgado proximal⁸.

Los niveles plasmáticos de GIP y de GLP-1 son muy bajos durante el ayuno y aumentan rápidamente con la ingesta, pero también decaen rápidamente puesto

Figura 1. LA RESPUESTA SECRETORA DE INSULINA ES MAYOR DESPUÉS DE LA TOMA DE GLUCOSA ORAL QUE DE LA INFUSIÓN DE GLUCOSA IV, A PESAR DE QUE LA CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA EN PLASMA SEA SIMILAR (ADAPTADO DE LA REFERENCIA 5)



que ambos péptidos son rápidamente degradados por la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4), una enzima de distribución prácticamente ubicua. En efecto, la semivida plasmática de ambas incretinas no supera los dos minutos, y la cantidad de GLP-1 intacto (biológicamente activo) es sólo alrededor del 10% del total⁷.

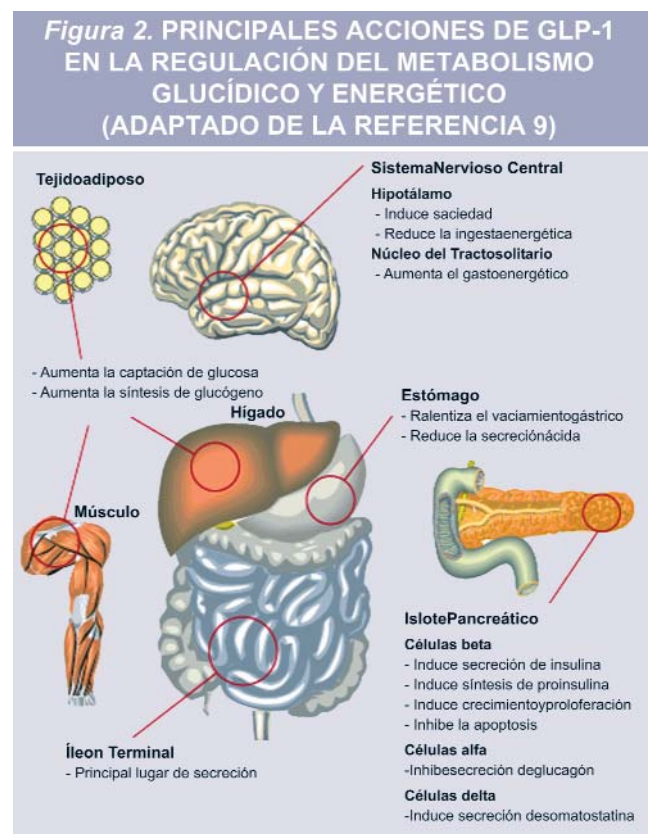
Tanto el GIP como el GLP-1 ejercen sus acciones a través de la estimulación de sendos receptores de membrana (GIPR y GPL-1R) de la familia de los receptores acoplados a la proteína G⁹. El GIPR es abundante en las células beta insulares, con muy escasa presencia en otras células o tejidos, aunque se ha descrito en el tejido adiposo y en el sistema nervioso central. Por otra parte, el GPL-1R se expresa de forma abundante tanto en células insulares alfa, beta y delta como en el sistema nervioso central y en múltiples tejidos periféricos: corazón y grandes vasos, sistema nervioso central, riñones, hígado, pulmones, tejido adiposo, músculo esquelético y huesos, además de a lo largo del tubo digestivo.

En las células beta de los islotes pancreáticos, el GLP-1 tiene múltiples efectos: aumenta rápidamente los niveles de AMP-cíclico y del calcio iónico intracelular, lo que rápidamente produce exocitosis de la insulina previamente sintetizada; sin embargo, este proceso es glucosa-dependiente y se encuentra bloqueado en presencia de hipoglucemia¹⁰. La estimulación mantenida del receptor induce la transcripción del gen de proinsulina y la biosíntesis de insulina; además, tanto en modelos animales como en cultivos de islotes humanos incrementa la masa celular beta estimulando su proliferación y crecimiento a la vez que aumentando su resistencia a la apoptosis⁹. En las células alfa inhibe la secreción de glucagón, pero de manera glucosa-dependiente, y en presencia de hipoglucemia la secreción de glucagón está preservada incluso en presencia de altas concentraciones de GLP-1¹¹.

El GLP-1 tiene otras múltiples acciones relacionadas con la homeostasis de la glucosa y el metabolismo energético⁹. Ralentiza el vaciamiento gástrico y reduce la secreción hidrociorhídrica; en los tejidos

hepático, muscular y adiposo potencia las acciones de la insulina, aumenta la captación de glucosa y la síntesis de glucógeno a la vez que inhibe la gluconeogénesis hepática; en el sistema nervioso central actúa sobre los centros de la saciedad (fundamentalmente el núcleo arqueado hipotalámico) y reduce la ingestión energética, así como en el núcleo del tracto solitario regulando la actividad del sistema nervioso autónomo, lo que da como resultado un aumento del gasto energético. Un resumen de estas acciones se presenta en la **figura 2**.

Se han descrito por otra parte acciones protectoras de la estimulación del GPL-1R sobre el corazón, el cerebro, los pulmones, los riñones, los huesos y otros órganos, además de la mejoría del aprendizaje y la memoria en animales de experimentación^{8,12}, pero es todavía muy poco lo que conocemos sobre estos efectos y no se ha podido constatar su posible relevancia clínica, por lo que no serán revisados aquí.



INCRETINAS Y DIABETES MELLITUS TIPO 2

Puesto que las incretinas, y GLP-1 en particular, desempeñan un papel tan importante en el metabolismo energético y la glucorregulación, es de suponer que su defecto pueda tener repercusiones adversas sobre estos campos. En efecto así es. Se han desarrollado modelos en roedores con mutaciones inactivantes del gen de GLP-1 que presentan hiperglucemia basal e intolerancia a hidratos de carbono con secreción muy reducida de insulina¹³. En voluntarios humanos sanos se ha ensayado durante periodos cortos un inhibidor del GLP-1R, la exendina 9-39¹⁴, que indujo hiperglucemia, hipoin-sulinemia, hiperlucagonemia y vaciamiento gástrico acelerado.

Por otra parte existe pruebas de que en los pacientes con DM-2 el efecto incretina está notablemente reducido (*figura 2*)¹⁵. Se ha observado que la secreción de GIP está conservada en la DM-2, pero su acción insulínica está notablemente reducida^{16,17}; lo contrario sucede con GLP-1, cuya secreción está notablemente reducida¹⁸ y cuya capacidad insulínica permanece intacta^{16,17}. En efecto, mediante dosis farmacológicas de GLP-1 se puede obtener un

notable incremento de la secreción de insulina en pacientes con DM-2, tanto en la fase inicial como en la fase tardía¹⁷.

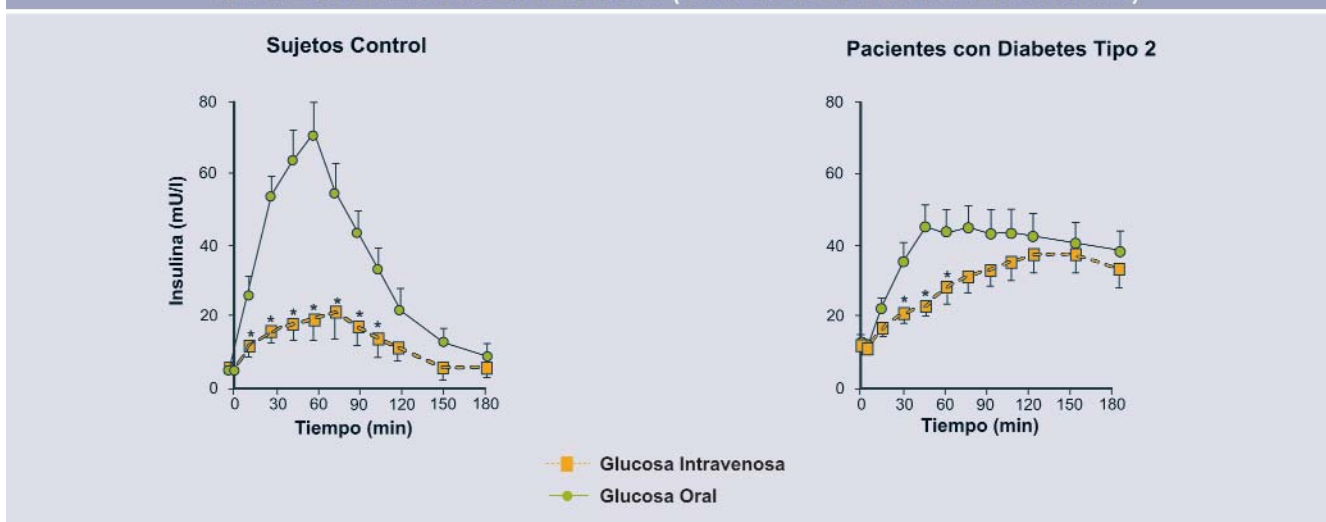
Estos defectos en la producción y/o la acción de las incretinas en la DM-2 son sin duda una pieza importante en el rompecabezas de la fisiopatología de esta enfermedad y han mejorado nuestro conocimiento de la misma (desgraciadamente todavía muy incompleto), pero por otra parte nos han abierto posibilidades terapéuticas muy interesantes.

TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS BASADOS EN EL SISTEMA INCRETINA

Aunque disponemos de un amplio arsenal farmacológico contra la diabetes tipo 2, es obvio que los tratamientos actuales tienen importantes limitaciones: mala tolerancia frecuente para la metformina y la acarbosa, riesgo de hipoglucemia con la insulina y los secretagogos de insulina, aumento de peso con las sulfonilureas, las tiazolidindionas y las insulinas... No hemos logrado detener la tendencia de la enfermedad a la progresión, y el grado de control metabólico de nuestros pacientes es en general bajo.

Entre las incretinas, GIP no ha sido un blanco

Figura 3. EL EFECTO INCRETINA ESTÁ NOTABLEMENTE DISMINUÍDO EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2, PESE A QUE LA RESPUESTA SECRETORA DE INSULINA A LA GLUCOSA INTRVENOSA ESTÁ CONSERVADA. (ADAPTADO DE LA REFERENCIA 15)



atractivo para el tratamiento farmacológico por su escasa potencia insulínica y la resistencia a sus efectos en la DM-2, además de la ausencia de efectos pleiotrópicos significativos. Por el contrario, GLP-1 es de gran interés por su potente efecto sobre la secreción insulínica para el que no existe resistencia apreciable en la DM-2, además de sus acciones pleiotrópicas, entre las que destaca la reducción del apetito y la ingestión calórica.

En efecto, la infusión continua de GLP-1 a pacientes con DM-2¹⁹ logra una mejoría muy notable del perfil glucémico, pero solamente cuando la infusión se mantenía sin interrupción durante las 24 horas, debido a la vida plasmática extremadamente corta de GLP-1. Se ha mantenido este tratamiento de forma ininterrumpida durante 6 semanas a un grupo de pacientes con DM-2, lo que originó una normalización casi completa del perfil metabólico con restauración de la capacidad secretora de insulina y de la sensibilidad a la misma, junto con una pérdida ponderal significativa²⁰. Este ensayo es de gran interés como prueba del concepto de tratamiento de la DM-2 con incretinas, pero obviamente no es viable mantener un tratamiento basado en una infusión continua de fármacos en una enfermedad crónica como la diabetes.

Puesto que la degradación de las incretinas es un efecto de la actividad de DPP-4, un posible enfoque farmacológico consiste en el bloqueo de esta actividad mediante un inhibidor específico⁹. De hecho, estos inhibidores están disponibles en nuestro arsenal (sitagliptina y vildagliptina en la actualidad, próximamente saxagliptina y alogliptina) y son plenamente activos por vía oral. Estos fármacos tienen ciertas ventajas sobre los antidiabéticos orales previamente disponibles: tienen una tolerancia excelente, no producen hipoglucemia y no aumentan el peso corporal. Por otra parte, aumentan sólo de forma modesta los niveles circulantes de GLP-1 y no tienen efecto apreciable sobre el vaciamiento gástrico ni sobre la ingestión calórica o el peso corporal.

Un enfoque alternativo es la obtención de un análogo de GLP-1 con buena actividad sobre el GLP-1R

pero resistente a la degradación por DPP-4. La búsqueda de péptidos biológicamente activos en el veneno de la saliva de un lagarto, *Holoderma suspect* (Monstruo del Gila), dio lugar al hallazgo de un péptido denominado exendina-4, que presenta una homología de aproximadamente 50% con GLP-1²¹. Este péptido tiene actividad agonista sobre el GLP-1R y es resistente a la degradación por la DPP-4, lo que le otorga una vida plasmática de 60-90 minutos, con lo que se obtienen concentraciones terapéuticas durante 4-6 horas tras la inyección subcutánea²². Se ha obtenido mediante técnicas de ingeniería genética exendina-4 sintética (exenatida) que también está disponible actualmente en nuestro mercado. Es activo únicamente por vía parenteral y precisa al menos 2 inyecciones subcutáneas diarias. Con este fármaco (asociado a antidiabéticos orales) se ha obtenido un control metabólico semejante al logrado con la adición de insulina glargina²³, además de una pérdida ponderal de 2,2 Kg en 16 semanas de tratamiento y una escasa incidencia de hipoglucemias. Este fármaco provoca molestias gastrointestinales (náuseas y vómitos, raramente diarrea) en 30-50% de los pacientes, aunque tienden a disminuir con el tiempo y habitualmente no obligan a suspender el tratamiento; por otra parte, cerca de la mitad de los pacientes desarrollan anticuerpos anti-exenatida, que no parecen tener transcendencia clínica ni limitan la efectividad del tratamiento, excepto cuando los títulos son muy elevados. Se ha informado de casos aislados de pancreatitis necrohemorrágica en pacientes tratados con exenatida, aunque su relación con el fármaco no está bien establecida.

FARMACOLOGÍA BÁSICA DE LIRAGLUTIDA. ENSAYOS INICIALES

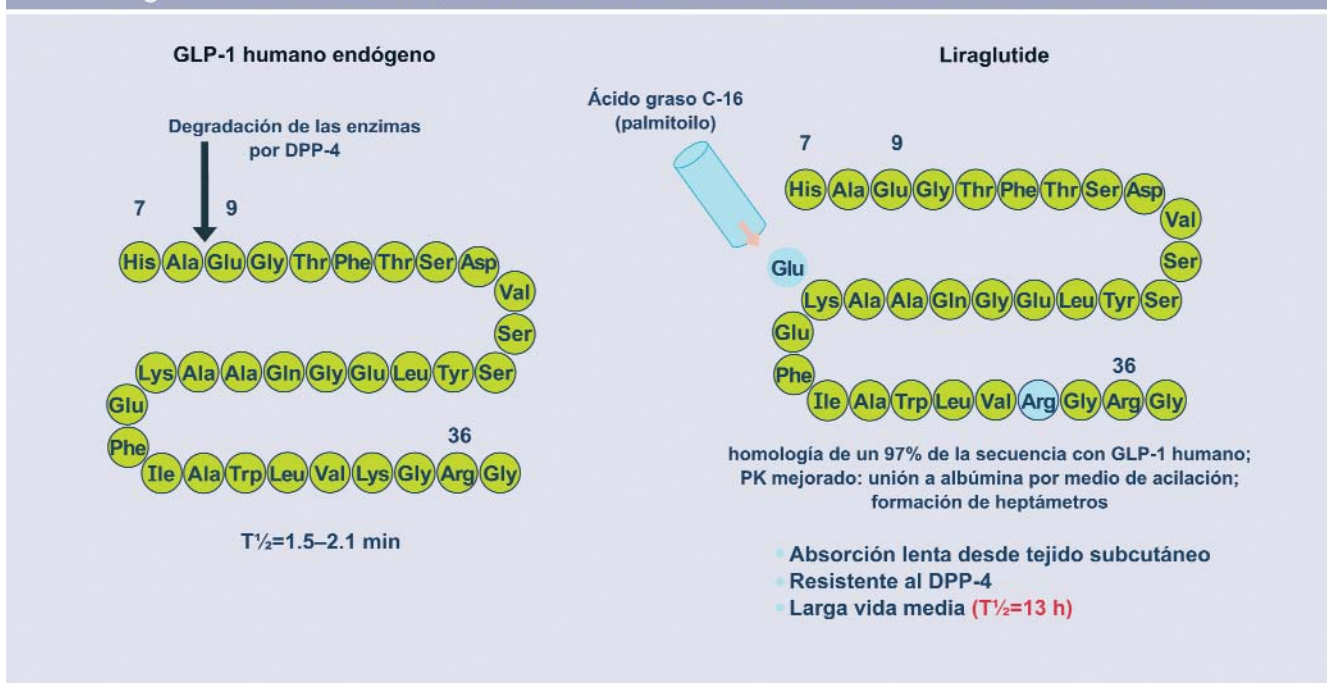
Liraglutida (conocido en su fase de desarrollo como NN2211) es una molécula concebida como análogo de GLP-1 de acción prolongada y resistente a la degradación por DPP-4, con una homología de 97% respecto a la secuencia de GLP-1 humano: tiene en posición 34 arginina en sustitución de valina (lo

que modifica el punto isoelectrico e impide la degradación por DPP-4), y en la lisina correspondiente a la posición 26 tiene añadido ácido glutámico que enlaza una molécula de ácido graso de 16 carbonos (palmitoilo) (*figura 4*). Este radical palmitoilo se une a la albúmina plasmática mediante enlaces no covalentes, de forma que sólo 1-2% de la dosis total circula en forma libre. La lenta absorción desde el tejido subcutáneo (donde forma heptámeros que se disocian de forma progresiva) y la unión posterior a proteínas plasmáticas le otorga una vida plasmática media de unas 13 horas, por lo que se mantienen niveles terapéuticos con una inyección subcutánea diaria^{24,25}. Se metaboliza lentamente por la DPP-4 y la NEP (endopeptidasa neutra 24.11), de forma que alrededor de 90% de liraglutida circulante se encuentra intacta. Sin embargo, no se detecta liraglutida intacta en los productos de excreción, y las concentraciones de sus metabolitos son muy bajas, lo que indica que se degrada en pequeños fragmentos peptídicos. Como consecuencia no son necesarios ajustes de dosis en caso de insuficiencia renal²⁶.

En voluntarios sanos, la farmacocinética de liraglutida no se ve afectada por el sexo ni la edad cuando se ajustan las dosis al peso corporal; las concentraciones plasmáticas aumentan de forma dosis-dependiente, al menos hasta la dosis de 25 mcg/Kg, pero la semivida permanece constante²⁷.

Los estudios preliminares (fases I y II) demostraron que los efectos de liraglutida son muy semejantes a los de GLP-1 (*figura 2*). Un estudio a corto plazo (1 semana) en pacientes con DM-2 demostró mejoría de la función celular tanto alfa como beta, con aumento de la producción de insulina, tanto en la fase inicial como en la tardía, e inhibición de la secreción de glucagón; además se observó reducción de la resistencia insulínica periférica y de la glucemia basal y la postprandial²⁸. Un ensayo de 8 semanas en pacientes obesos con DM-2 demostró además reducción de la HbA1c, enlentecimiento del vaciamiento gástrico y sensación de saciedad, con pérdida ponderal de 0,7 Kg y redistribución de la masa corporal, con tendencia hacia la reducción de la masa grasa y aumento de la masa magra²⁹. Un

Figura 4. ESTRUCTURA QUÍMICA DE GLP-1 HUMANO ENDÓGENO Y DE LIRAGLUTIDE



ensayo de 12 semanas comparó en pacientes tipo 2 la eficacia hipoglucemiante de dosis bajas de liraglutida (de 0,045 a 0,75 mg) con placebo y con glimepirida. La reducción de hemoglobina glicosilada fue semejante con liraglutida y con glimepirida (0,75% y 0,74%); ambas superiores a la obtenida con placebo³⁰. En otro ensayo de 12 semanas en diabéticos tipo 2 previamente tratados con metformina, se comparó el mantenimiento de esta terapia con la sustitución por dosis de liraglutida de 0,045, 0,225, 0,45, 0,6 y 0,75 mg; las 3 dosis más altas obtuvieron resultados sobre glucemia comparables a los de metformina, mientras que las 2 dosis más bajas resultaron inferiores. Todas las dosis redujeron el peso corporal y la masa grasa³¹. En estos ensayos iniciales no se observó aumento significativo de la incidencia de hipoglucemias; en un estudio de clamp con hipoglucemia progresiva se observó que por debajo de 65 mg/dl de glucemia dosis elevadas de liraglutida no inhiben la producción de glucagón ni estimulan la de insulina³².

Por otra parte, el análisis de estos ensayos sugirió que se estaban utilizando dosis subóptimas de liraglutida, por lo que se ensayaron dosis más elevadas (de hasta 2 mg) en pacientes con mal control glucémico (9,4% de HbA1c en promedio) previamente tratados con metformina, comparando el mantenimiento de esta terapia, su cambio a liraglutida o la combinación de ambos fármacos. Los resultados fueron especialmente favorables para la combinación, con reducción de 70 mg/dl en la glucemia basal y de 0,8% en la HbA1c en comparación con la monoterapia con metformina³³. Además en este ensayo se observó una reducción de peso corporal significativamente superior en los dos grupos tratados con liraglutida (2,1 Kg en monoterapia y 2,2 Kg en combinación) que la del grupo que mantuvo monoterapia con metformina (1,7 Kg); para establecer si la pérdida de peso se relacionaba con la presentación de náuseas, se realizó un nuevo análisis excluyendo a los sujetos que habían mantenido náuseas durante más de una semana, pero se mantuvo la misma diferencia entre los tratamientos³³.

Otro estudio³⁴ de dosis más elevadas (0,65, 1,25 y 1,9 mg) en monoterapia durante 14 semanas, en pacientes con DM-2 y HbA1c media de 8,3%, demostró reducciones dosis-dependientes de HbA1c de 0,98%, 1,4% y 1,45%, respectivamente, junto con reducciones también dosis-dependientes de la glucemia basal (de hasta 61 mg/dl) y del peso corporal (de hasta 3 Kg).

ENSAYOS EN FASE IIIA CON LIRAGLUTIDA: EL PROYECTO LEAD

Con liraglutida se ha completado recientemente un ambicioso programa de ensayos clínicos en fase III, encuadrados en el programa LEAD (siglas en inglés de Acciones y Efectos de Liraglutida sobre la Diabetes), que incluye en total a unos 4.500 pacientes y abarca todos los estadios clínicos de la DM-2 (*figura 5*). De los 6 grandes ensayos que forman el programa LEAD, los 4 primeros han sido publicados en los primeros meses de 2009 en forma de artículos^{35,36,37,38}, mientras que de los dos últimos existen únicamente resúmenes publicados^{39,40}. Los datos demográficos de los estudios LEAD se muestran en la tabla 1. Los datos sobre reducción de HbA1c en estos estudios se presentan en la figura 6. Todos los estudios fueron controlados y aleatorizados, con seguimiento de 26 semanas (excepto LEAD 3, con una duración de 52 semanas) y a doble ciego, excepto LEAD 5 (por ser inviable al tratarse de una comparación con insulina glargina). En todos los ensayos se inició el tratamiento con una dosis de 0,6 mg diarios, con incrementos semanales de 0,6 mg hasta 1,2 mg o 1,8 mg.

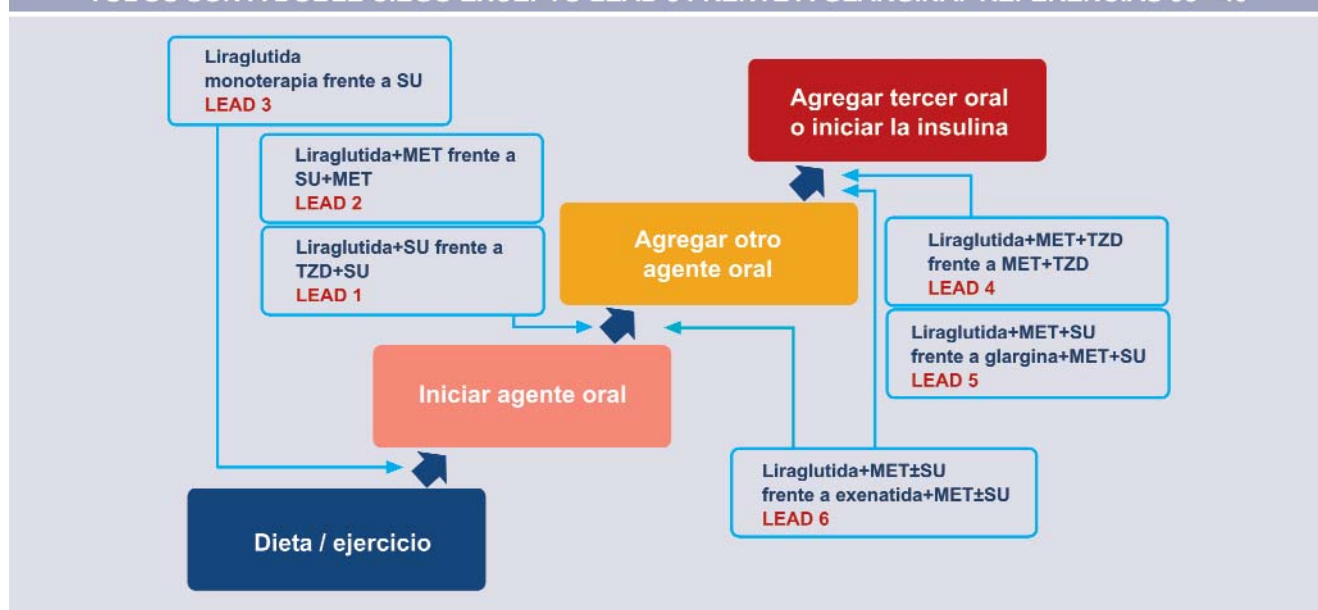
En el ensayo LEAD 1³⁵ se comparó el efecto de la adición de liraglutida (a dosis diarias de 0,6, 1,2 o 1,8 mg diarios) frente a rosiglitazona (4 mg diarios) o placebo en pacientes tratados con glimepirida (2-4 mg diarios), sobre el control glucémico, el peso corporal y la tolerancia. Para ello se reclutaron 1.041 pacientes en 116 centros de 21 países. Las dosis de liraglutida de 1,2 y 1,8 mg redujeron la HbA1c en 1,1% y resultaron significativamente superiores a rosiglitazona

(0,4%) y a placebo (aumento de 0,23%); la dosis de 0,6 mg de liraglutida resultó algo menos efectiva (0,6%). Las reducciones en las glucemias basal y postprandial también resultaron superiores con liraglutida a las dosis de 1,2 y 1,8 mg (pero no a la de 0,6 mg) frente a la rosiglitazona. Con la rosiglitazona el peso corporal aumentó en 2,1 Kg, significativamente superior a los cambios observados con placebo y liraglutida (reducción de 0,2 Kg con 1,8 mg). Los efectos adversos fueron tolerables en todos los grupos e incluyeron hipoglucemias leves (<10%), náuseas (<11%), vómitos (<5%) y diarrea (<8%). Los autores concluyeron que la adición de liraglutida a dosis de 1,2 o 1,8 mg diarios en pacientes con DM-2 previamente tratada con sulfonilureas tuvo un perfil de seguridad aceptable y resultó superior a la adición de rosiglitazona en cuanto a los efectos sobre HbA1c, glucemias basales y postprandiales y peso corporal.

En el ensayo LEAD 2³⁶ se reclutaron 1.091 pacientes con DM-2 previamente tratados con metformina (2.000 mg diarios) y se comparó el efecto de la adición de liraglutida (a dosis diarias de 0,6, 1,2

o 1,8 mg diarios) frente a glibeprida (4 mg diarios) o placebo. La HbA1c se redujo de manera semejante (1%) en los pacientes tratados con liraglutida (1,2 y 1,8 mg) y con glibeprida, pero algo menos en los tratados con 0,6 mg de liraglutida (0,7%); y aumentó en 0,1% en los que recibieron placebo. Los cambios en la glucemia basal y en la proporción de pacientes controlados también fueron semejantes en los pacientes tratados con liraglutida y con glibeprida. El peso corporal aumentó en 1,0 Kg en los pacientes tratados con glibeprida y se redujo (1,8, 2,6 y 2,8 Kg, respectivamente) en los tratados con liraglutida. La tasa de hipoglucemias leves con liraglutida fue de 3%, semejante a la de placebo, pero muy significativamente inferior a la observada con glibeprida (17%). En los grupos tratados con liraglutida hubo mayor incidencia de náuseas (11-19%) que en los tratados con glibeprida o placebo (3-4%), pero resultó ser leve y transitoria en la mayoría de los casos. La conclusión de los autores es que en los pacientes previamente tratados con metformina la eficacia hipoglucemiante de liraglutida a las dosis

Figura 5. ESQUEMA DEL PROGRAMA LEAD: EFECTO Y ACCIÓN DEL LIRAGLUTIDE SOBRE LA DIABETES. TODOS LOS ESTUDIOS SON DE 26 SEMANAS DE DURACIÓN (EXCEPTO LEAD 3, DE 52 SEMANAS); TODOS SON A DOBLE CIEGO EXCEPTO LEAD 5 FRENTE A GLARGINA. REFERENCIAS 35 - 40

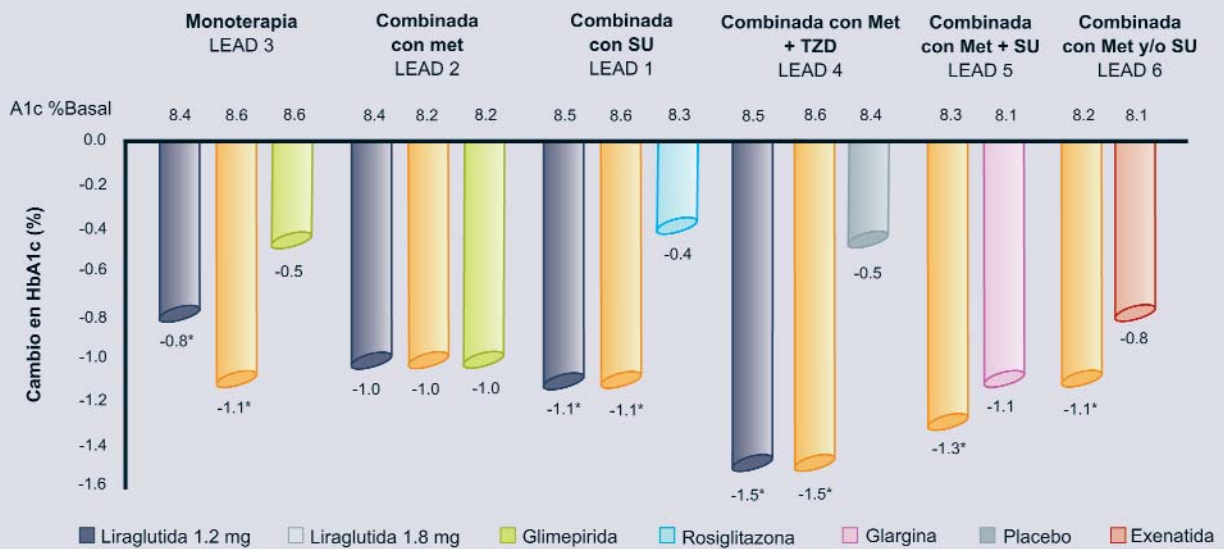


de 1,2 o 1,8 mg fue comparable a la de glimepirida 4 mg, pero con mejores efectos sobre peso corporal y tasa de hipoglucemia, aunque con mayor incidencia de náuseas.

LEAD 3³⁷ comparó los efectos de la monoterapia con liraglutida a dosis de 1,2 y 1,8 mg diarios con los de una dosis elevada de glimepirida (8 mg) durante 52 semanas en 746 pacientes con DM-2. Se trata del único estudio disponible con duración mayor de semanas; se está realizando un seguimiento adicional de 4 años. A diferencia del anterior ensayo, los resultados fueron netamente favorables para liraglutida en cuanto a control glucémico, con reducciones de HbA1c de 0,84% y 1,14% para las dosis de 1,2 y 1,8 mg, respectivamente, ambas significativamente superiores a la reducción de 0,51% obtenida con glimepirida. Los objetivos de HbA1c por de bajo de 7% y de 6,5% se alcanzaron también en una proporción significativamente mayor de los pacientes tratados con

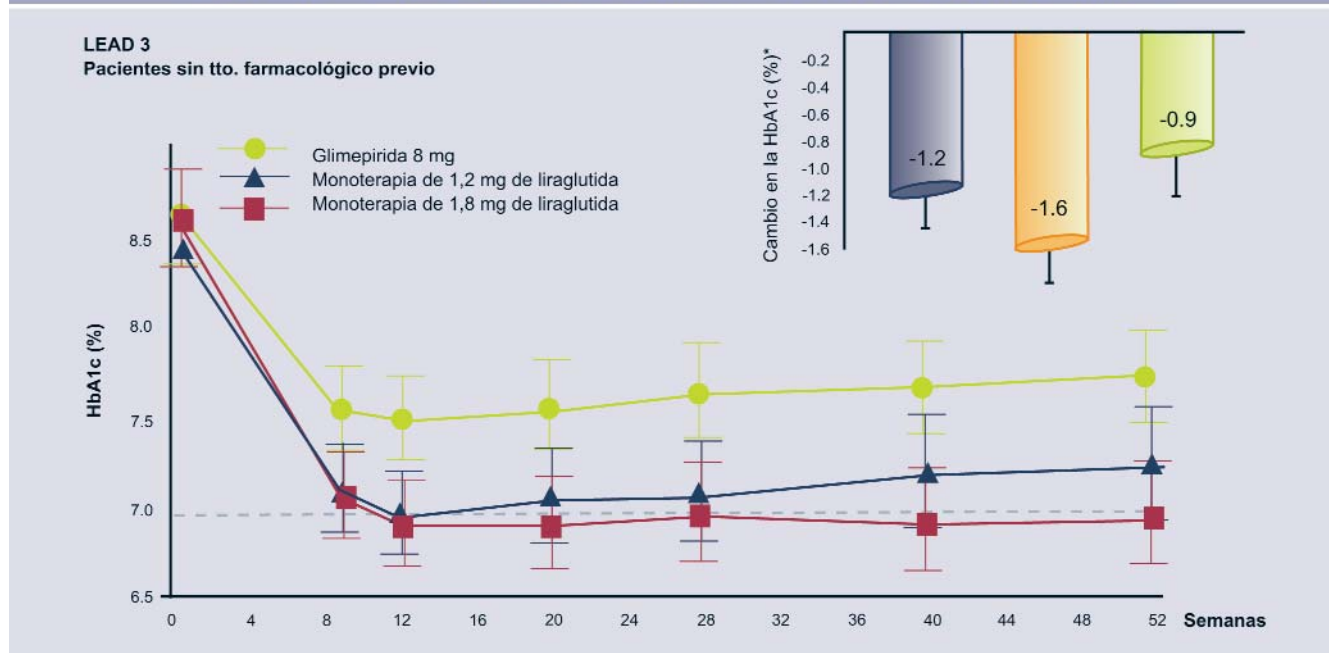
liraglutida, tanto para la dosis de 1,8 mg (51% y 38%, respectivamente) como para la de 1,2 mg (43% y 28%, respectivamente), en comparación con los tratados con glimepirida (28% y 16%, respectivamente). En los pacientes sin tratamiento farmacológico previo el tratamiento con 1,8 mg de glimepirida permitió mantener la HbA1c por debajo de 7% durante las 52 semanas de seguimiento (*figura 7*). También se redujeron de manera significativamente mayor las glucemias basales y postprandiales en los pacientes tratados con liraglutida que en los tratados con glimepirida. El peso corporal se redujo durante las primeras 16 semanas y luego se estabilizó, con reducciones significativas de 2,1 y 2,5 Kg para las dosis de 1,2 y 1,5 mg de liraglutida, mientras que con glimepirida el peso aumentó en 1,1 Kg (*figura 8*). La circunferencia de la cintura se redujo en 3 cm con liraglutida 1,8 mg y aumentó en 0,4 cm con glimepirida; esta diferencia también fue altamente significativa. El efecto adverso

Figura 6. RESULTADOS DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA EN EL PROGRAMA LEAD: EFECTO Y ACCIÓN DEL LIRAGLUTIDE SOBRE LA DIABETES. TODOS LOS ESTUDIOS SON DE 26 SEMANAS DE DURACIÓN (EXCEPTO LEAD 3, DE 52 SEMANAS); TODOS SON A DOBLE CIEGO EXCEPTO LEAD 5 FRENTE A GLARGINA. REFERENCIAS 35-40



Significativo *vs. comparador

Figura 7. CAMBIOS EN LA HbA1c EN EL ENSAYO LEAD 3. CON LA DOSIS DE 1.8 MG DE LIRAGLUTIDE SE LOGRA CONTROL GLUCÉMICO SOSTENIDO CON HbA1c < 7% DURANTE 1 AÑO EN PACIENTES SIN TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PREVIO. REFERENCIA 37



más frecuente del tratamiento con liraglutida fueron las náuseas (29% de los pacientes) pero declinó progresivamente y a partir de la semana 16 su incidencia se equiparó a la del grupo tratado con glimepirida; causó en total 5 retiradas (menos del 1% de los pacientes). La tasa de hipoglucemias fue unas 8 veces mayor en los pacientes tratados con glimepirida (1,96 eventos por paciente y año) que en los tratados con liraglutida (0,25 eventos por paciente y año); esta diferencia resultó altamente significativa. Los autores concluyeron que el tratamiento en monoterapia con liraglutida fue sustancialmente más efectivo que con glimepirida, con las ventajas adicionales de riesgo muy reducido de hipoglucemia y mejor efecto sobre el peso corporal; aunque gran parte de los pacientes refirieron náuseas al inicio del tratamiento, su incidencia a largo plazo fue baja.

Un subestudio de los ensayos LEAD 2 y LEAD 3⁴¹, que abarcó en total 221 pacientes, analizó los cambios en el tejido adiposo corporal mediante absorciometría de doble fotón y la distribución de la grasa

(visceral o subcutánea) mediante tomografía computarizada. Las conclusiones fueron que la pérdida ponderal obtenida con liraglutida corresponde casi en su

Figura 8. REDUCCIÓN SOSTENIDA DEL PESO CORPORAL EN EL ENSAYO LEAD 3 CON LIRAGLUTIDE. REFERENCIA 37

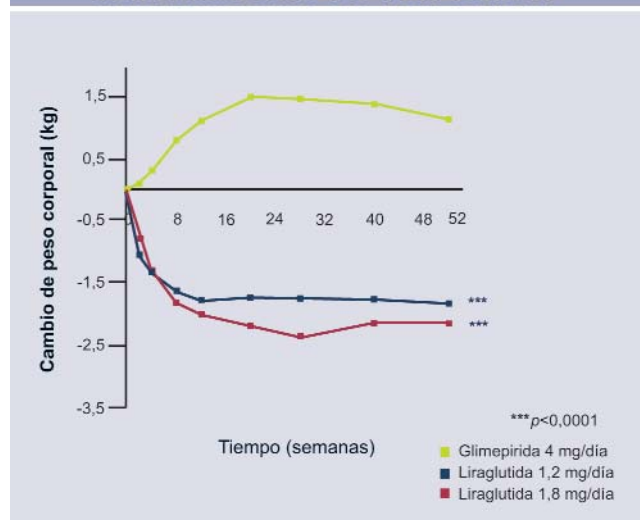
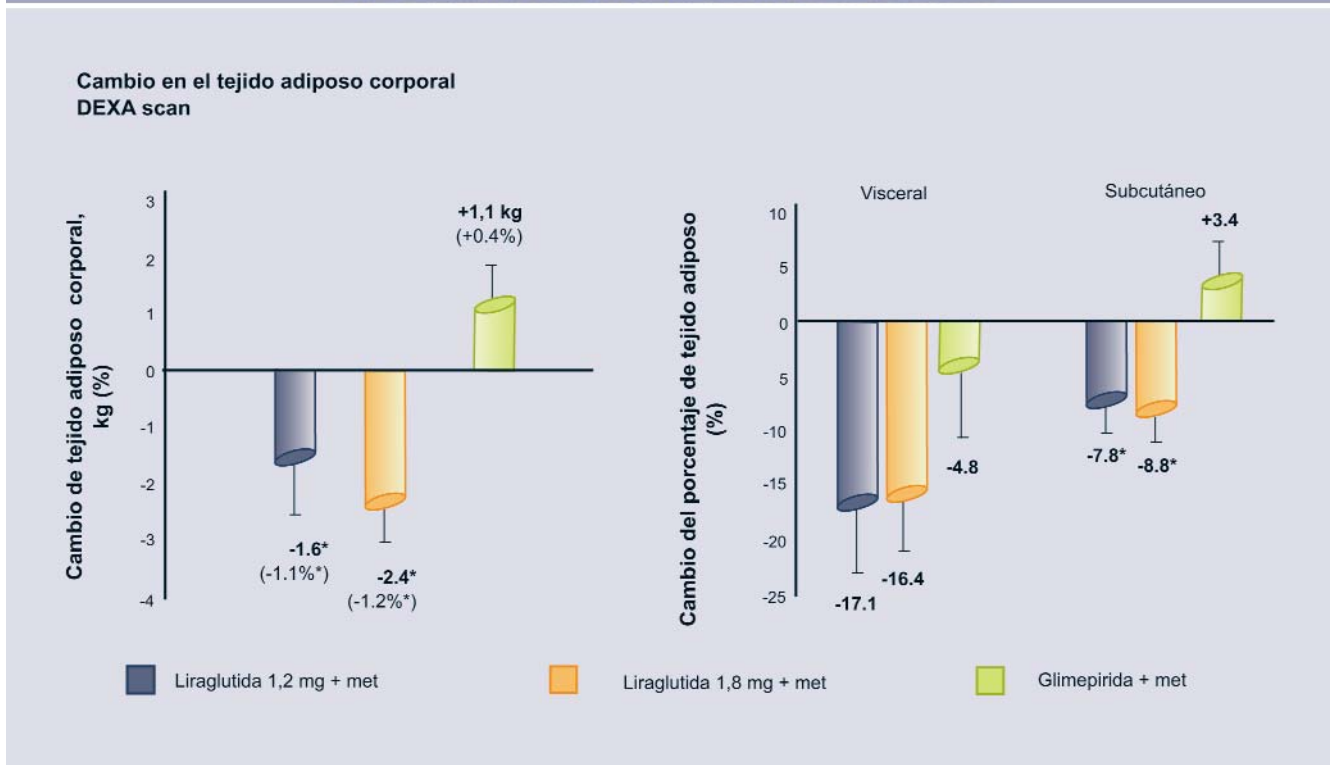


Figura 9. LA REDUCCIÓN DEL PESO CORPORAL CON LIRAGLUTIDE SE OBTIENE FUNDAMENTALMENTE A EXPENSAS DEL TEJIDO ADIPOSITO, ESPECIALMENTE EN EL COMPARTIMENTO VISCERAL. REFERENCIA41



totalidad a tejido adiposo (86%) y que se produce fundamentalmente a expensas de la grasa del compartimento visceral (**figura 9**). Además se observó una reducción significativa en el contenido graso hepático.

En el ensayo LEAD ⁴³⁸ se añadió liraglutida (1,2 ó 1,8 mg) frente a placebo al tratamiento de 533 pacientes insuficientemente controlados con 2.000 mg de metformina y 8 mg de rosiglitazona. La HbA1c se redujo muy significativamente (1,5% para ambas dosis de liraglutida), así como las glucemias basales y postprandiales. La proporción de pacientes que alcanzaron los objetivos de HbA1c por debajo de 7% y de 6,5% fue, respectivamente, de 56 y 36% con liraglutida, y de 28% y 14% con placebo (diferencia altamente significativa). El peso corporal se redujo en 1 Kg y 2 Kg con las dosis de 1,2 y 1,8 mg de liraglutida, respectivamente, mientras que aumentó en 0,6 Kg con placebo (diferencia muy significativa). Un hallazgo

interesante fue la reducción significativa de la presión arterial sistólica en los pacientes tratados con liraglutida, en torno a 6 mmHg, sin que hubiera cambios en la presión diastólica; estos cambios se presentaron antes de que hubiera cambios en el peso corporal. También se observaron aumentos significativos del péptido C circulante y del índice HOMA de función celular beta junto a una reducción del cociente proinsulina/insulina con liraglutida. La tasa de hipoglucemia leve fue baja en todos los grupos, pero resultó significativamente superior en el tratado con 1,8 mg de liraglutida (0,64 eventos por paciente y año) que en el que recibió placebo (0,17 eventos). La incidencia de náuseas fue inicialmente elevada en los pacientes que recibieron liraglutida (40% con la dosis de 1,8 mg y 29% con la de 1,2%), pero se equiparó a la del grupo placebo a partir de las 16 semanas de tratamiento. Los autores concluyeron que la adición de liraglutida

resultó altamente efectiva en los pacientes con diabetes tipo 2 no controlados con metformina y rosiglitazona, y presentó además importantes beneficios en cuanto a reducción del peso corporal y de la presión arterial, junto con escasos problemas de tolerancia (escaso aumento del riesgo de hipoglucemia leve y baja incidencia de náuseas a largo plazo).

El ensayo LEAD-5³⁹ tiene como principal interés la comparación directa entre liraglutida e insulina glargina. Para este ensayo se reclutaron 581 pacientes con DM-2 insuficientemente controlada con 2.000 mg de metformina más 2-4 mg de glimepirida. Se asignó aleatoriamente insulina glargina (de forma abierta), 1,8 mg diarios de liraglutida o placebo. La glargina se tituló mediante el conocido protocolo del ensayo AT.LANTUS⁴², basado en el autoajuste por el propio paciente a partir de las cifras basales de glucemia. Con liraglutida se observó una reducción significativamente mayor de la HbA1c que con glargina o placebo (1,33%, 1,09% y 0,24%, respectivamente). También hubo una proporción significativamente mayor de pacientes que alcanzaron los objetivos de HbA1c con liraglutida que con los restantes tratamientos (52%, 44% y 15% para HbA1c por debajo de 7%, y 36%, 23% y 11% para HbA1c por debajo de 6,5%, respectivamente). La reducción de la glucemia basal fue semejante con ambos tratamientos activos (28 y 29 mg/dl), pero aumentó en 10 mg/dl con placebo. El peso corporal se redujo significativamente con liraglutida (-1,81 Kg) mientras que aumentó con glargina (1,62 Kg) y con placebo (0,43 Kg). La incidencia de hipoglucemias leves fue semejante en los tres grupos. Se produjo la habitual reducción de la incidencia de náuseas con liraglutida, que fue semejante a la de los restantes grupos a partir de la semana 12. Un 9,8% de los pacientes tratados con liraglutida desarrollaron anticuerpos a títulos bajos, pero no tuvieron impacto clínico, puesto que todos ellos redujeron sus niveles de HbA1c. Los anticuerpos detectados no mostraban afinidad cruzada con GLP-1 ni neutralizaban la acción de liraglutida. Las conclusiones de los autores fueron que los pacientes mal controlados con combinaciones de antidiabéticos orales pueden ser tratados con

mayor efectividad con la asociación de liraglutida que con la de insulina glargina basal, y tienen la ventaja adicional de la reducción del peso corporal en lugar de su aumento.

Finalmente, el ensayo LEAD-6⁴⁰ se centró en la comparación directa de liraglutida con exenatida, el único fármaco disponible con un mecanismo de acción similar. Incluyó a 464 pacientes tratados con metformina y/o sulfonilurea, a los que se añadió aleatoriamente 1,8 mg diarios de liraglutida o 10 mcg de exenatida cada 12 horas. La eficacia hipoglucemiante de liraglutida fue significativamente mayor, pues redujo la HbA1c en 1,12% frente a 0,79% con exenatida. La proporción de pacientes que alcanzaron los objetivos de control glucémico también fue significativamente mayor para liraglutida (54% y 43%, respectivamente, para HbA1c por debajo de 7%; 35 y 21%, respectivamente, para HbA1c por debajo de 6,5%). También fue superior la reducción de la glucemia basal (29 mg/dl y 11 mg/dl, respectivamente). Hubo una diferencia llamativa en los cambios de la función celular beta estimada por HOMA, que aumentó en 32,1% con liraglutida y en 2,7% con exenatida. La pérdida de peso fue ligeramente mayor con liraglutida, pero la

Figura 10. LA PROPORCIÓN DE SUJETOS CON NÁUSEA SE REDUCE RÁPIDAMENTE DURANTE EL TRATAMIENTO CON LIRAGLUTIDA, PERO NO CON EXENATIDA. REFERENCIA 40



diferencia no fue significativa (3,2 y 2,9 Kg, respectivamente). La incidencia de hipoglucemia fue significativamente menor con liraglutida (1,9 y 2,6 eventos por paciente y año, respectivamente). También resultó significativamente menor la incidencia acumulada de náuseas con liraglutida: aunque al principio del ensayo fueron similares para ambos tratamientos (25% y 28%, respectivamente), en el grupo de liraglutida se redujo rápidamente y fue menor de 5% a partir de la semana 10, mientras que en el grupo de exenatida se mantuvo por encima de 10% durante casi todo el ensayo (**figura 10**). Se informó de un seguimiento adicional de 14 semanas tras el cambio de los pacientes que estaban en tratamiento con exenatida a liraglutida: en este tiempo se redujo la HbA1c en un 0,3%, la glucemia basal en 16 mg/dl, y el peso en 1,0 Kg, con lo que las diferencias dejaron de ser significativas. Las conclusiones fueron que liraglutida es más eficaz que exenatida en cuanto a control glucémico, con efecto superior sobre la función celular beta y mejor tolerancia en cuanto a náuseas y episodios de hipoglucemia, aunque no se pudieron obtener conclusiones en cuanto al peso corporal.

SEGURIDAD Y TOLERANCIA

La experiencia acumulada en el conjunto de los ensayos LEAD junto con la de ensayos menores muestra un perfil de seguridad muy favorable para liraglutida. El principal efecto adverso observado son las náuseas, con menor incidencia de otras molestias gastrointestinales como vómitos o diarrea. Es un efecto dosis-dependiente que puede afectar a una proporción muy elevada de los pacientes, 20-40% en las primeras semanas con las dosis altas, pero es habitualmente tolerable y pasajero, de forma que han sido muy pocos los pacientes que han abandonado los ensayos clínicos por este motivo, y en todo caso no reviste gravedad. El inicio del tratamiento con dosis bajas y su aumento progresivo ha demostrado ser una estrategia eficaz para mejorar la tolerancia gastrointestinal de liraglutida. Mayor importancia

puede tener la presentación de pancreatitis, pero el número de episodios observado en LEAD ha sido muy escaso, no superior al observado con los comparadores o el placebo, y con una incidencia dentro del rango esperable en la diabetes tipo 2; además no se ha informado de ningún caso de pancreatitis necrohemorrágica.

La incidencia de formación de anticuerpos anti-liraglutida ha sido de hasta un 12% en alguno de los ensayos, aunque este dato no parece tener relevancia clínica. En cualquier caso esta incidencia es muy inferior a la observada con exenatida (superior a 40% de los pacientes), lo que se justifica por la mayor homología entre liraglutida y GLP-1 humano en comparación con exenatida.

Las hipoglucemias han sido muy infrecuentes en los pacientes tratados con liraglutida, lo que se explica porque los efectos de la estimulación del GLP-1R en las células alfa y beta son glucodependientes, de manera que en situación de hipoglucemia no se estimula la producción de insulina ni se inhibe la producción de glucagón por liraglutida.

CONCLUSIONES

Liraglutida pertenece a una nueva clase de fármacos antidiabéticos: los incretinmiméticos o análogos de GLP-1. El primer incretinmimético disponible fue exenatida, disponible en el mercado mundial desde 2005, aunque su homología con GLP-1 es relativamente baja. Liraglutida está en una fase muy avanzada de su desarrollo y con fecha 23 de Abril de 2009 fue recomendado para su aprobación por la Agencia Europea del Medicamento (EMA); en el futuro se espera la aparición de nuevos fármacos de esta familia.

Las recientes recomendaciones conjuntas de las asociaciones americana y europea de diabetes (ADA - EASD) para el tratamiento de la DM-2 incluyen los incretinmiméticos como fármacos de segundo escalón, aunque no favorecen de igual manera el uso de los inhibidores de la DPP-4. Estos últimos fármacos tienen la ventaja de ser activos por vía oral y de presentar

buena tolerancia gastrointestinal, pero elevan en menor medida que los incretínomiméticos los niveles circulantes de GLP-1 activo, su eficacia hipoglucemiante es menor y no reducen el ritmo de vaciamiento gástrico ni reducen el peso corporal.

Las semejanzas entre exenatida y liraglutida son mayores, ya que ambos fármacos comparten el mismo mecanismo de acción. Sin embargo, la experiencia acumulada, y especialmente el ensayo LEAD 6, donde por primera vez ambos fármacos se han comparado frente a frente, nos permiten establecer algunas diferencias: en primer lugar, la eficacia hipoglucemiante de liraglutida resultó superior cuando ambos fármacos se utilizan a las dosis máximas recomendadas, con mayores reducciones de la HbA1c y de la glucemia basal, así como mayor proporción de pacientes que alcanzan los objetivos terapéuticos; en segundo lugar, la tolerancia de liraglutida fue superior, con menores tasas de hipoglucemia e incidencia de náuseas muy significativamente menor una vez pasadas las primeras semanas de tratamiento; en tercer lugar, el efecto sobre la función celular beta de liraglutida fue notablemente superior. Por otra parte, existió una tendencia hacia una mayor reducción ponderal con liraglutida, aunque sobre este extremo no existen conclusiones firmes. También hay que señalar que la semivida plasmática de liraglutida es más prolongada, lo que permite mantener unos niveles más estables con una sola inyección diaria, mientras que con exenatida se precisan dos inyecciones diarias y los niveles plasmáticos son más oscilantes, lo que probablemente se traduce tanto en menor eficacia como en una peor tolerancia con mayor incidencia de síndromes gastrointestinales. Por último, la homología de exenatida con GLP-1 es relativamente baja, lo que se traduce en una tasa mucho mayor de formación de anticuerpos, aunque este fenómeno no parece tener trascendencia clínica. En cuanto a la pancreatitis, no sabemos todavía si la alarma que se ha producido con respecto a exenatida tiene algún fundamento, pero en todo caso no parece existir una incidencia aumentada de pancreatitis en los pacientes tratados

con liraglutida y no se conocen casos de pancreatitis grave (necrótica y/o hemorrágica) en pacientes tratados con liraglutida.

El tratamiento de la DM-2 sigue planteando dificultades a los clínicos, y buena parte del arsenal terapéutico disponible en la actualidad tiene importantes limitaciones, como el riesgo aumentado de hipoglucemias y la ganancia ponderal. Los incretínomiméticos presentan un riesgo muy bajo de hipoglucemia grave gracias a su mecanismo de acción glucosa-dependiente. Pero su aspecto más atractivo es la marcada reducción ponderal que producen. Este efecto no parece estar mediado por la presentación de náuseas, sino por un efecto directo anorexígeno que se ejerce sobre los centros hipotalámicos de la saciedad, cuyas neuronas expresan GLP-1R. La ingestión calórica espontánea se reduce en 18% y posiblemente existe también un efecto estimulante del gasto energético a través de una acción directa de liraglutida sobre los centros mesencefálicos que regulan el sistema nervioso autónomo, aunque son escasos los datos de que disponemos. Por otra parte, los efectos de liraglutida sobre la masa corporal parecen ser especialmente favorables, puesto que casi todo el peso perdido corresponde a masa grasa, mayoritariamente procedente del compartimento intraabdominal o visceral.

Un efecto de liraglutida de máximo interés es la reducción observada en la presión arterial sistólica, que se observa de manera consistente en múltiples ensayos, con cifras en torno a 5-7 mmHg y parece ser independiente de la reducción ponderal. También se han observado mejorías modestas del perfil lipídico. El conjunto de estos factores (mejora del control glucémico, de la obesidad central, del perfil lipídico y de la presión arterial sistólica) debería repercutir en una reducción del riesgo cardiovascular, aunque estamos todavía lejos de una demostración convincente de este efecto.

Otro aspecto prometedor de liraglutida es su acción trófica y antiapoptótica sobre las células beta, aunque no tenemos ninguna demostración clínica de este efecto, que se ha observado en animales de

experimentación y en cultivos de islotes humanos *in vitro*. El deterioro metabólico progresivo en la DM-2 se debe a la pérdida de masa celular beta funcional. Es posible que los incretinomiméticos inviertan esta tendencia y reviertan la historia natural de la enfermedad, pero carecemos por el momento de constatación de este particular.

Un problema aún no resuelto es la ubicación de liraglutida dentro del esquema terapéutico de la DM-2. El conjunto de ensayos LEAD demuestra que puede ser efectiva a lo largo gran parte del espectro de la progresión de la enfermedad: desde la monoterapia en pacientes que inician tratamiento (en los que LEAD 3 ha demostrado un excelente efecto de liraglutida al mantener la HbA1c por debajo de 7% durante un año de seguimiento) hasta su adición en pacientes mal controlados con combinaciones de antidiabéticos orales en los que habitualmente nos plantearíamos el inicio de una terapia oral-basal con un análogo de insulina de acción prolongada (el ensayo LEAD 5 ha demostrado que en esta circunstancia el uso de liraglutida se

compara favorablemente con la insulinización con glargina. Será la experiencia de los próximos años, cuando se dilucide el impacto de liraglutida sobre la progresión de la DM-2 y sobre sus complicaciones, la que nos dictará el verdadero papel en la terapéutica de este nuevo fármaco tan prometedor.

ABREVIATURAS

- DM-2: diabetes mellitus tipo 2
- GIP: Polipéptido insulínotropo glucosa-dependiente
- GLP-1: Péptido semejante a glucagón-1
- PYY: Péptido YY
- GIPR: Receptor del polipéptido insulínotropo glucosa-dependiente
- GLP-1R: Receptor del péptido semejante a glucagón-1
- NEP: endopeptidasa neutra 24.11
- LEAD: Efecto y acción de liraglutida en la diabetes
- EMA: Agencia Europea del Medicamento
- ADA: Asociación Americana de Diabetes
- EASD: Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes

Tabla 1. DATOS DEMOGRÁFICOS DE LOS ESTUDIOS DEL PROGRAMA LEAD: REFERENCIAS 35 – 40

	LEAD 1 SU combinada vs. RSG	LEAD 2 Metformina combinada vs. SU	LEAD 3 Monoterapia vs. SU	LEAD 4 Met + TZD combinados vs. placebo	LEAD 5 Met + SU combinados vs. glargina	LEAD 6 Met + SU combinados vs. exenatide
Pacientes aleatorizados	1041	1091	746	533	581	464
Duración del estudio (semanas)	26	26	52	26	26	26
Edad (años)	56.1	56.8	53.0	55.1	57.5	56.7
Duración de la diabetes (años)	7.9	7.4	5.4	9.2	9.4	7.9
Glucemia basal (mg/dl)	176	180	171	182	166	
HbA1c (%)	8.4	8.4	8.3	8.5	8.2	8.1
IMC (kg/m²)	30.0	31.0	33.1	33.5	30.5	32.9
Peso (kg)	81.6	88.6	98.8	96.3	85.4	93.1

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO Factsheet. Obesity and overweight (2007) <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en/>.
2. Nichols GA, Gómez-Camínero A. Weight changes following the initiation of new anti-hyperglycemic therapies. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 96-102.
3. Hermansen K, Davies M. Does insulin detemir have a role in reducing risk of insulin-associated weight gain? *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 209-217.
4. Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ, Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1964; 24: 1076-82.
5. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29:46-52.
6. Dupre J, Ross SA, Watson D, Brown JC. Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 37: 826-828.
7. Ørskov C, Wettergren A, Holst JJ. Biological effects and metabolic rates of glucagonlike peptide-1 7-36 amide and glucagonlike peptide-1 7-37 in healthy subjects are indistinguishable. *Diabetes* 1993; 42: 658-61.
8. Murphy KG, Dhillon WS, Bloom SR. Gut Peptides in the Regulation of Food Intake and Energy Homeostasis. *Endocrine Reviews* 2006; 27: 719-727.
9. 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: 1696-1705.
10. Drucker DJ, Philippe J, Mojsov S, Chick WL, Habener JF. Glucagon-like peptide I stimulates insulin gene expression and increases cyclic AMP levels in a rat islet cell line. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 3434-38.
11. Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K, et al. Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1239-46.
12. Park CW, Kim HW, Ko SH, Lim JH, Ryu GR, Chung HW, Han SW, Shin SJ, Bang BK, Breyer MD, Chang YS. Long-term treatment of glucagon-like peptide-1 analog exendin-4 ameliorates diabetic nephropathy through improving metabolic anomalies in db/db mice. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1227-38.
13. Miyawaki K, Yamada Y, Yano H, et al. Glucose intolerance caused by a defect in the entero-insular axis: A study in gastric inhibitory polypeptide receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 14843-47.
14. Schirra J, Sturm K, Leicht P, Arnold R, Göke B, Katschinski M. Exendin (9-39)amide is an antagonist of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide in humans. *J Clin Invest* 1998; 101: 1421-30.
15. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29: 46-54.
16. Nauck MA, Heimesaat MM, Ørskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993; 91: 301-07.
17. Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S, Holst JJ. Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese Type II diabetic patients *Diabetologia* 2002; 45: 1111-9.
18. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3717-23.
19. Larsen J, Hylleberg B, Ng K, Damsbo P. Glucagon-like peptide-1 infusion must be maintained for 24 h/day to obtain acceptable glycemia in type 2 diabetic patients who are poorly controlled on sulphonylurea treatment. *Diabetes Care*. 2001; 24: 1416-21.
20. 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.
21. Eng J, Kleinman WA, Singh L, Singh G, Raufman JP. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *J Biol Chem* 1992; 267: 7402-05.
22. Nielsen LL, Young AA, Parkes DG. Pharmacology of exenatida (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes. *Regul Pept* 2004; 117: 77-88.
23. Barnett AH, Burger J, Johns D, Brodows R, Kendall DM, Roberts A, Trautmann ME. Tolerability and efficacy of exenatida and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulphonylurea: a multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial. *Clin Ther* 2007; 29: 2333-48.
24. Agersø H, Jensen LB, Elbrønd B, Rolan P, Zdravkovic M. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of NN2211, a new long-acting GLP-1 derivative, in healthy men. *Diabetologia* 2002; 45: 195-202.
25. Elbrønd B, Jakobsen G, Larsen S, 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: 1398-1404.

BIBLIOGRAFÍA

26. Jacobsen LV, Hindsberger C, Robson R, Zdravkovic M. Pharmacokinetics of the long-acting human GLP-1 analogue liraglutida in subjects with renal impairment. *Diabetes* 2007; 56 (Suppl 1):A137 (abstract).
27. Irie S, Matsumura Y, Zdravkovic M, Jacobsen LV, Kageyama S. Tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oncedaily human GLP-1 analog liraglutida in Japanese healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled dose-escalation study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008; 46:273-279.
28. Degn KB, Juhl CB, Sturis J, et al. One week's treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 derivative liraglutida (NN2211) markedly improves 24-h glycemia and alpha- and beta-cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53:1187-1194.
29. Harder H, Nielsen L, Tu DT, Astrup A. The effect of liraglutida, a long-acting glucagon-like peptide 1 derivative, on glycemic control, body composition, and 24-h energy expenditure in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27:1915-1921.
30. Madsbad S, Schmitz O, Ranstam J, Jakobsen G, Matthews DR. 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 liraglutida (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Care*. 2004;27: 1335-1342.
31. Feinglos MN, Saad MF, Pi-Sunyer FX, An B, Santiago O. Effects of liraglutida (NN2211), a long-acting GLP-1 analogue, on glycaemic control and bodyweight in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2005;22:1016-1023.
32. Nauck MA, El-Ouaghli A, Hompesch M, Jacobsen J, Elbroend B. No impairment of hypoglycemia counterregulation via glucagon with NN2211, a GLP-1 derivative, in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52 (Suppl 1): A128 (abstract).
33. Nauck MA, Hompesch M, Filipczak R, Le TD, Zdravkovic M, Gumprecht J. Five weeks of treatment with the GLP-1 analogue liraglutida improves glycaemic control and lowers body weight in subjects with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 417-423.
34. Vilsbøll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, et al. Liraglutida, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:1608-1610.
35. Marre M, Shaw J, Brondle M, Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J, Zdravkovic M, Le Thi TD, Colagiuri S; LEAD-1 SU study group. Liraglutida, 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). *Diabet Med* 2009; 26: 268-78.
36. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, Zdravkovic M, Doring M, Matthews DR; LEAD-2 Study Group. Efficacy and safety comparison of liraglutida, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutida effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 2009; 32:84-90.
37. Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, Hale PM, Zdravkovic M, Bode B; LEAD-3 (Mono) Study Group. Liraglutida versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet*. 2009; 373(9662):473-81.
38. Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, Hale PM, Zdravkovic M, Blonde L. Efficacy and safety of the human GLP-1 analog liraglutida in combination with metformin and TZD in patients with type 2 diabetes mellitus (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care*. 2009 Mar 16.
39. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi B, Lalic N, Antic S, Zdravkovic M, Ravn GM, Simó R. Significantly better glycaemic control/weight reduction with human GLP-1 analogue liraglutida gives than with insulin glargine, all as add-on to metformin + sulphonylurea in type 2 diabetes. *Diabetes* 2008; 57(Suppl. 1): A159 (abstract).
40. L Blonde, J Rosenstock, G Sesti. Liraglutida: Superior Glycemic Control versus Exenatida When Added to Metformin and/or Sulphonylurea in Type 2 Diabetes (LEAD-6). *Can J Diabetes* 2008; 32(Suppl): A107 (abstract).
41. Matthews DR, Jendle J, Nauck MA, Frid A, Hermansen K, Doring M, Zdravkovic M, Strauss BJ. Liraglutida, a once-daily human GLP-1 analogue, reduces fat percentage and visceral and subcutaneous adipose tissue compared with glimepiride when added to metformin in subjects with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 2009; 26 (Suppl 1): 21-22.
42. Davies M, Lavalley-Gonzalez F, Storms F, Gomis R. Initiation of insulin glargine therapy in type 2 diabetes subjects sub-optimally controlled on oral antidiabetic agents: results from the AT.LANTUS trial. *Diabetes Care* 2005; 28: 1282-8.
43. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. 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*. 2009; 32: 193-203.