

Las incretinas como nuevas dianas terapéuticas de la diabetes tipo 2

M. Puig-Domingo^a y J. Reviriego^b

^aServicio de Endocrinología, Nutrición y Diabetes. Hospital Clínic. Barcelona.

^bDepartamento de Investigación Clínica. Lilly, S.A. Madrid.

Las características epidémicas de la diabetes mellitus (DM) tipo 2 suponen un importante reto asistencial, por el elevado impacto en el uso de los recursos sanitarios requeridos en su tratamiento, así como en la prevención y tratamiento de las complicaciones cardiovasculares asociadas, causa principal de la morbilidad relacionada con la DM, sin olvidar su impacto social y personal. En la actualidad disponemos de un número creciente de herramientas terapéuticas que nos permiten alcanzar el control glucémico deseable en la mayoría de nuestros pacientes, aunque sólo de forma transitoria en buena parte de los mismos, debido a la progresión de esta enfermedad; además con frecuencia la terapéutica actual se asocia a efectos no deseados, tales como el incremento de peso o la aparición de hipoglucemias, que limitan la optimización. Recientemente se ha incorporado al tratamiento de la DM un nuevo grupo de fármacos: los incretín-miméticos. Estos nuevos agentes tienen un efecto similar a las hormonas intestinales secretadas de forma natural tras la ingesta de nutrientes, denominadas incretinas (como por ejemplo el péptido 1 similar al glucagón [GLP-1]), con la ventaja añadida de ser moléculas resistentes a la degradación enzimática de la enzima dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV), ofreciendo una semivida que permite un tratamiento de carácter ambulatorio, a diferencia de las incretinas naturales que exhiben una semivida demasiado corta para poder ser utilizadas. Los incretín-miméticos se unen a receptores de GLP-1, incrementando la secreción de la insulina y reduciendo la secreción posprandial de glucagón, en ambos casos de forma glucosa-dependiente, ralentizando el vaciamiento gástrico y reduciendo la ingesta de alimentos, mecanismos, todos ellos con un importante impacto sobre la homeostasis de la glucosa y un efecto beneficioso sobre el peso corporal. Además, estudios en modelos experimentales sugieren que estas nuevas moléculas podrían tener un prometedor efecto sobre la función y masa de la célula β del islote pancreático. Exenatida es el primer incretín-mimético disponible hasta la fecha. Los datos sobre eficacia y seguridad del fármaco lo convierten en una alternativa terapéutica para el tratamiento de la DM tipo 2.

PALABRAS CLAVE: diabetes mellitus tipo 2, incretinas, péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), incretín-miméticos, exenatida.

Puig-Domingo M, Reviriego J. Las incretinas como nuevas dianas terapéuticas de la diabetes tipo 2. Rev Clin Esp. 2007;207(7):352-64.

Incretins as new therapeutic targets of type 2 diabetes

The epidemic characteristics of type 2 diabetes mellitus (DM) pose a formidable challenge in terms of healthcare, given the tremendous impact it has on the healthcare resources needed not only to treat it, but also to prevent and treat the associated cardiovascular complications. This makes up the number 1 cause of DM-associated morbidity-mortality in addition to its social and personal impact. We currently have a growing number of available treatment tools that make it possible to achieve the target glycemic control in most of our patients, albeit unfortunately, only temporarily in a good many of them, because of the progressive nature of the disease. Furthermore, current therapy often entails undesirable effects, such as weight gain or the emergence of hypoglycemia that limit their optimization. Recently, a new class of drugs has been incorporated into the treatment of DM – incretin mimetics. These new drugs act in very much the same way as the intestinal hormones that are naturally secreted following the intake of nutrients, called incretins (e.g., glucagon like peptide-1 [GLP-1]), with the added advantage that these molecules are resistant to enzymatic degradation by the DPP-IV enzyme. This provides them with a half-life that makes ambulatory treatment possible, unlike natural incretins whose half-life is too short to make them viable as treatment. The incretin mimetics bind to GLP-1 receptors, increasing glucose-dependent secretion of insulin and decreasing glucose-dependent postprandial secretion of glucagon, slowing gastric emptying, and reducing food intake. All these mechanisms have a significant impact on glucose homeostasis and a beneficial effect on body weight. Moreover, studies in experimental models suggest that these new molecules might have a promising effect on pancreatic β cell function and mass. Exenatide is the first incretin mimetic available to date. Efficacy and safety data of this drug show it as a therapeutic option for the treatment of type 2 DM.

KEY WORDS: diabetes mellitus type 2, incretin hormones, glucagon-Like peptide 1 (GLP-1), incretin mimetics, exenatide.

Correspondencia: M. Puig-Domingo.
Servicio de Endocrinología, Nutrición y Diabetes.
Hospital Clínic.
C/ Villarroel, 170.
08036 Barcelona.
Correo electrónico: mpuigd@clinic.ub.es

Aceptado para su publicación el 9 de febrero de 2007.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) afecta a más de 150 millones de personas en todo el mundo^{1,2}. El 90-95% de

los casos diagnosticados de diabetes son DM tipo 2, como resultado de un defecto insulín-secretor progresivo añadido a un estado de insulino-resistencia de base³. Las previsiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el año 2025 son que esta cifra se duplicará, debido fundamentalmente al crecimiento demográfico, al envejecimiento de la población, la alimentación poco saludable, la obesidad y el estilo de vida sedentario^{2,4,5}. Además de la enfermedad en sí, la DM tiene asociadas una serie de complicaciones macrovasculares y microvasculares que generan discapacidad, pérdida de empleo y muertes prematuras, dando lugar a un incremento de los recursos sanitarios^{1,6-8}.

El estudio *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) mostró que, en pacientes diabéticos tipo 2, un control intensivo de la glucosa reducía significativamente el riesgo de complicaciones microvasculares, el riesgo de infarto de miocardio y la mortalidad^{9,10}. Asimismo, la *American Diabetes Association* (ADA) recomienda como objetivos de control glucémico valores de hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) inferiores al 7%, glucemias plasmáticas capilares en ayunas entre 90-130 mg/dl y valores de glucemia plasmática capilar posprandial inferiores a 180 mg/dl¹¹. Un objetivo incluso algo inferior para la HbA_{1c}, del 6,5%, ha sido recomendado por el *American College of Endocrinology* y el *European Diabetes Policy Group* (EDGP)^{12,13}. Es ampliamente aceptado que el tratamiento actual de la DM tipo 2 requiere un abordaje farmacológico progresivo, tal y como ha sido recientemente revisado por la ADA y la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD)¹⁴. El objetivo es mejorar el control glucémico de los pacientes, comenzando con cambios en el estilo de vida –básicamente cambios dietéticos para reducir el peso y aumentar la actividad física–, pero que habitualmente son insuficientes en la mayoría de los casos ya durante el primer año de tratamiento. Una vez que esta primera actuación deja de ser efectiva, es necesario añadir fármacos que nos permitan conseguir los objetivos deseados (metformina, sulfonilureas, tiazolidinonas, meglitinidas e inhibidores de la α -glucosidasa). Estos grupos de fármacos reducen los niveles de glucosa mediante diferentes mecanismos de acción, pudiendo utilizarse solos o en combinación. El inicio y el ajuste posterior de dosis pueden sufrir ciertas limitaciones debido a la aparición de efectos adversos. Sin embargo, a pesar de las muchas opciones terapéuticas disponibles en la actualidad, el control glucémico de una gran mayoría de los pacientes con DM tipo 2 sigue siendo insuficiente.

Es conocido que tras un período variable de tiempo –estimado entre 5 y 7 años– de tratamiento con agentes orales y debido a la naturaleza progresiva de la enfermedad, la función de la célula β disminuye de forma acusada, lo que hace que aproximadamente en la mitad de los casos se necesite utilizar insulina¹⁵.

Un aspecto de enorme trascendencia en el abordaje farmacológico de la DM tipo 2 es que, paralelamente a la eficacia demostrada de los tratamientos de los que disponemos actualmente, éstos se asocian con frecuencia a efectos no deseados, tales como la aparición de hipoglucemia o el incremento de peso.

El desarrollo de la mayor parte de las alternativas terapéuticas existentes se ha realizado sin una definición inicial de las dianas moleculares. En la actualidad, el avance en el conocimiento de las patogénesis de la DM nos ofrece la oportunidad de desarrollar nuevas intervenciones terapéuticas¹⁶, incluyendo las basadas en la actividad de los péptidos glucorreguladores conocidos como incretinas¹⁷.

Concepto y fisiología del efecto incretina

Las incretinas son sustancias liberadas a la circulación por células intestinales en respuesta a la ingesta de alimentos y que ejercen múltiples acciones glucorreguladoras, entre ellas un efecto insulínótropico, es decir, incrementan la secreción de insulina dependiente de los niveles de glucosa^{18,19}. Estas hormonas incluyen el polipéptido insulínótropico dependiente de la glucosa (GIP), secretado por las células K intestinales, localizadas principalmente en el duodeno y el yeyuno, pero también a lo largo del resto del intestino²⁰, y el péptido 1 análogo al glucagón (GLP-1), secretado por las células L intestinales, localizadas predominantemente en el ileon y el colon, así como en el duodeno y el yeyuno.

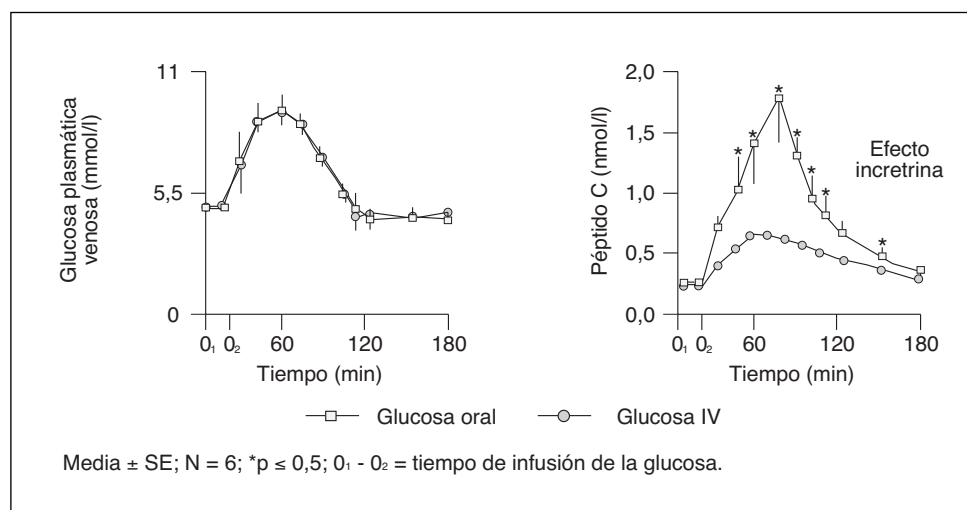
El efecto incretina es el fenómeno por el cual la ingesta de glucosa por vía oral produce un incremento en la secreción de insulina superior a la administración de cantidades similares de glucosa por vía intravenosa²¹. Surgió como hipótesis tras las observaciones realizadas por Elrick y McIntyre^{18,19} en sendos estudios en los que se observó que las respuestas insulínicas a la glucosa oral excedían a las que se observaban tras la administración intravenosa de cantidades similares de glucosa (fig. 1); ello es debido a factores intestinales que recibieron la denominación de incretinas, que influyen sobre la secreción posprandial de insulina. El efecto incretina es responsable de entre el 50-70% de la respuesta insulínica total tras la ingesta en individuos sanos^{20,22}.

Acciones de GIP y de GLP-1

El GIP y el GLP-1 pertenecen ambos a la superfamilia de péptidos del glucagón y, por tanto, comparten una secuencia de aminoácidos homóloga. Ambos son secretados por células especializadas del tracto intestinal y tienen receptores localizados en las células de los islotes pancreáticos y en otros tejidos.

El GIP fue descubierto en 1971 y es un péptido de 42 aminoácidos con una semivida estimada de 7,3 minutos en sujetos sanos y 5,2 minutos en pacientes diabéticos²³. La secreción de GIP alcanza sus más altas concentraciones entre 15 y 30 minutos tras la ingesta de glucosa oral o lípidos, incluso antes de la absorción de los nutrientes en el intestino^{24,25}. La secreción de GIP se correlaciona con la de GLP-1, por lo que se ha sugerido una relación paracrina entre ambas hormonas^{26,27}. La infusión de GIP estimula la secreción de insulina en islotes aislados de ratas, páncreas de ratas perfundidos, perros y humanos²⁸⁻³¹. Tras la inges-

Fig. 1. El efecto incretina es el fenómeno por el cual la ingesta de glucosa por vía oral produce un incremento en la secreción de insulina superior a la administración de cantidades similares de glucosa por vía intravenosa (VI). En este estudio se determinaron los niveles de péptido C como medida de la secreción insulínica. Los datos se presentan como medias \pm error estándar. Adaptada de Nauck et al²⁰.



ta, el GIP alcanza concentraciones en la circulación hasta 10 veces superiores al GLP-1. El GLP-1 y el GIP poseen un efecto insulínico similar hasta concentraciones de glucosa de 108 mg/dl, pero el GIP tiene escaso efecto sobre la secreción de insulina a concentraciones superiores a 140 mg/dl³². El GIP no suprime la secreción de glucagón, y sus efectos orexígenos o anorexígenos, si es que existen, se desconocen por el momento³³ (tabla 1).

El GLP-1, descubierto a principios de los años ochenta, es un péptido de 30/31 aminoácidos del que existen 2 formas principales biológicamente activas y secretadas tras la ingesta de alimentos: GLP-1(7-37) y GLP-1(7-36) amida, que difieren en un solo aminoácido. La mayor parte del GLP-1 circulante activo es el GLP-1(7-36). Los niveles de GLP-1 circulante aumentan a los pocos minutos de la ingesta de alimentos y se correlacionan de forma positiva con la liberación de insulina^{34,35}. Al igual que el GIP, el GLP-1 estimula la secreción de insulina únicamente en presencia de concentraciones elevadas de glucosa. El GLP-1 es degradado rápidamente en la circulación por la enzima dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) y, en consecuencia,

tiene una semivida corta, de aproximadamente 2 minutos, tanto en sujetos sanos como en pacientes diabéticos³⁶. El GLP-1 es responsable de una parte significativa de la respuesta insulínica a la sobrecarga oral de glucosa, y no sólo estimula la secreción de insulina, sino que también suprime la secreción de glucagón³⁷⁻³⁹. Asimismo, como el GIP, el GLP-1 estimula la proliferación de las células β y promueve su supervivencia inhibiendo la apoptosis celular en modelos animales. Además, estudios en animales y humanos han mostrado que ralentiza el vaciamiento gástrico, contribuyendo a disminuir las concentraciones posprandiales de glucosa⁴⁰⁻⁴².

Por otra parte, el GLP-1 tiene un papel importante en la regulación de la ingesta de alimentos y en el control de peso. Estudios en humanos han mostrado que la infusión de GLP-1 reduce la ingesta de alimentos a corto plazo tanto en sujetos sanos como en pacientes con DM tipo 2⁴³⁻⁴⁷. Esta disminución de la ingesta es debida probablemente a un efecto en el sistema nervioso central (SNC), donde existen receptores del GLP-1, cuya ocupación contribuiría a incrementar la sensación de saciedad.

TABLA 1
Características del polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP)
y del péptido 1 análogo al glucagón (GLP-1)

	GIP	GLP-1
Péptido	42	30/31
Secretado por	Células k (principalmente duodeno y yeyuno)	Células L (principalmente íleo y colon)
Estimulado por	Ingesta de nutrientes	Ingesta de nutrientes
Metabolizado por	DPP-IV	DPP-IV
Vida media (min): sanos-diabéticos	7,3-5,2	2-2
Efectos sobre la secreción de insulina	Estimulación	Estimulación
Efectos sobre el vaciamiento gástrico	Aceleración?	Ralentización
Efecto sobre la proliferación de la célula β	Estimulación	Estimulación*
Efectos sobre la secreción de glucagón	Ninguno significativo	Supresión
Efectos sobre la ingesta de alimentos	Ninguno significativo	Reducción
Secreción en la DM 2	Preservada	Disminuida
Respuesta insulínica a la administración exógena en DM 2	Reducida	Incrementada

*En líneas celulares y modelos animales. DM 2: diabetes mellitas tipo 2; DPP-IV: dipeptidil peptidasa IV.

Papel de las incretinas en la regulación de la homeostasis de la glucosa (fig. 2)

Diversos estudios han demostrado de forma consistente los efectos glucorreguladores del GLP-1⁴⁸⁻⁵⁵. Los mecanismos subyacentes han sido descubiertos administrando GLP-1 y antagonistas del GLP-1 en modelos animales. Estos efectos son:

Efecto insulínico dependiente de la glucosa

El efecto incretina de GLP-1, aumentando la secreción de insulina dependiente de los niveles de glucosa, está mediado por la interacción de GLP-1 con su receptor específico acoplado a una proteína-G en las células β , que activan la adenilato ciclasa e incrementan la generación de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (AMPc), lo que promueve los movimientos intracelulares de Ca^{++} aumentando su concentración citoplasmática, desencadenando la secreción de insulina⁵⁶⁻⁵⁸. Estas acciones dependen de los niveles de glucosa, de forma que los efectos insulínicos del GLP-1 se reducen conforme las concentraciones plasmáticas de glucosa se acercan a valores normales⁵⁹.

Además, se ha observado que el GLP-1 mejora la primera fase de secreción de insulina en pacientes con DM tipo 2, normalmente disminuida en este tipo de pacientes⁶⁰.

Efecto inhibidor de la secreción del glucagón

Asimismo, el GLP-1 suprime la secreción del glucagón por las células α pancreáticas únicamente ante concentraciones elevadas de glucosa³³. Este efecto glucagónostático del GLP-1 conlleva una reducción en la producción hepática de glucosa. Existen opiniones dispares sobre si el GLP-1 ejerce un efecto directo sobre las células α , puesto que se desconoce si éstas expresan receptores para el GLP-1, o bien existe una regulación secundaria paracrina.

Efecto sobre el vaciamiento gástrico

La velocidad de vaciamiento gástrico es el mecanismo regulador principal de la cantidad de nutrientes que llegan al intestino delgado. El GLP-1 es uno de varios factores que modulan la velocidad de vaciado gástrico, influyendo sobre las excursiones posprandiales de la glucosa al retardar el vaciado gástrico⁶¹. Se postula que la regulación del GLP-1 sobre el vaciado gástrico está mediada por su unión a receptores específicos en el cerebro promoviendo la estimulación vagal^{62,63}.

Efectos centrales anorexígenos

En modelos animales se han descrito receptores de GLP-1 en diversas áreas del SNC, incluyendo núcleos

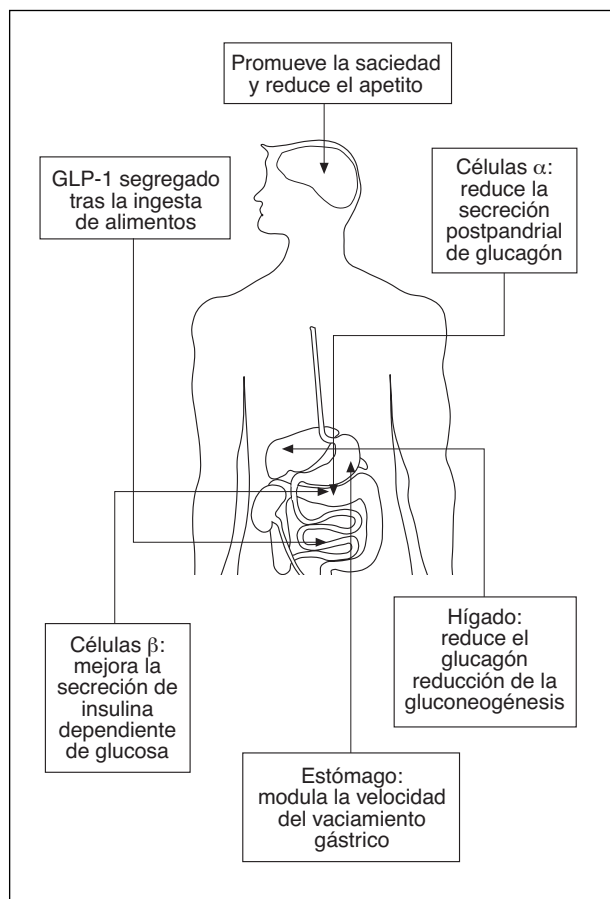


Fig. 2. Representación esquemática de los efectos del péptido 1 análogo al glucagón (GLP-1) en humanos y sus implicaciones en la homeostasis de la glucosa. Adaptada de Flint A, et al; Larson H, et al; Nauck MA, et al; Drucker DJ y Linnebjerg, et al.

hipotalámicos y área postrema, implicados en el control de la ingesta de alimentos. Estas áreas carecen de barrera hematoencefálica, permitiendo el acceso del GLP-1. Diversos estudios en roedores han evidenciado una reducción de la ingesta, dosis-dependiente, al inyectar GLP-1 intraventricular⁶⁴⁻⁶⁶. De forma inversa, la administración repetida intraventricular de un antagonista del GLP-1 aumenta el apetito y el peso⁶⁷.

Efectos citoprotectores: efectos sobre la célula β

En estudios *in vitro* y en modelos animales se ha demostrado que el tratamiento con GLP-1 aumenta la masa de células β y mantiene su función. Se ha observado que los efectos del GLP-1 sobre las células β pueden ser: a) agudos, puesto que el GLP-1 incrementa la secreción de insulina dependiente de glucosa; b) subagudos, a través de la estimulación de la transcripción de proinsulina y biosíntesis de la insulina, y c) crónicos a través de tres potenciales mecanismos: estimulación de la proliferación, neogénesis de las células β a partir de células ductales precursoras y disminución de la apoptosis⁶⁸⁻⁷⁰.

Efectos extrapancreáticos de las incretinas

Efectos cardioprotectores

Los receptores del GLP-1 se expresan también en el corazón, si bien se desconoce por el momento su localización celular específica⁷¹. En modelos experimentales de cardiopatía o fallo cardíaco se ha observado que el GLP-1 mejora la función miocárdica y el rendimiento cardíaco⁷¹. En perros a los que se indujo insuficiencia cardíaca congestiva, la administración de GLP-1 en perfusión incrementó el rendimiento mecánico y redujo la presión diastólica final del ventrículo izquierdo, además de mejorar la sensibilidad a la insulina y la recaptación de glucosa a nivel miocárdico⁷². El mecanismo propuesto para explicar este efecto cardioprotector incluye la activación de las enzimas fosfoinositol 3-kinasa y la proteína quinasa mitógeno activada que ejercen un efecto antiapoptótico. De forma coherente con los efectos citoprotectores observados a nivel pancreático, estudios en modelos animales han demostrado que la administración de GLP-1 previa a la inducción de isquemia protege frente a la lesión miocárdica^{73,74}. También se han observado efectos beneficiosos del uso de GLP-1 sobre la función cardíaca en pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio y posterior angioplastia. Además, la infusión de GLP-1 durante 72 horas en pacientes con infarto agudo de miocardio y una fracción de eyección menor del 40% se asoció a una mejora significativa de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y una mejora en las puntuaciones del índice *Wall Motion Score*, lo que comportó una reducción del tiempo de estancia hospitalaria⁷⁵.

Efectos preventivos sobre la esteatosis hepática

El hígado graso se asocia con la resistencia a la insulina. La mejora de ésta tiene un potencial efecto terapéutico en la prevención de la progresión de la esteatosis hepática, debido a que la acumulación de triglicéridos en los hepatocitos está considerada como el primer paso en una de las hipótesis patofisiológicas del desarrollo de la DM tipo 2⁷⁶. El GLP-1 ha mostrado poseer un efecto directo sobre los hepatocitos reduciendo las concentraciones de lípidos, lo que podría tener un potencial beneficio en el tratamiento del hígado graso de origen no alcohólico⁷⁷.

Implicación de las incretinas en la patofisiología de la diabetes tipo 2

Los pacientes con DM tipo 2 presentan una reducción significativa de la secreción de insulina tras la ingesta de alimentos (o un efecto incretina reducido), de ahí la potencial utilidad terapéutica de las incretinas en la DM tipo 2.

En 1986, Nauck et al evaluaron la asociación entre la deficiencia en el efecto incretinas y la DM tipo 2 mediante la administración de glucosa oral e intravenosa a su-

jetos con tolerancia normal a la glucosa y a sujetos con DM tipo 2, demostrando tras una sobrecarga oral de glucosa en pacientes con DM tipo 2 un retraso en el aumento de los niveles de insulina y de péptido C en comparación con sujetos sanos⁷⁸, sugiriendo que los pacientes con DM tipo 2 muestran un efecto incretina reducido tras la administración oral de glucosa, pudiendo existir una deficiencia en la secreción de GLP-1 en la DM tipo 2⁷⁹⁻⁸¹.

Además, en el paciente diabético el mecanismo de regulación de vaciamiento gástrico se encuentra alterado. Algunos estudios recientes han demostrado que, comparado con sujetos sanos, el vaciamiento gástrico es en diabéticos tipo 1 aproximadamente un 37% más rápido y en diabéticos tipo 2 aproximadamente un 48%^{82,83}, pudiendo propiciar una elevación patológica de los niveles posprandiales de glucosa en sangre⁸⁴.

Las incretinas como herramientas terapéuticas

Los avances en el conocimiento del papel de las incretinas en la DM tipo 2 han dado lugar al desarrollo de nuevas líneas terapéuticas basadas en modular la acción de GLP-1. De hecho, Rachman et al realizaron un estudio en 8 pacientes con DM tipo 2 y 6 controles sanos a los que se administró GLP-1 en infusión intravenosa, con objeto de evaluar su efecto sobre la glucosa y las concentraciones de insulina a lo largo de la noche y tras tres comidas. Los efectos sobre la célula β fueron medidos empleando el índice *Homeostasis Model Assessment* (HOMA) para la glucemia basal en ayunas (8:00), y en el estado posprandial, el cociente de la respuesta incremental de insulina/respuesta incremental de glucosa tras el desayuno. La infusión continua durante el período nocturno y diurno de GLP-1 redujo las concentraciones de glucosa a lo largo de la noche y del día, respectivamente, reproduciendo las observadas en los controles sanos, y mejoró la función de la célula β en estado basal y posprandial, lo que sugirió una posible utilidad en el tratamiento de la DM tipo 2⁸⁵. En otro estudio similar, de 6 semanas de duración, en los pacientes a los que se les administró GLP-1 se observó una reducción significativa de la glucosa plasmática y de la HbA_{1c} , una disminución de la velocidad del vaciado gástrico, una disminución del apetito y del peso corporal y una mejora de la función de la célula β , por lo que los autores concluyeron que el GLP-1 podría ser un nuevo tratamiento de la DM tipo 2⁸⁶.

Sin embargo, la utilidad terapéutica del GLP-1 se ve dificultada por la rápida degradación de la molécula por acción de la enzima DPP-IV. La DPP-IV hidroliza el fragmento N-terminal de GLP-1 y el GIP a los pocos minutos de su secreción, produciendo péptidos inactivos ($t_{1/2} < 2$ min), de tal forma que para proporcionar algún beneficio terapéutico el GLP-1 debería administrarse en forma de infusión continua⁸⁷. Por este motivo, las nuevas estrategias se han centrado en aumentar la corta semivida de las incretinas mediante tres tipos de aproximaciones terapéuticas (fig. 3):

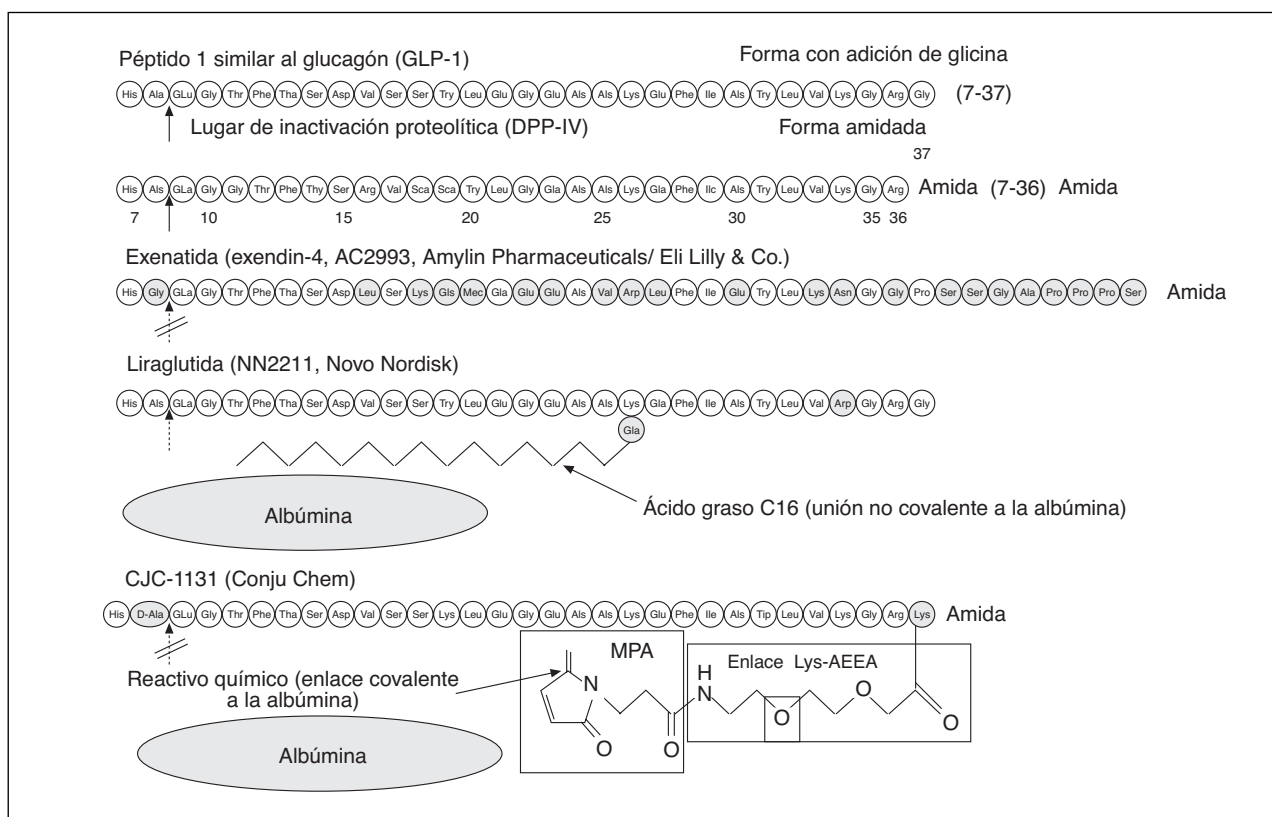


Fig. 3. Secuencia de aminoácidos de las formas principales y biológicamente activas de la hormona incretina del péptido 1 análogo al glucagón (GLP-1) (GLP-1[7-37] y GLP-1[7-36]) amidada y de los agentes en desarrollo con acción incretina para el tratamiento de la diabetes mellitus (DM) tipo 2. Los aminoácidos idénticos y en la misma posición que en la secuencia natural del GLP-1 humano se muestran en blanco y los aminoácidos diferentes en gris. Modificada de Nauck M y Meier JJ⁸⁹.

- 1) Uso de análogos del GLP-1, resistentes a la inactivación del DPP-IV.
- 2) Uso de inhibidores del DPP-IV.
- 3) Incretín-miméticos: moléculas con acción incretina resistentes a la acción de la enzima DPP-IV.

Propuestas terapéuticas actuales con relación al GLP-1

Análogos de GLP-1

Los análogos del GLP-1 son agentes que no son hidrolizados tan rápidamente por el DPP-IV, por lo que muestran una semivida del GLP-1 prolongada. Entre los análogos del GLP-1 destacan la liraglutida, el CJC-1131 y el albugón. Actualmente se están realizando estudios clínicos de fase III de liraglutida, un análogo acilado del GLP-1 de acción prolongada. Las modificaciones estructurales del GLP-1 lo hacen resistente al DPP-IV e incluyen un radical ácido graso C16 que permite la unión no covalente a la albúmina^{88,89}. De esta forma se libera lentamente del complejo formado con la albúmina y pasa de forma progresiva a la circulación. Esta propiedad prolonga la semivida del fármaco hasta 12 horas, permitiendo la administración del mismo una vez al día.

En un estudio en pacientes con DM tipo 2, la administración de una dosis única de liraglutida demostró una mejora de la respuesta rápida de la célula β a la glucosa⁹⁰. En dos estudios a doble ciego en pacientes con DM tipo 2 de 12 semanas de duración, liraglutida ha mostrado ser eficaz mejorando la función de la célula β y también el control de la glucosa en sangre^{91,92}. El CJC-1131 es un análogo compuesto por el GLP-1 unido covalentemente a la albúmina que, tras administración subcutánea, tiene una semivida en circulación de aproximadamente 10 días⁹³. En dos estudios ha demostrado que reduce significativamente la glucemia y el peso corporal en pacientes con DM tipo 2 en tratamiento con metformina sola o en combinación con sulfonilurea^{94,95}. El albugón está creado a partir de la fusión de genes de albúmina humana y GLP-1 y es una proteína híbrida recombinante albúmina-GLP-1, que presenta una semivida prolongada similar a la de la albúmina y que también se liga a los receptores de GLP-1. Estudios *in vitro* han demostrado unión a receptores de GLP-1 con una potencia algo menor que el incretín-mimético exenatida⁹⁶.

Inhibidores del DPP-IV

Los inhibidores del DPP-IV son agentes orales que permiten mantener los niveles de GLP-1 endógeno

inhibiendo la actividad de dicha enzima. Ejemplos de estos inhibidores son: vildagliptina⁹⁷, sitagliptina y saxagliptina.

En un estudio fase II en sujetos con DM tipo 2, vildagliptina mejoró las concentraciones de la glucosa e incrementó los niveles de GLP-1. Al finalizar el estudio los niveles de insulina fueron similares en los sujetos tratados con vildagliptina o con placebo, pero en los tratados con vildagliptina se observó una reducción significativa de las fluctuaciones de la glucosa y el glucagón⁹⁸. En otro estudio, 72 pacientes recibieron vildagliptina 25 mg durante 12 semanas, tras las que se observó una disminución de HbA_{1c} de $-0,6 \pm 0,2\%$, comparado con ningún cambio en el grupo placebo⁹⁹. En otro ensayo clínico, doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración, realizado en pacientes con DM tipo 2 en tratamiento con metformina, la disminución de los niveles de HbA_{1c} en los pacientes tratados con vildagliptina fue de $-0,6 \pm 0,1\%$, con respecto a los valores basales, no observándose ningún cambio en los pacientes del grupo placebo. Esta mejoría del control glucémico en los pacientes tratados con vildagliptina persistió en la fase de extensión del estudio, de un total de 52 semanas de duración. En ambos grupos de tratamiento no se observaron disminuciones del peso durante las 12 primeras semanas ni al finalizar la fase de extensión¹⁰⁰.

En dos estudios de búsqueda de dosis con sitagliptina, doble ciego, controlados con placebo, de 12 semanas de duración, en pacientes con DM tipo 2, la sitagliptina redujo los niveles de HbA_{1c} en un 0,4 a un 0,8%, y tampoco se observaron cambios en el peso corporal^{101,102}. Efectos similares han sido también observados en un estudio de sitagliptina en monoterapia¹⁰³ y en otro en combinación con metformina¹⁰⁴.

Por último, saxagliptina se halla actualmente en fases iniciales de desarrollo clínico en pacientes con DM tipo 2¹⁰⁵ y se dispone de pocos datos sobre su eficacia y seguridad.

Incretín-miméticos

Los incretín-miméticos son agentes que en modelos experimentales y en humanos han mostrado su capacidad para imitar diversos efectos fisiológicos similares a los de las incretinas, tales como el aumento de la secreción de la insulina dependiente de la glucosa y, a diferencia de otros antidiabéticos, también suprimen la secreción posprandial de glucagón, ralentizan el vaciamiento gástrico, reducen la ingesta y el peso corporal^{106,107}. Asimismo, se han puesto de manifiesto otras potenciales acciones beneficiosas, en líneas celulares y en modelos animales, tales como un efecto promotor sobre la proliferación de la célula β y la neogénesis.

Exenatida

Exenatida (exendina-4 sintética, AC2993) es el primer incretín-mimético aprobado por la *Food and Drug*

Administration (FDA) norteamericana en abril de 2005 (revisado en diciembre de 2006) para el tratamiento, junto a metformina o sulfonilureas o tiazolidinadionas, o una combinación de metformina y una sulfonilurea o una tiazolidinadiona, de la DM tipo 2¹⁰⁸. Con fecha 20 de noviembre de 2006, la Comisión Europea emitió una autorización de comercialización válida en toda la Comunidad Europea para exenatida (Byetta®) para el tratamiento de DM tipo 2 en combinación con metformina y/o sulfonilureas en pacientes que no hayan alcanzado un control glucémico adecuado con las dosis máximas toleradas de estos tratamientos orales¹⁰⁹.

Exendina-4 es un péptido natural de 39 aminoácidos, descubierto en 1992, identificado y aislado en la saliva de un lagarto conocido comúnmente como monstruo de Gila (*Heloderma suspectum*) que muestra una acción glucorregulatoria similar a GLP-1 debido a su unión a receptores de GLP-1^{110,111}. Un gen distinto al gen de proglucagón, que incluye al del GLP-1, es el encargado de transcribir exendina en el *Heloderma suspectum*¹¹².

Exenatida es la forma sintética de exendina-4. Exenatida no es un análogo de la hormona GLP-1, aunque comparte el 53% de su secuencia de aminoácidos. A diferencia de GLP-1, que se degrada rápidamente en el plasma, exenatida resiste a la acción del DPP-IV (debido a la existencia de una glicina en lugar de alanina en la posición 2, por lo que no es un sustrato para el DPP-IV) (fig. 3), mostrando una semivida más prolongada¹¹³.

En diversos estudios preclínicos se ha observado que exenatida posee acciones antidiabéticas similares a las descritas para las hormonas con acción incretina, como la potenciación de la secreción de insulina dependiente de la glucosa, la supresión de la concentración de glucagón inadecuadamente elevada, el retraso del vaciamiento gástrico, la disminución de la ingesta de alimentos y la neogénesis de los islotes pancreáticos¹¹⁴⁻¹²².

Farmacología clínica

El perfil farmacocinético de exenatida ha sido estudiado en animales y en humanos, tanto en voluntarios sanos^{123,124} como en pacientes con DM tipo 2¹²⁵⁻¹²⁷. El pico máximo de concentración se alcanza a las 2,1 horas, mostrando una biodisponibilidad similar tras su administración subcutánea tanto en abdomen como en muslo o en brazo¹²⁴. Basándose en los resultados de estudios preclínicos, el fármaco es eliminado fundamentalmente por filtración glomerular, seguido por degradación proteolítica^{128,129}. Exenatida tiene una semivida aproximada de 2,4 horas, con concentraciones que, en la mayoría de los pacientes, son detectables hasta 10 horas después de la administración subcutánea^{125,129}. Otros estudios farmacocinéticos, tras administración subcutánea de exenatida en pacientes de ambos sexos y diferentes orígenes raciales, con edades comprendidas entre los 22 y los 73 años, no han mostrado efectos significativos sobre la farmacocinética de exenatida. Además, la obesidad (índice de masa corporal [IMC] ≥ 30 kg/m²) no parece modificar el perfil farmacocinético de exenatida¹²⁹. En pacientes con

TABLA 2
 Síntesis estudios AMIGO (exenatida 5-10 µg)

	AMIGO I			AMIGO II			AMIGO III		
Pauta de tratamiento	Exenatida + metformina			Exenatida + sulfonilureas			Exenatida + (sulfonilureas + metformina)		
ITT (n)	113	110	113	123	125	129	247	245	241
Población evaluable (n)	89	90	91	73	93	89	184	205	188
Tratamiento	Placebo	5 µg	10 µg	Placebo	5 µg	10 µg	Placebo	5 µg	10 µg
HbA _{1c} basal	8,20%	8,30%	8,20%	8,70%	8,50%	8,60%	8,50%	8,50%	8,50%
Δ sem 30	0,1	-0,4*	-0,8*	0,12	-0,46*	-0,86*	0,23	-0,55*	-0,77*
HbA _{1c} < 7%									
Población evaluable	13%	32%*	46%*	9%	33%*	41%*	9%	27%*	34%*
ITT	11%	27%	40%	7,70%	26,70%	34,20%	7%	24%	30%
GPA basal	170 ^a	176*	168*	10,8 ^b	10	9,9**	10 ^b	10,1*	9,9*
Δ sem 30	14,4	-7,2	-10,1	0,4	-3	-0,6	0,8	-0,5	-0,6
Peso basal	100	100**	101*	99	95	95**	99	97*	98*
Δ sem 30	-0,3	-1,6	-2,8		-0,9	-1,6	-0,9	-1,6	-1,6

^a GPA en mg/dl. ^b GPA en mmol/l. * ≤ 0,01. ** ≤ 0,05.

GPA: glucosa plasmática en ayunas; HbA_{1c}: hemoglobina A_{1c}; ITT: población por intención de tratar; sem: semana.

disfunción renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 80 ml/min), el aclaramiento de exenatida sólo se ve levemente reducido, por lo que no es necesario realizar ajuste de dosis. En el caso de los pacientes con disfunción renal grave en tratamiento con diálisis (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), el aclaramiento medio de exenatida se reduce a 0,9 l/h, comparado con 9,1 l/h de los sujetos sanos, no aconsejándose su administración en dicho tipo de pacientes¹²⁹. Por el momento no se dispone de datos en pacientes con disfunción hepática.

Experiencia clínica: estudios de eficacia y seguridad

La eficacia y seguridad de exenatida a dosis de 5 y 10 µg administrada dos veces al día ha sido evaluada en tres estudios fase III enmarcados dentro del programa de desarrollo denominado AC2993: *Diabetes Management for Improving Glucose Outcomes* (estudios AMIGO). Todos ellos son ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, triple ciego controlados con placebo y de 30 semanas de duración que incluyeron a más de 1.300 pacientes con DM tipo 2 con un mal control glucémico con su tratamiento actual con dosis máximas de metformina¹³⁰, sulfonilurea¹³¹ o la combinación de ambas¹³².

Previo a la asignación a un grupo de tratamiento los pacientes recibieron placebo durante un periodo de 4 semanas. Después se distribuyeron aleatoriamente para recibir placebo, 5 µg o 10 µg de exenatida dos veces al día. En el grupo de 10 µg de exenatida todos los pacientes recibieron 5 µg de exenatida durante las primeras 4 semanas para atenuar la aparición de náuseas. Las inyecciones de placebo y exenatida se administraron 2 veces al día 15 minutos antes del desayuno y la cena por vía subcutánea en el abdomen¹³⁰⁻¹³². La medida principal de eficacia fue el cambio en HbA_{1c} desde los niveles basales hasta la semana 30. Como medidas secundarias se consideraron los cambios en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y en el peso cor-

poral y el porcentaje de pacientes con una HbA_{1c} basal superior al 7% que alcanzaron una HbA_{1c} de ≤ 7% en la semana 30¹³⁰⁻¹³². La tabla 2 recoge los resultados de eficacia de exenatida en los ensayos fase III.

En los estudios AMIGO la náusea de intensidad leve a moderada fue el acontecimiento adverso más frecuente. Su incidencia disminuyó con la administración continuada, en particular a partir de las primeras 8 semanas del estudio. La tasa de abandonos por este efecto adverso osciló entre el 1,8 y el 4% en el grupo de los pacientes tratados con exenatida. La incidencia de hipoglucemia fue mayor en pacientes tratados con una sulfonilurea y además fue dependiente de la dosis de ésta¹³⁰⁻¹³². En la tabla 3 se recogen los efectos adversos más frecuentemente comunicados en dichos estudios de fase III.

En una fase de extensión abierta de los estudios AMIGO de 52 semanas de duración en la que participaron 314 pacientes (82 semanas de exposición total al fármaco), que continuaron con su tratamiento con antidiabéticos orales y exenatida¹³³, la reducción de los niveles de HbA_{1c} con respecto a los niveles basales observada en la semana 30 (-0,9 ± 0,1% [media ± desviación estándar -DE-]), se mantuvo hasta la semana 82 (1,1 ± 0,1%) en la que un 48% de los pacientes lograron un HbA_{1c} ≤ 7%. En la semana 30 exenatida redujo el peso con respecto a los niveles basales (-2,1 ± 0,2 kg), observándose una reducción progresiva en la semana 82 (-4,4 ± 0,3 kg). Asimismo, se observó una mejoría de los niveles plasmáticos de glucosa posprandial y en ayunas. Los efectos adversos más frecuentes fueron similares a los observados en los estudios principales de fase III, generalmente de intensidad leve a moderada. Exenatida mejoró algunos factores de riesgo cardiovascular tales como el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), los triglicéridos y la presión arterial diastólica (PAD), en particular en aquellos pacientes que mostraron una mayor reducción del peso corporal, aunque también se observaron cambios significativos en el perfil lipídico en los pacientes tratados con exenatida que no experimentaron una importante pérdida de peso¹³³. Este hecho pue-

TABLA 3
Estudios AMIGO: acontecimientos adversos

EA	+ Metformina			+ Sulfonilureas			+ Sulfonilureas + metformina		
	Placebo	5 µg	10 µg	Placebo	5 µg	10 µg	Placebo	5 µg	10 µg
Náusea	23%	36%	45%	7%	39%	51%	20,6%	39,2%	48,5%
Hipoglucemia	5%	5%	5%	3%	14%	36%	12,6%	19,2%	27,8%
Diarrea	8%	12%	16%	4%	11%	9%	6,5%	10,2%	17,4%
ITR	11%	14%	10%				19,4%	11,4%	17,4%
Vómitos	4%	11%	12%	2%	10%	13%	4,5%	14,7%	13,7%
Mareos	6%	9%	4%	7%	15%	15%			
Sinusitis	5%	5%	6%						
Nervios				2%	12%	15%	6,9%	8,6%	11,6%
Cefalea				7%	9%	8%	4,9%	11%	7,5%
Serios	3,5%	4,5%	2,7%	8%	3%	4%	6%	6%	5%

EA: efecto adverso; ITR: infección del tracto respiratorio superior.

de ser de particular interés dado que los pacientes con DM tipo 2 tienen un riesgo de 2 a 4 veces superior de desarrollar enfermedad cardiovascular¹³⁴. Sin embargo, aún se desconoce el impacto que este efecto puede tener en cuanto a la posible reducción de eventos cardiovasculares¹³³ (figs. 4 y 5).

Un total de 283 pacientes continuaron una fase de extensión de hasta 104 semanas, y los datos indican una persistencia de los efectos favorables de exenatida sobre el control glucémico y el peso y similar perfil de seguridad del fármaco durante 2 años¹³⁵. Durante este período, exenatida mostró asimismo una mejoría del HOMA-B, por el que se cuantifica la función de la célula β.

Estudios comparativos con insulina

La eficacia y seguridad de exenatida frente a insulina han sido evaluadas en tres estudios comparativos de no inferioridad: dos de ellos frente a insulina glargina^{136,137} y un tercero frente a insulina aspártica bifásica 30/70¹³⁸. En todos los estudios se administró exenatida 5 µg dos veces al día durante 4 semanas y posteriormente la dosis se escalonó a 10 µg durante el resto del estudio. El tratamiento con insulina glargina se inició con una dosis de 10 U/día, con posterior ajuste según la glucosa en ayunas, utilizando un algoritmo preestablecido. En el estudio de insulina aspártica ésta fue administrada 2 veces al día ajustando las dosis en función de la glucosa en ayunas y los niveles de glucosa posprandial transcurridas dos horas desde la ingesta. En los tres estudios se observó que exenatida es igualmente efectiva a insulina glargina e insulina aspártica en la reducción media de la HbA_{1c} con respecto a los niveles basales; ésta fue similar en todos los grupos de tratamiento, al igual que el porcentaje de pacientes que lograron una HbA_{1c} ≤ 7%. En cambio, los pacientes tratados con exenatida redujeron el peso entre 2 y 3 kg, mientras que los pacientes tratados con insulina experimentaron un incremento ponderal de entre 0,35 y 4 kg. En todos los estudios el perfil de seguridad de exenatida fue similar al observado en los estudios AMIGO antes descritos, siendo la náusea leve o moderada el efecto

adverso más frecuentemente reportado en aproximadamente un tercio de los pacientes.

Estudios en combinación con fármacos insulinosensibilizadores

Recientemente han sido presentados los primeros datos de un estudio en el que se analizaba la eficacia y seguridad del tratamiento combinado de exenatida y una tiazolidinadiona sola o con metformina¹³⁹. Se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el que participaron 233 pacientes que, a pesar de estar en tratamiento con una tiazolidinadiona sola (20%) o combinada con metformina (80%), tenían una HbA_{1c} elevada (7,1-10%). La dosis estudiada de exenatida fue de 5 µg, las cuatro primeras semanas, que posteriormente se escalonó a 10 µg hasta el final del estudio. Transcurridas las 16 semanas del mismo exenatida redujo la HbA_{1c} en $-0,8 \pm 0,9\%$ con respecto a unos niveles basales medios de $7,9 \pm 0,9\%$. Un 62% de los pacientes tratados con exenatida alcanzaron una HbA_{1c} < 7%, frente a un 16% de los sujetos del grupo placebo. Comparado con placebo, exenatida redujo significativamente el peso ($-1,5 \pm 3,1$ kg frente a $-0,2 \pm 2,6$ kg; $p < 0,001$). El efecto adverso más frecuente fue nuevamente la náusea (un 40% en el grupo exenatida frente a un 15% del grupo placebo), y no se observaron diferencias en la incidencia de hipoglucemias entre ambos grupos de tratamiento¹³⁹.

Exenatida en presentación de liberación retardada

Actualmente se encuentra en desarrollo una preparación de liberación retardada (LAR) de exenatida subcutánea de administración semanal. Emplea una tecnología de liberación mediante microesferas poliméricas biodegradables que contienen exenatida y proporcionan una liberación sostenida del péptido. Una vez inyectado, el polímero se biodegrada a lo largo del tiempo liberando exenatida de una forma controlada. La eficacia, seguridad y tolerabilidad de esta presentación han sido analizadas en un ensayo clínico fase II, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en el que

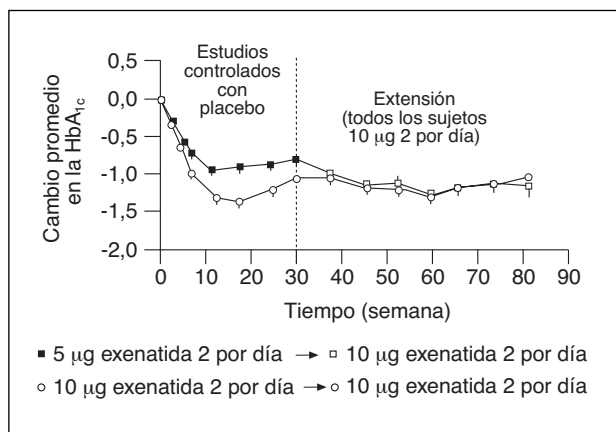


Fig. 4. Efecto del tratamiento con exenatida 5 y 10 µg y metformina, una sulfonilurea o una combinación de ambos, sobre los niveles de hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) (valor basal: 8,3%) en 314 pacientes con diabetes tipo 2 que completaron un período de seguimiento abierto de 82 semanas (datos combinados). Los datos se presentan como medias ± error estándar.

se incluyeron 45 pacientes con DM tipo 2 en tratamiento con metformina y/o dieta y ejercicio. Se observó un descenso progresivo de la HbA_{1c} durante las 15 semanas del estudio, una reducción de la glucemia en ayunas y del peso, a diferencia del grupo placebo. La proporción de pacientes tratados con exenatida LAR que alcanzaron un nivel de HbA_{1c} ≤ 7% fue del 33% con una dosis de 0,8 mg, y del 86% con una dosis de 2 mg, lo que no fue observado en ninguno de los pacientes del grupo placebo¹⁴⁰. A la vista de estos resultados, actualmente se están desarrollando estudios de fase III para confirmar el perfil de seguridad y eficacia de exenatida LAR en pacientes con DM tipo 2.

Potencialidad de los incretín-miméticos en la modificación de la historia natural de la diabetes tipo 2

En la DM tipo 2, la célula β sufre un deterioro progresivo en su función. En 1970, Muller et al reportaron la existencia de deficiencias en la secreción de las células β y α de los islotes en la DM tipo 2¹⁴¹. Exenatida ha mostrado estimular la proliferación de células β y la neogénesis de los islotes a partir de células precursoras en modelos experimentales *in vitro* e *in vivo*¹⁴². Diversos estudios de administración exógena de exenatida y GLP-1 proporcionan evidencias de que este péptido podría desempeñar un importante papel en el mantenimiento de la masa de células β y su función, estimulando la proliferación de las células de los islotes y su neogénesis, así como inhibiendo la apoptosis celular¹⁴². Asimismo, estudios muy recientes y preliminares en pacientes a los que se ha realizado un trasplante de islotes pancreáticos parecen indicar que exenatida mejora la respuesta glucémica y los niveles de HbA_{1c}¹⁴³⁻¹⁴⁵, lo que podría deberse a la conjunción de múltiples factores como la ya conocida acción de ralentización del vaciamiento gástrico y la supresión del glucagón, pero también a la mejora de la función de la masa de célu-

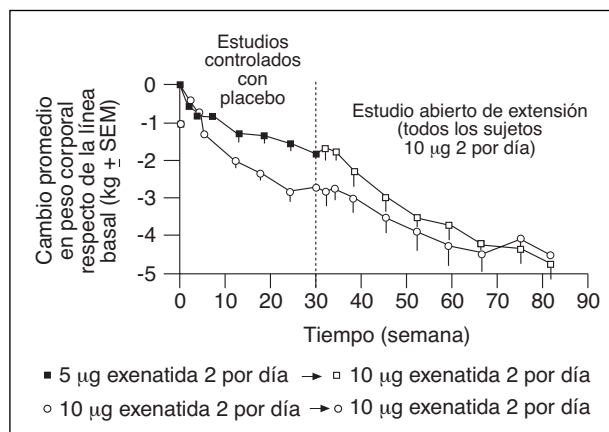


Fig. 5. Efecto del tratamiento con exenatida 5 y 10 µg y metformina, una sulfonilurea o una combinación de ambos, sobre el peso corporal (valor basal: 99,4 kg) en 314 pacientes con diabetes tipo 2 que completaron un período de seguimiento abierto de 82 semanas (datos combinados). Los datos se presentan como medias ± error estándar.

las β en función de los niveles de péptido C observados en estos pacientes.

Por otro lado, en un estudio en el que se evaluó la potencialidad de exenatida para restablecer un patrón normal de secreción de insulina en pacientes con DM tipo 2, se observó que en aquellos que recibieron exenatida el patrón de secreción de insulina fue similar al observado en sujetos no diabéticos, tanto en la primera fase de secreción (0-10 minutos) como en la segunda (10-180 minutos), por lo que exenatida podría también contribuir a mejorar la primera fase de secreción de insulina, disminuida en este grupo de pacientes¹⁴⁶. Finalmente, la glucotoxicidad y el estrés oxidativo son dos factores claves en la apoptosis de las células β en la DM tipo 2. Además, se ha descrito recientemente que el TXNIP es un factor proapoptótico de la célula β y un potencial mediador de la glucotoxicidad y el estrés oxidativo¹⁴⁷. En un estudio *in vitro* en un modelo animal, exenatida mostró que inhibe la apoptosis de la célula β inducida por el estrés oxidativo y reduce la expresión de TXNIP en células pancreáticas. Algunos autores plantean que estos datos preliminares sugieren el interés que tendría la realización de un estudio en el que se iniciase el tratamiento con exenatida en fases tempranas de la enfermedad, para investigar si se puede proteger la masa de células β y prevenir la progresión de la enfermedad¹⁴⁸.

Si bien este nuevo abordaje terapéutico basado en los efectos glucorreguladores de las hormonas incretinas –bien reproduciendo los efectos del GLP-1 o prolongando su duración de acción– debe ser objeto de una evaluación clínica más extensa, la introducción de estos nuevos fármacos nos ofrece una nueva y prometedora opción para el tratamiento de la DM tipo 2.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer a Alicia Gervás Ríos su colaboración en la redacción de este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. All About Diabetes [revista en línea]. [Acceso 20 de septiembre de 2006]. Disponible en: <http://diabetes.org/diabetes-statistics/national-diabetes-fact-sheet.jsp>
2. World Health Organization. Diabetes Mellitus Fact Sheet 138 [revista en línea]. [Acceso 20 de septiembre de 2006]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs138/en/index.html>
3. American Diabetes Association. Summary of revision for the 2007 clinical practice recommendations. Diabetes Care. 2007;30 Suppl 1:S3.
4. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care. 1998;21:1414-31.
5. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 2004;27(5):1047-53.
6. McKinlay J, Marceau L. US public health and the 21st century: diabetes mellitus. Lancet. 2000;356(9231):757-61.
7. Ballesta García MJ, Carral San Laureano F, Oliveira Fuster G, Giron Gonzalez JA, Aguilar Diosdado M. Costes económicos asociados a la diabetes tipo 1. Rev Clin Esp. 2005;205(11): 523-7.
8. Real JT, Carmona R. La diabetes tipo 2 o la enfermedad incomprensible. Rev Clin Esp. 2004;204(1):1-2.
9. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998;352:837-53.
10. Stratton IM, Adler AI, Neil AW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ. 2000;321:405-12.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2007;30 Suppl 1:S4-S41.
12. American College of Endocrinology. American College of Endocrinology consensus statement on guidelines for glycemic control. Endocr Pract. 2002;8 Suppl 1:5-11.
13. A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1999. Diabet Med. 1999;16(9):716-30.
14. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia. 2006;49(8):1711-21.
15. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Overview of 6 years' therapy of type 2 diabetes: a progressive disease. Diabetes. 1995;44:1249-58.
16. Moller DE. New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrome. Nature. 2001;414:821-7.
17. Davidson MB, Bate G, Kirkpatrick P. Exenatide. Nature Reviews. 2005;4:713-4.
18. Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ, Arai Y. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose administration. J Clin Endocrinol Metab. 1964;24:1076-82.
19. McIntyre N, Holdsworth CD, Turner DS. Intestinal factors in the control of insulin secretion. J Clin Endocrinol Metab. 1965;25:1317-24.
20. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. J Clin Endocrinol Metab. 1986;63:492-8.
21. Meier JJ, Gallwitz B, Askenas M, Vollmer K, Deacon CF, Holst JJ, et al. Secretion of incretin hormones and the insulinotropic effect of gastric inhibitory polypeptide in women with a history of gestational diabetes. Diabetologia. 2005;48(9):1872-81.
22. Creutzfeldt W, Nauck M. Gut hormones and diabetes mellitus. Diabetes Metab Rev. 1992;8:149-77.
23. Deacon DF, Nauck MA, Meier JJ, Hucking K, Holst JJ. Degradation of endogenous and exogenous Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP) in healthy and in type 2 diabetic subjects as revealed using a new assay for the intact peptide. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:3575-81.
24. Cataland S, Crockett SE, Brown JC, Mazzaferri EL. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) stimulation by oral glucose in man. J Clin Endocrinol Metab. 1974;41:260-5.
25. Falko JM, Crockett SE, Cataland S, Mazzaferri EL. Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP) stimulation by fat ingestion in man. J Clin Endocrinol Metab. 1975;41:260-5.
26. Damholdt AB, Bucha AMJ, Kofod H. Glucagon-like peptide-1 secretion from canine L-cells is increased by glucose-dependent-insulinotropic peptide but unaffected by glucose. Endocrinology. 1998;139:2085-91.
27. Damholdt AB, Kofod H, Bucha AMJ. Immunocytochemical evidence for a paracrine interaction between GIP and GLP-1 producing cells in canine small intestine. Cell Tissue Res. 1999;298:287-93.
28. Meier JJ, Gallwitz B, Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide: potential applications in type 2 diabetes mellitus. Bio-drugs. 2003;17:93-102.
29. Siegel EG, Creutzfeldt W. Stimulation of insulin release in isolated rat islets by GIP in physiological concentrations and its relation to cyclic AMP content. Diabetologia. 1985;28:857-61.
30. Pederson RA, Schubert HE, Brown JC. Gastric inhibitory polypeptide. Its physiological release and insulinotropic action in the dog. Diabetes. 1975;24:1050-6.
31. Pederson RA, Brown JC. Interaction of gastric inhibitory polypeptide, glucose, and arginine on insulin and glucagon secretion from the perfused rat pancreas. Endocrinology. 1978;103:610-5.
32. Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2004;287:E199-E206.
33. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov 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;91:301-7.
34. Herrmann C, Goke R, Richter G, Fehmann HC, Arnold R, Goke B. Glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulin-releasing polypeptide plasma levels in response to nutrients. Digestion. 1995;56:117-26.
35. Orskov C, Wettergren A, Holst JJ. Secretion of the incretin hormones glucagon-like peptide-1 and gastric inhibitory polypeptide correlates with insulin secretion in normal man throughout the day. Scand J Gastroenterol. 1996;31:665-70.
36. Vilsboll T, Agerso H, Krarup T, Holst JJ. Similar elimination rates of glucagon-like peptide-1 in obese type 2 diabetic patients and healthy subjects. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:220-4.
37. Vilsboll T, Holst JJ. Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus. Diabetologia. 2004;47:357-66.
38. Kolligs F, Fehmann HC, Goke R, Goke B. Reduction of the incretin effect in rats by the glucagon-like peptide 1 receptor antagonist exendin (9-39) amide. Diabetes. 1995;44:16-9.
39. Edwards CM, Todd JF, Mahmoudi M, Wang Z, Wang RM, Ghatei MA, et al. Glucagon-like peptide 1 has a physiological role in the control of postprandial glucose in humans: studies with the antagonist exendin 9-39. Diabetes. 1999;48:86-93.
40. Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE, Myhre J, Christiansen J, Holst JJ. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. Dig Dis. 1993;38:665-73.
41. Näslund E, Bogefors J, Skogar S, Gryback P, Jacobsson H, Holst JJ, et al. Glucagon-like peptide-1 slows solid gastric emptying with inhibition of insulin, C-peptide, glucagon and YY peptide release in humans. Am J Physiol. 1999;277:R910-R6.
42. Wishart JM, Horowitz M, Morris HA, Jones KL, Nauck MA. Relation between gastric emptying of glucose and plasma concentrations of glucagon-like peptide-1. Peptides. 1998;19:1049-53.
43. Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP, Naslund E, Beglinger C, Hellstrom PM, et al. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:4382-9.
44. Gutzwiller JP, Drewe J, Goke B, Schmidt H, Rohrer B, Lareida J, et al. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2. Am J Physiol. 1999;276:R1541-R4.
45. Toft-Nielsen MB, Madsbad S, Holst JJ. Continuous subcutaneous infusion of glucagons-like peptide 1 lowers plasma glucose and reduces appetite in type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 1999;22:1137-43.
46. Naslund E, Barkeling B, King N, Gutniak M, Blundell JE, Holst JJ, et al. Energy intake and appetite are suppressed by glucagons-like peptide-1 (GLP-1) in obese men. Int J Obes Relat Metab Disord. 1999;23:304-11.
47. Long SJ, Sutton JA, Amaee WB, Giouvanoudi A, Spyrou NM, Rogers PJ, et al. No effect of glucagons-like peptide-1 on short-term satiety and energy intake in man. Br J Nutr. 1999;81:273-9.
48. Turton MD, O'Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CM, Meeran K, et al. A role for glucagon-peptide-1 in the central regulation of feeding. Nature. 1996;379:214.
49. Nauck MA, Holst JJ, Willms B, Schmiegel W. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) as a new therapeutic approach for type 2-diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 1997;105:187-95.
50. Drucker DJ. Minireview: the glucagon-like peptides. Endocrinology. 2001;142:521-7.
51. Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. Endocrin Rev. 1999;20:876-913.
52. Meier JJ, Nauck MA. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in biology and pathology. Diabetes Metab Res Rev. 2005;21:91-117.
53. Gromada J, Broack B, Schmitz O, Rorsman P. Glucagon-like peptide-1: regulation of insulin secretion and therapeutic potential. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2004;95:252-62.
54. Brubaker PL, Drucker DJ. Minireview: Glucagon-like peptides regulate cell proliferation and apoptosis in the pancreas, gut, and central nervous system. Endocrinology. 2004;145:2653-9.
55. Gromada J, Rorsman P. New insights into the regulation of glucagon secretion by glucagon-like peptide-1. Horm Metab Res. 2004;36:822-9.
56. Drucker DJ, Philippe J, Moysov S, Chick WL, Habener JF. Glucagon-like peptide 1 stimulates insulin gene expression and increases cyclic AMP levels in a rat islet cell line. Proc Natl Acad Sci USA. 1987;84(10):3434-8.
57. Moens K, Heimberg H, Flamez D, Huypens P, Quartier E, Ling Z, et al. Expression and functional activity of glucagon, glucagon-like peptide 1, and glucose-dependent insulinotropic peptide receptors in rat pancreatic islet cells. Diabetes. 1996;45(2):257-61.
58. MacDonald PE, El-Kholy W, Riedel MJ, Salapatek AM, Light PE, Wheeler MB. The multiple actions of GLP-1 on the process of glucose-stimulated insulin secretion. Diabetes. 2002;51 Suppl 3:S434-42.
59. Goke R, Wagner B, Fehmann HC, Goke B. Glucose dependency of the insulin stimulatory effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on the rat pancreas. Res Exp Med (Berl). 1993;193:97-103.

60. Quddusi S, Vahl TP, Hanson K, Prigeon RL, D'Alessio DA. Differential effects of acute and extended infusions of glucagon-like peptide-1 on first- and second-phase insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Diabetes Care*. 2003; 26(3):791-8.
61. Delgado-Aros S, Kim DY, Burton DD, Thomforde GM, Stephens D, Brinkmann BH, et al. Effect of GLP-1 on gastric volume, emptying, maximum volume ingested, and postprandial symptoms in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002;282(3):G424-31.
62. Willms B, Werner J, Holst JJ, Orskov C, Creutzfeldt W, Nauck MA. Gastric emptying, glucose responses, and insulin secretion after a liquid test meal: effects of exogenous glucagon-like peptide-1 (GLP-1)-(7-36) amide in type 2 (noninsulin-dependent) diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:327-32.
63. Schjoldager BT, Mortensen PE, Christiansen J, Orskov C, Holst JJ. GLP-1 (glucagon-like peptide 1) and truncated GLP-1, fragments of human glucagon, inhibit gastric acid secretion in humans. *Dig Dis Sci*. 1989;34:703-8.
64. Turton MD, O'Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CM, Meeran K, et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature*. 1996;379:69-72.
65. Scrocchi LA, Brown TJ, McCluskey N, Brubaker PL, Auerbach AB, Joyner AL, et al. Glucose intolerance but normal satiety in mice with a null mutation in the glucagon-like peptide 1 receptor gene. *Nat Med*. 1996;2:1254-8.
66. Donahey JC, van Dijk G, Woods SC, Seeley RJ. Intraventricular GLP-1 reduces short- but not long-term food intake or body weight in lean and obese rats. *Brain Res*. 1998;779:75-83.
67. Meeran K, O'Shea D, Edwards CM, Turton MD, Heath MM, Gunn I, et al. Repeated intracerebroventricular administration of glucagon-like peptide-1-(7-36) amide or exendin-(9-39) alters body weight in the rat. *Endocrinology*. 1999;140:244-50.
68. Tourrel C, Bailbe D, Lacorne M, Meile MJ, Kergoat M, Portha B. Persistent improvement of type 2 diabetes in the Goto-Kakizaki rat model by expansion of the beta-cell mass during the prediabetic period with glucagon-like peptide-1 or exendin-4. *Diabetes*. 2002;51(5):1443-52.
69. Xu G, Kaneto H, López-Avalos MD, Weir GC, Bonner-Weir S. GLP-1/exendin-4 facilitates beta-cell neogenesis in rat and human pancreatic ducts. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;73(1):107-10.
70. Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, Li Calzi S, Khoury N, Noshmeh H, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology*. 2003;144(12):5149-58.
71. Drucker D. The biology of incretin hormones. *Cell Metabolism*. 2006; 3:153-65.
72. Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T, Doverspike A, Huerbin R, Zourelas L, et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2004;110:955-61.
73. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Brand CL, Yellon DM. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes*. 2005;54(1):146-51.
74. Nikolaidis LA, Doverspike A, Hentosz T, Zourelas L, Shen YT, Elahi D, et al. Glucagon-like peptide-1 limits myocardial stunning following brief coronary occlusion and reperfusion in conscious canines. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;312:303-8.
75. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, Miske G, Shah A, Elahi D, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation*. 2004;109:962-5.
76. Day C, James O. Steatohepatitis: a tale of two «hits». *Gastroenterology*. 1998;114:842-5.
77. Xiaokun D, Neeraj KS, Songbai L, Narita G, Frank AA. Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice. *Hepatology*. 2006;43:173-81.
78. Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1986;29(1):46-52.
79. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Mikkelsen BK, 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.
80. Vaag AA, Holst JJ, Volund A, Beck-Nielsen HB. Gut incretin hormones in identical twins discordant for non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM)—evidence for decreased glucagon-like peptide 1 secretion during oral glucose ingestion in NIDDM twins. *Eur J Endocrinol*. 1996;135:425-32.
81. Nyholm B, Walker M, Gravholt CH, Shearing PA, Sturis J, Alberti KG, et al. Twenty-four-hour insulin secretion rates, circulating concentrations of fuel substrates and gut incretin hormones in healthy offspring of type II (non-insulin-dependent) diabetic parents: evidence of several aberrations. *Diabetologia*. 1999;42:1314-23.
82. Phillips WT, Schwartz JG, McMahan CA. Rapid gastric emptying of an oral glucose solution in type 2 diabetic patients. *J Nucl Med*. 1992;33(8):1496-500.
83. Nowak TV, Johnson CP, Wood CM, Adams MB, Roza AM, Kalbfleisch JH, et al. Evidence for accelerated gastric emptying in asymptomatic patients with insulin-dependent diabetes mellitus [abstract]. *Gastroenterology*. 1990; 98(5):A378.
84. Bray GM. Exenatide. *Am J Health-Syst Pharm*. 2006;5(4):184-91.
85. 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.
86. 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(9309): 824-30.
87. Neilson LL, Baron AD. Pharmacology of exenatide (synthetic exendin 4) for the treatment of type 2 diabetes. *Curr Opin Investig Drugs*. 2003; 4:401-5.
88. Knudsen LB, Nielsen PF, Huusfeldt PO, Johansen NL, Madsen K, Pedersen FZ, et al. Potent derivatives of glucagon-like peptide-1 with pharmacokinetic properties suitable for once daily administration. *J Med Chem*. 2000;43: 1664-9.
89. Nauck MA, Meier JJ. Glucagon-like peptide 1 and its derivatives in the treatment of diabetes. *Regul Pept*. 2005;128(2):135-48.
90. Chang AM, Jakobsen G, Sturis J, Smith MJ, Bloem CJ, An B, et al. The GLP-1 derivative NN2211 restores beta-cell sensitivity to glucose in type 2 diabetic patients after a single dose. *Diabetes*. 2003;52:1786-91.
91. Feinglos MN, Saad MF, Pi-Sunyer FX, An B, Santiago O; Liraglutide Dose-Response Study Group. Effects of liraglutide (NN2211), a long-acting GLP-1 analogue, on glycaemic control and bodyweight in subjects with type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2005;22:1016-23.
92. Madsbad S, Schmitz O, Ranstam J, Jakobsen G, Matthews DR; NN2211-1310 International Study Group. Improved glycaemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the longacting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Care*. 2004; 27:1335-42.
93. Kim JG, Baggio LL, Bridon DP, Castaigne JP, Robitaille MF, Jette L, et al. Development and characterization of a glucagon-like peptide 1-albumin conjugate: the ability to activate the glucagon-like peptide 1 receptor in vivo. *Diabetes*. 2003;52:751-9.
94. Guivarch PH, Castaigne JP, Gagnon C, Peslherbe L, Dreyfus JH, Drucker DJ. CJC-1131, a long-acting GLP-1 analog safely normalizes post-prandial glucose excursion and fasting glycemia in type 2 diabetes mellitus. Paper presented at: the 64th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 4-8, 2004; Orlando, Fla.
95. Ratner RE, Guivarch PH, Dreyfus JF, Castaigne JP, Drucker DJ, Hallé JP, et al. Effects of DAC-GLP-1 (CJC-1131) on glycemic control and weight over 12 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. Paper presented at: the 65th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 10-14, 2005; San Diego, Calif. Abstract 10-OR.
96. Baggio LL, Huang Q, Brown TJ, Drucker DJ. A recombinant human glucagon-like peptide (GLP)-1-albumin protein (albumin) mimics peptidergic activation of GLP-1 receptor-dependent pathways coupled with satiety, gastrointestinal motility, and glucose homeostasis. *Diabetes*. 2004;53:2492-500.
97. Ahren S, Keam SJ. Vildagliptin. *Drugs*. 2006; 66(15):1989-2001.
98. Henness B, Landin-Olsson M, Jansson PA, Svensson M, Holmes D, Schweizer A. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(5):2078-84.
99. Pratley R, Galbreath E. Twelve-week monotherapy with the DPP-4 inhibitor, LAF237 improves glycemic control in patients with type 2 diabetes [abstract]. *Diabetes*. 2004;53 Suppl 2:A8.
100. Ahren B, Gomis R, Standl E, Mills D, Schweizer A. Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:2874-80.
101. Scott R, Herman G, Zhao P, Chen X, Wu M, Stein P. Twelve-week efficacy and tolerability of MK-0431, a dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitor, in the treatment of type 2 diabetes (T2D). *Diabetes*. 2005;54:A10.
102. Herman G, Hanefeld M, Wu M, Chen X, Zhao P, Stein P. Effect of MK-0431 (sitagliptin), a dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitor, on glycemic control after 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005; 54 Suppl 1:A134.
103. Aschner P, Kipnes MS, Luncford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE; Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29(12):2632-7.
104. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G; Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care*. 2006;29(12): 2638-43.
105. Augeri DJ, Robl JA, Betebeuner DA, Magnin DR, Khanna A, Robertson JG, et al. Discovery and preclinical profile of Saxagliptin (BMS-477118): a highly potent, long-acting, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem*. 2005;48(15):5025-37.
106. Drucker DJ. Minireview: the glucagon-like peptides. *Endocrinology*. 2001;142(2):521-7.
107. Holst JJ, Orskov C. Incretin hormones—an update. *Scand J Clin Lab Invest*. 2001;234 Suppl:75-85.
108. Food & Drug Administration. Drugs FDA: Byetta [acceso 18 de enero de 2006]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021773s022s0061bl.pdf>
109. Byetta: Ficha técnica o resumen de las características del producto [revisita en línea]. [Acceso 18 de enero de 2007]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a-fepar.htm>
110. Fehrmann HC, Jiang J, Schweinfurth J, Wheeler MB, Boyd AE 3rd, Goke B. Stable expression of the rat GLP-I receptor in CHO cells: activation and

binding characteristics utilizing GLP-1(7-36)-amide, oxyntomodulin, exendin-4, and exendin(9-39). Peptides. 1994;15(3):453-6.

111. Nielsen LL, Young AA, Parkes DG. Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes. Regul Pept. 2004;117(2):77-88.

112. Chen YQE, Drucker DJ. Tissue-specific expression of unique mRNAs that encode proglucagon-derived peptides or exendin 4 in the lizard. J Biol Chem. 1997;272:4108-15.

113. Nielsen LL, Baron AD. Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4) for the treatment of type 2 diabetes. Curr Opin Investig Drugs. 2003;4:401-5.

114. Bhavsar S, Lachappell R, Watkins J, Young A. Comparison of glucose lowering effects of exendin-4 and GLP-1 in db/db mice. Diabetes. 1998;47 Suppl 1:A192. Abstract 0741.

115. Jodka C, Gedulin BR, Hoyt J. Exendin-4 potentially regulates gastric emptying in rats. Diabetes. 1998;47:403A. Abstract 1543.

116. Gedulin B, Jodka L, Hoyt J. Exendin-4 (AC2993) decreases glucagon secretion during hyperglycemic clamps in diabetic fatty Zucker rats. Diabetes. 1999;48:A199. Abstract 0864.

117. Xu G, Stoffers DA, Habener JF, Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increasing beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. Diabetes. 1999;48:2270-6.

118. Stoffers DA, Kieffer TJ, Hussain MA, Drucker DJ, Bonner-Weir S, Habener JF. Insulinotropic glucagon-like peptide 1 agonists stimulate expression of homeodomain protein IDX-1 and increase islet size in mouse pancreas. Diabetes. 2000;49:741-8.

119. Szayna M, Doyle ME, Betkey JA, Holloway HW, Spencer RGS, Greig NH. Exendin-4 decelerates food intake, weight gain, and fat deposition in Zucker rats. Endocrinol. 2000;141:1936-41.

120. Parkes DG, Pittner R, Jodka C, Smith P, Young A. Insulinotropic actions of exendin-4 and glucagon-like peptide-1 in vivo and in vitro. Metab Clin Exp. 2001;50:583-9.

121. Egan JM, Clocquet AR, Elahi D. The insulinotropic effect of acute exendin-4 administered to humans: comparison of nondiabetic state to type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:1282-90.

122. Li Y, Hansotia T, Yusta B, Ris F, Halban PA, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis. J Biol Chem. 2003;278(1):471-8.

123. Blase E, Taylor K, Gao HY, Wintle M, Fineman M. Pharmacokinetics of an oral drug (acetaminophen) administered at various times in relation to subcutaneous injection of exenatide (exendin-4) in healthy subjects. J Clin Pharmacol. 2005;45:570-7.

124. Calara F, Taylor K, Han J, Zabala E, Carr EM, Wintle M, et al. A randomized, open-label, crossover study examining the effect of injection site on bioavailability of exenatide (synthetic exendin-4). Clin Ther. 2005;27:210-5.

125. Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS, Gaines E, Heintz S, Bicsak TA, et al. Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:3082-9.

126. Kolterman OG, Kim DD, Shen L, Ruggles JA, Nielsen LL, Fineman MS, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. Am J Health Syst Pharm. 2005;62:173-81.

127. Kothare PA, Soon DK, Linnebjerg H, Park S, Chan C, Yeo A, et al. Effect of exenatide on the steady-state pharmacokinetics of digoxin. J Clin Pharmacol. 2005;45:1032-7.

128. Parkes D, Jodka C, Smith P. Pharmacokinetic actions of exendin-4 in the rat: comparison with glucagon-like peptide-1. Drug Dev Res. 2001; 53:260-7.

129. Jason L. Exenatide: An Incretin Mimetic for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. Clin Ther. 2006;28(5):652-65.

130. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2005;28:1092-100.

131. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD; Exenatide-113 Clinical Study Group. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004; 27:2628-35.

132. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. Diabetes Care. 2005;28:1083-91.

133. Blonde L, Klein EJ, Han J, Zhang SMM, Poon TH, Taylor KL, et al. Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1c, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. Diab Obes and Metabolism. 2006;8:436-47.

134. Garber AJ. Attenuating CV risk factors in patients with diabetes: clinical evidence to clinical practice. Diabetes Obes Metab. 2002;4:S5-S12.

135. Henry RR, Ratner RE, Stonehouse AH, Guan X, Poon T, Malone JK, et al. Exenatide maintained glycemic control with associated weight reduction over 2 years in patients with type 2 diabetes. Diabetes. 2006;55 Suppl 1:A116. Abstract 485-P.

136. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG; GWAA Study Group. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. Ann Intern Med. 2005;143:559-69.

137. Barnett AH, Trautmann ME, Burger J, Johns D, Kim D, Brodows R, et al. A comparison of exenatide and insulin glargine in patients using a single oral antidiabetic agent [abstract]. Presented at the 42nd European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting; September 14 17, 2006. Copenhagen-Malmoe, Denmark-Sweden.

138. Nauck MA, Duran S, Kim D, Johns D, Northrup J, Festa A, et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulphonylurea and metformin: a non-inferiority study. Diabetologia. 2007;50(2):259-67.

139. Zinman B, Hoogwerf B, Duran S, Milton D, Giaconia J, Kim D. Safety and efficacy of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus using thiazolidinediones with or without metformin. Diabetes. 2006;55 Suppl 1:A28.

140. Kim D, MacConnell L, Zhuang D, Schnabel C, Taylor K, Li W, et al. Safety and effects of a once-weekly, long-acting release formulation of exenatide over 15 weeks in patients with type 2 diabetes. Poster presented at: 66th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; 9 13 June 2006; Washington, DC.

141. Muller WA, Faloona GR, Aguilar-Parada E, Unger RH. Abnormal alpha-cell function in diabetes. Response to carbohydrate and protein ingestion. N Eng J Med. 1970;283(3):109-15.

142. Nielsen LL, Young AA, Parkes DG. Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes. Regul Pept. 2004;177:77-80.

143. Faradji R, Froud T, Monroy K, Pileggi A, Baidal DA, Cure P, et al. Metabolic effects of exenatide in post islet transplant recipients. World Transplant Congress 2006; 342: Abstract# 817.

144. Benedetti E, Martellato J, Wang Y, Owens C, Bui J, West D, et al. Exenatide combined with islet transplantation for the treatment of type 1 diabetes. World Transplant Congress 2006; 339: Abstract# 807.

145. Faradji R, Baidal DA, Cure P, Ponte G, Monroy K, Poggiali R, et al. The use of exenatide to improve islet engraftment, function and long term survival. World Transplant Congress 2006; 342: Abstract# 815.

146. Fehse F, Trautmann M, Holst JJ, Halseth AE, Nanayakkara N, Nielsen LL, et al. Exenatide augments first- and second-phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(11):5991-7.

147. Minn AH, Hafele C, Shalev A. Thioredoxin-interacting protein is stimulated by glucose through a carbohydrate response element and induces beta-cell apoptosis. Endocrinology. 2005;146:2397-405.

148. Chen J, Couto FM, Minn AH, Shalev A. Exenatide inhibits b-cell apoptosis by decreasing thioredoxin-interacting protein. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2006;346:1067-74.