



EL RETO DEL MANEJO DIARIO DE LA DIABETES TIPO 2 EN ATENCIÓN PRIMARIA

Actualización sobre la última familia de fármacos orales comercializados para el tratamiento de la diabetes tipo 2: los inhibidores de la DPP-4. Aportaciones respecto a las otras familias de antidiabéticos orales

Fernando Álvarez Guisasola

Centro de Salud La Calzada, Gijón, España

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus;
Incretinas;
Inhibidores de la DPP-4

Resumen

La reciente introducción de nuevos fármacos en el arsenal terapéutico para el manejo de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) abre nuevas perspectivas y esperanzas en la mejora del control metabólico de estos pacientes. Los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 (DPP-4) constituyen un grupo farmacológico cuya acción está mediada por las hormonas incretinas, en particular del péptido similar al glucagón tipo 1. Esta hormona está involucrada en el control de la homeostasis de la glucosa, al estimular la secreción de insulina en respuesta a la ingesta y frenar la producción de glucagón. Este efecto, alterado en los pacientes con DM2, puede mejorarse a través de la administración de este grupo de fármacos. La evidencia disponible sugiere que su eficacia, tolerabilidad y seguridad, su baja tasa de abandonos y sus escasos efectos sobre el peso, unido al bajo riesgo de hipoglucemias, podría posicionar a este grupo terapéutico en un escalón avanzado del tratamiento de los pacientes con DM2. La terapia con incretinas ofrece una opción alternativa a los actuales fármacos hipoglucemiantes disponibles para la DM2, con una buena eficacia y un perfil favorable sobre el peso. Aunque en los estudios realizados hasta la fecha los inhibidores de la DPP-4 parecen seguros, se deberán seguir evaluando en estudios a largo plazo en la práctica clínica para asegurar su efectividad y perfil de seguridad, así como para determinar su papel exacto entre todas las opciones disponibles en el momento actual para el tratamiento de la DM2.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Diabetes mellitus;
Incretins;
DPP-4 inhibitors

Update on the latest family of oral drugs marketed for the treatment of type 2 diabetes: DPP-4 inhibitors. Contributions with respect to other families of oral antidiabetic agents

Abstract

The recent introduction of new drugs in the therapeutic arsenal for the management of hyperglycemia in type 2 diabetes has opened up new perspectives and raised hope for improved metabolic control in these patients. DPP-4 inhibitors are a family of drugs whose action is mediated by the incretin hormones, in particular GLP-1. This hormone is involved in the control of glucose homeostasis, as it stimulates insulin secretion in response to food intake and halts glucagon production. This effect, which is altered in patients with type 2 diabetes, can be improved by administering this group of drugs. The available evidence suggests that the efficacy, tolerability, safety, low drop-out rate and limited effects on weight, together with the low risk of hypoglycemic episodes, could place this group of drugs high on the treatment list in patients with type 2 diabetes. Incretin therapy provides an alternative to currently available glucose-lowering drugs for type 2 diabetes with good efficacy and a favorable profile on weight. In the studies performed to date, DPP-4 inhibitors seem safe. However, these agents must continue to be evaluated in long-term studies performed in clinical practice to ensure their effectiveness and safety profile, as well as to determine their precise role among all the currently available options in the treatment of type 2 diabetes.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se caracteriza por la alteración de la homeostasis de la glucosa, relacionada con la disminución de la sensibilidad a la insulina en los tejidos diana y la pérdida gradual de la producción y secreción de insulina por parte de las células beta del páncreas. En los pacientes con diabetes, el mal control glucémico constituye un importante problema de salud. Diversos estudios de intervención han demostrado que es posible prevenir o retrasar la aparición de complicaciones microangiopáticas de la diabetes mediante la mejora del control glucémico, tanto en diabetes tipo 1 como en DM2^{1,2}. También se ha demostrado que un control estricto de la glucemia reduce las complicaciones cardiovasculares en la diabetes tipo 1³.

Desde la aparición en 1998 del estudio United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) se han repetido estudios que indican que, en los pacientes con DM2, el estricto control —tanto de los factores de riesgo cardiovascular como metabólico— también podría disminuir la aparición de complicaciones macrovasculares, así como reducir el riesgo de mortalidad. Y así parece confirmarse en el seguimiento a 10 años tras la suspensión de dicho estudio⁴. Sin embargo, la reciente publicación de varios estudios encaminados a demostrar dicha posibilidad ha terminado en fracaso⁵. En este contexto, las recomendaciones sobre el grado de control metabólico que se debe alcanzar en los pacientes con DM2 parece que están cambiando y —aunque las últimas recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) aconsejan conseguir y mantener una hemoglobina glucosilada (HbA1c) < 7%— existen ya grupos que reclaman adecuar el objetivo de control glucémico a la edad, los años de evolución de la diabetes y la presencia de complicaciones cardiovasculares o comorbilidad⁶.

Desafortunadamente, también se sabe que la DM2 es una enfermedad de carácter progresivo, en la que la pérdida de función de las células betapancreáticas ocurre de forma progresiva a lo largo del tiempo, independientemente del tratamiento empleado. Así, cuando se diagnostica a los pacientes con DM2, se ha perdido aproximadamente un 50% de la función celular beta y esta pérdida progresa de manera invariable a lo largo del tiempo. Por eso, el desarrollo de nuevas herramientas y/o fármacos que mejoren las perspectivas del control metabólico en los pacientes con diabetes es siempre bienvenido y el desarrollo de novedades terapéuticas en una enfermedad progresiva genera importantes expectativas. Entre las novedades terapéuticas recientes destaca un nuevo grupo farmacológico denominado globalmente como potenciadores de las incretinas o fármacos con efecto incretina, que comprenden 2 grandes grupos: los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide-1*) y los inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa-4 (DPP-4).

Fisiología de las incretinas

La ingesta desencadena la secreción de multitud de hormonas gastrointestinales que están involucradas en la regulación de la motilidad intestinal, la secreción de ácido gástrico y enzimas pancreáticas, la contracción de la vesícula y la absorción de nutrientes. Estas hormonas gastrointestinales facilitan también la absorción de glucosa a través de la estimulación de la secreción de insulina por parte del páncreas endocrino.

La observación de que cuando se ingieren alimentos por vía oral, el efecto de potenciación de la secreción de insu-

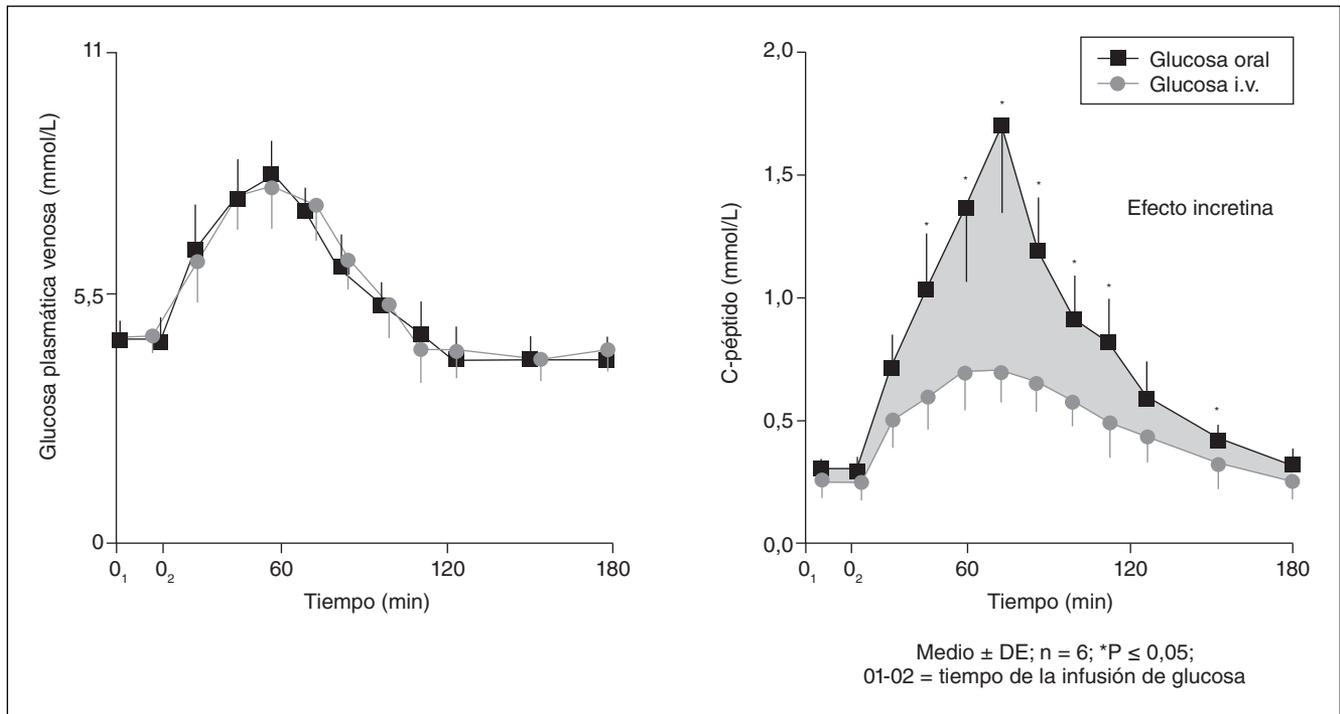


Figura 1 El efecto incretina. Adaptada de Nauck et al. J Clin Endocrinol Metab. 1986;63:492-8.

lina es mayor que cuando se administra por vía intravenosa (i.v.) condujo a la aparición del denominado “efecto incretina” (fig. 1). Se denomina efecto “incretina” al aumento de la respuesta insulínica que se produce tras la ingestión oral de glucosa frente a la administración de una cantidad equivalente de glucosa por vía i.v.⁷. Este efecto, también reproducible tras la ingestión de una comida mixta, se considera el responsable de hasta el 60% del incremento en la secreción de insulina tras la ingestá.

El papel del sistema incretina en la homeostasis glucémica (fig. 2)

Se han identificado 2 incretinas diferentes, el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP, *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*) y el GLP-1. El GIP se sintetiza en las células K del duodeno y el yeyuno, mientras que el GLP-1 lo hace en las células L, en el íleo distal y el colon. Los valores de GIP y GLP-1 se incrementan rápidamente tras la ingestá, pero sus valores activos disminuyen muy rápidamente por la inactivación enzimática realizada por la enzima DPP-4.

Las hormonas incretinas GLP-1 y GIP se liberan en el intestino durante el día y sus valores aumentan en respuesta a la ingestá de comida. Las incretinas forman parte de un sistema endógeno implicado en la regulación fisiológica de la homeostasis glucémica. Cuando las concentraciones de glucosa en sangre son normales o elevadas, GLP-1 y GIP aumentan la síntesis de insulina y su liberación desde las células betapancreáticas mediante vías de señalización intracelular que involucran al adenosinmonofosfato cíclico.

En presencia de valores mayores de insulina, aumenta la captación de glucosa por parte de los tejidos. Asimismo, GLP-1 reduce la secreción de glucagón desde las células alfa pancreáticas. El GLP-1 también enlentece el vaciado gástrico y aumenta la sensación de saciedad (fig. 3). La reducción de los valores de glucagón, junto con los valores más altos de insulina, conlleva la reducción de la producción hepática de glucosa y se asocia a una reducción de las concentraciones glucémicas sanguíneas en ayunas y en estado posprandial. Los efectos de GLP-1 y GIP son dependientes de la glucosa, lo que reduce en gran medida la aparición de hipoglucemias (tabla 1).

La actividad de GLP-1 y GIP se ve limitada por la enzima DPP-4, que inactiva rápidamente las hormonas incretinas. El proceso de degradación es muy rápido (< 2 min), lo que hace ineficaz la administración subcutánea intermitente de GLP-1 mediante múltiples inyecciones. Por este motivo, se han desarrollado diferentes estrategias para superar la barrera que supone la inactivación instantánea del GLP-1 por la enzima DPP-4. Los inhibidores de la DPP-4 aumentan las concentraciones del GLP-1 y GIP sintetizadas por el intestino al no ser degradadas, aumentando y prolongando de esta manera la acción de dichas hormonas.

Alteraciones en los pacientes con diabetes

Mientras que en los individuos sanos que ingieren glucosa oral se produce una importante respuesta secretora de insulina mediada por las incretinas, no ocurre así en los pacientes con diabetes, donde el “efecto incretina” está muy disminuido o abolido. Además, sólo el GLP-1 conserva la

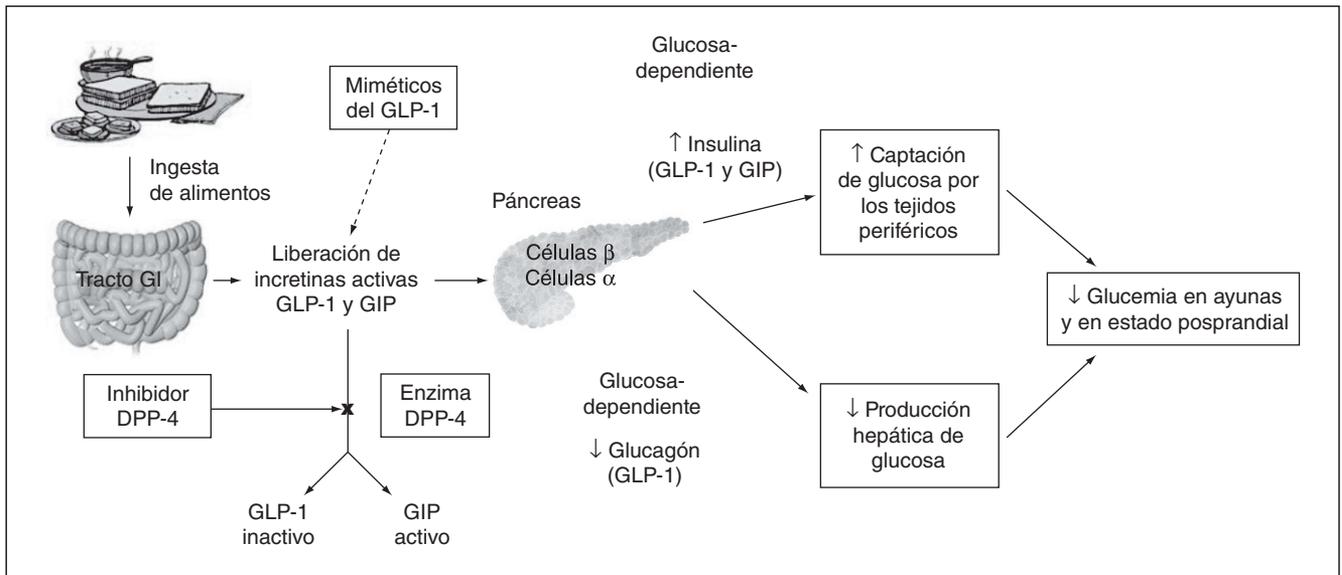


Figura 2 El papel del sistema incretina en la homeostasis glucémica. DPP-1: dipeptidilpeptidasa-1; GI: gastrointestinal; GIP: polipéptido insulínico dependiente de glucosa; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1. Adaptada de Drucker. Cell Metab. 2006;3:153-65.

capacidad de inducir efectos insulínicos en los pacientes con diabetes, mientras que el GIP se muestra inactivo. Dado que el GLP-1 mantiene intacta su capacidad de funcionamiento, los esfuerzos terapéuticos han ido encaminados a desarrollar agonistas o potenciadores del GLP-1. Entre ellos se encuentran los inhibidores de la enzima DPP-4, motivo de esta revisión.

En los pacientes con DM2, la perfusión i.v. de GLP-1 reduce la hiperglucemia, de forma dependiente de la glucosa, mediante el incremento de la secreción de insulina y por la inhibición concomitante de la secreción de glucagón. Sin

embargo, este efecto dual sobre la célula beta y la célula alfa se atenúa cuando disminuyen los valores de glucosa circulante, lo que resulta en una disminución de los valores de insulina y en una recuperación de la respuesta contrarreguladora del glucagón, disminuyendo con ello el riesgo de hipoglucemia. También se ha demostrado en estudios in vitro que el GLP-1 estimula la proliferación de la célula beta e inhibe su apoptosis⁸. Estos efectos favorables del GLP-1 sobre la célula beta podrían ser relevantes en la prevención de su deterioro progresivo pero no existen en el momento actual estudios clínicos que avalen tal posibilidad.

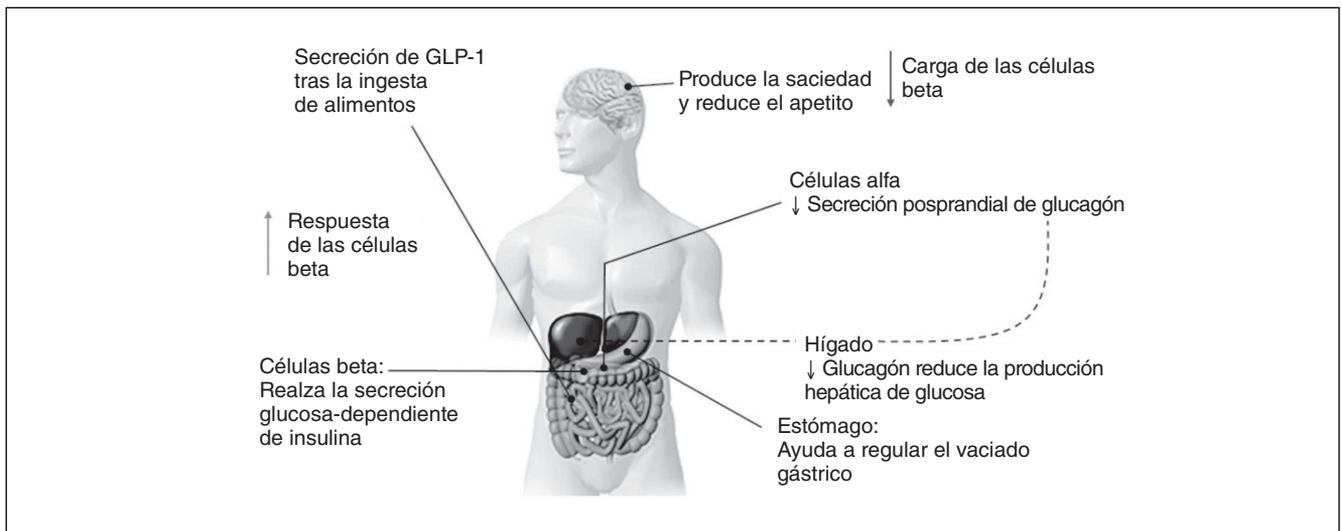


Figura 3 Los efectos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) en los seres humanos. Adaptada de Flint et al. J Clin Invest. 1998;101:515-20.

Tabla 1 Efectos de las 2 principales incretinas: péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y el polipéptido insulíntrópico dependiente de glucosa (GIP)⁷

GLP-1	GIP
<p>Es producida por las células L intestinales</p> <p>Estimula la liberación glucosa dependiente de la insulina</p> <p>Suprime la producción hepática de glucosa mediante la inhibición de la secreción de glucagón de manera dependiente de la glucosa</p> <p>Inhibe el vaciado gástrico; reducción de la ingesta de alimentos y del peso corporal</p> <p>Realza la proliferación y supervivencia de las células beta en modelos animales y en islotes humanos aislados</p> <p>Semivida 11,4 ± 1 min</p>	<p>Es producida por las células K en el intestino proximal</p> <p>Estimula la liberación glucosa dependiente de la insulina</p> <p>Efectos mínimos sobre el vaciado gástrico; ningún efecto significativo sobre la saciedad o el peso corporal</p> <p>Realza potencialmente la proliferación y supervivencia de las células beta en líneas celulares de islotes</p> <p>A diferencia de la GLP-1, no retiene su actividad insulíntrópica en los diabéticos tipo 2</p> <p>La contribución de GIP endógena a la eficacia de los inhibidores DPP-4 no está del todo clara</p> <p>Semivida 7,3 ± 1 min</p>

Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4

La observación de que el GLP-1 era inactivado por la enzima DPP-4 llevó a investigar sustancias que inhibieran dicha enzima para prevenir la rápida degradación del GLP-1 tras la ingesta. Este desarrollo provocó la aparición de los inhibidores de la DPP-4, sustancias que estimulan la secreción de insulina e inhiben la secreción de glucagón. Estos fármacos, al inhibir la enzima DPP-4, incrementan los valores circulantes de GLP-1 aumentando y prolongando la acción del GLP-1 endógeno. Como resultado de la inhibición de la DPP-4, se incrementan tanto los valores prandiales como los basales de GLP-1. Los fármacos inhibidores de la DPP-4 también son conocidos como potenciadores del GLP-1 (tabla 2). Sin embargo, el incremento de los valores de GLP-1 inducido por estos fármacos no produce alteraciones sobre el vaciado gástrico ni pérdida de peso.

Se administran por vía oral y se absorben rápidamente, son capaces de inhibir la DPP-4 por encima del 80% durante al menos 16 h tras 1 sola toma⁹. Por este motivo, por lo general, pueden administrarse una vez al día, en cualquier momento del día y antes, durante o al final de las comidas.

Estos fármacos son eficaces en monoterapia y en combinación con otros hipoglucemiantes orales y con la insulina¹⁰. En el momento actual, sólo la sitagliptina está autorizada en España para su uso en monoterapia cuando la metformina está contraindicada o no se tolera, en triple terapia oral y como terapia adicional a insulina. Vildagliptina, saxagliptina y sitagliptina están autorizadas como terapia oral doble en combinación con metformina, con una sulfonilurea o una tiazolidindiona. Tras su administración, tanto los valores de glucemia en ayunas como los posprandiales disminuyen. Se produce la supresión de la secreción de glucagón así como el estímulo de la secreción de insulina dependiente de la glucosa. En estudios clínicos, la asociación con metformina (su indicación clínica fundamental) produce una reducción en torno al 0,8% de HbA1c¹¹.

Los efectos secundarios de los inhibidores de la DPP-4 han sido muy escasos. En España, actualmente se encuentran comercializados sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina. Se administran por vía oral, con o sin alimentos, a dosis de 100 mg al día en el caso de sitagliptina; 5 mg al día en el caso de saxagliptina, y 2 dosis de 50 mg, en el caso de vildagliptina. Sus principales contraindicaciones son la insufi-

Tabla 2 Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4

Fármaco	Situación	Nombres comerciales (fármaco solo o en combinación)	Compañía farmacéutica responsable del desarrollo inicial de la molécula
Alogliptina	Pendiente de aprobación	—	Takeda
Dutogliptina	Fase 3	—	Phenomix
Linagliptina	Fase 3	Ondero [®]	Boehringer Ingelheim
Saxagliptina	Aprobada en Europa y Estados Unidos	Onglyza [®]	Bristol-Myers Squibb/ AstraZeneca
Stagliptina	Aprobada en Europa y Estados Unidos	Januvia [®] /Xelevia [®] , Tesavel [®] , Janumet [®] Efficib [®] , Velmetia [®]	Merck & Co.
Vildagliptina	Aprobada en Europa	Galvus [®] , Jalra [®] , Xiliarx [®] , Eucreas [®] Icandra [®] , Zomarist [®]	Novartis

ciencia renal de grado moderado-severo y la hipersensibilidad a alguno de los componentes.

Finalmente, en estudios experimentales se ha sugerido la posibilidad de que los agonistas del GLP-1 y los inhibidores de la DPP-4 tuvieran efectos sobre la apoptosis de la célula beta enlenteciendo su destrucción y, por tanto, preservando la función pancreática⁸. Sin embargo, son necesarios más estudios que confirmen esta hipótesis.

Eficacia clínica

Los inhibidores de la DPP-4 reducen la HbA1c de forma eficaz (alrededor de 0,7-1%, de manera similar a otros fármacos orales, siendo la magnitud de la reducción dependiente de la HbA1c inicial y, probablemente, de la edad del paciente¹¹. Disminuyen tanto la glucemia basal como la glucemia posprandial, mejorando diversos índices de la secreción de insulina^{12,13}.

En monoterapia los inhibidores de la DPP-4 reducen entre un 0,5 y un 0,8% la cifra media de HbA1c, aunque en aquellos casos en que se parte de cifras de HbA1c más elevadas

la disminución puede alcanzar el 1%. Su eficacia en terapia combinada con otros fármacos orales ha quedado demostrada en multitud de estudios (tabla 3).

Seguridad

Los potenciadores del efecto incretina se administran por vía oral, prácticamente carecen de efectos gastrointestinales y son prácticamente neutros respecto al peso¹⁴. En monoterapia presentan escasos efectos secundarios o interacciones con los fármacos más habituales. Su riesgo de producir hipoglucemias es muy bajo. Su perfil de tolerancia se ha mostrado similar en los sujetos independientemente de su edad; además, la tasa de abandonos de tratamiento en los ensayos clínicos ha sido similar a la del placebo.

Tampoco en terapia combinada con metformina, sulfonilureas o glitazonas se ha producido una mayor incidencia de efectos secundarios, salvo en el caso de la combinación con sulfonilureas, que podría incrementar ligeramente el riesgo de hipoglucemias¹⁵.

Tabla 3 Eficacia de los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 en combinación con otros antidiabéticos orales

Fuente	Tratamiento	Duración estudio (semanas)	N.º de pacientes	Media de HbA1c basal (%)	Cambio medio desde valor basal	
					HbA1c (%)	
					Tratamiento	Placebo
<i>Alogliptina</i>						
Pratley et al, 2009 ¹⁷	Glibenclamida + alogliptina 25 mg	26	500	8,1	-0,53	0,01
Nauck et al, 2009 ¹⁸	Metformina + alogliptina 25 mg	26	527	7,9	-0,6	-0,1
Pratley et al, 2008 ¹⁹	Pioglitazona + alogliptina 25 mg	26	493	8	-0,80	-0,19
<i>Saxagliptina</i>						
DeFronzo et al, 2009 ²⁰	Metformina + saxagliptina 5 mg	24	372	8	-0,69	0,13
Hollander et al, 2009 ²¹	Glitazonas + saxagliptina 5 mg	24	370	8,3	-0,94	-0,3
Chacra et al, 2009 ²²	Glibenclamida + saxagliptina 5 mg	24	520	8,5	-0,64	0,08
<i>Sitagliptina</i>						
Charbonnel et al, 2006 ²³	Metformina + sitagliptina 100 mg	24	701	8	-0,67	-0,2
Posenstock et al, 2006 ²⁴	Pioglitazona + sitagliptina 100 mg	24	353	8,1	-0,85	-0,1
Hermansen et al, 2007 ²⁵	Glimepirida + sitagliptina 100 mg	24	212	8,4	-0,30	0,27
<i>Vildagliptina</i>						
Garber et al, 2007 ²⁶	Pioglitazona + vildagliptina 50 mg 2 veces al día	24	463	8,7	-1,0	-0,3
Bosi et al, 2007 ²⁷	Metformina + vildagliptina 50 mg 2 veces al día	24	544	8,4	-1,1	0,2

HbA1c: hemoglobina glucosilada.

Saxagliptina

En cuanto al más reciente de los inhibidores de la DPP-4 autorizados (saxagliptina), sus características fundamentales serían que proporciona reducciones significativas en las 3 medidas principales del control glucémico: HbA1c, glucemia preprandial y glucemia posprandial²⁰⁻²².

También presenta un perfil de seguridad favorable y, por lo general, es bien tolerada en los sujetos de todos los subgrupos²⁰⁻²². Presenta un bajo riesgo de hipoglucemia y no se asocia a cambios clínicamente significativos de peso. Asimismo, también cabe destacar que los datos de saxagliptina respecto a su seguridad cardiovascular son alentadores. No se ha identificado ninguna alerta de seguridad en el análisis retrospectivo de los ensayos clínicos e incluso parece que podría tener efectos favorables¹⁶. Esta hipótesis de protección cardiovascular se evaluará en un ensayo clínico, prospectivo y aleatorizado de la eficacia de saxagliptina frente a la terapia estándar en pacientes con DM2 con riesgo elevado de presentar episodios cardiovasculares²⁸.

Por tanto, saxagliptina ofrece una opción terapéutica con un perfil favorable de beneficio/ riesgo para las personas con DM2 que no se encuentren en el valor glucémico objetivo.

Conclusiones

La terapia con fármacos que potencian el efecto de las hormonas incretinas ofrece una opción alternativa a los fármacos hipoglucemiantes de que se dispone actualmente para el tratamiento de la DM2 con una buena eficacia y un perfil favorable sobre el peso. Aunque en los estudios disponibles los inhibidores de la DPP-4 parecen seguros, deberán seguir siendo evaluados en estudios a largo plazo en práctica clínica para asegurar su efectividad y perfil de seguridad, así como para determinar su exacto papel entre todas las actuales opciones disponibles para el tratamiento de la DM2.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, 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.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-86.
3. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2643-53.
4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89.
5. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2009;151:394-403.
6. Pozzilli P, Leslie RD, Chan J, DeFronzo R, Monnier L, Raz I, et al. The A1C and ABCD of glycaemia management in type 2 diabetes: a physician's personalized approach. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26:239-44.
7. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006;368:1696-705.
8. Mudaliar S, Henry RR. Effects of incretin hormones on beta-cell mass and function, body weight, and hepatic and myocardial function. *Am J Med*. 2010;123:S19-27.
9. Holst J. Glucagon-like peptide 1 and inhibitors of dipeptidyl peptidase IV in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Pharmacol*. 2004;4:589-96.
10. Peters A. Incretin-based therapies: review of current clinical trial data. *Am J Med*. 2010;123:S28-37.
11. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of Noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA*. 2010;303:1410-18.
12. Triplitt C. Incretin mimetics and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: potential new therapies for type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy*. 2006;26:360-74.
13. Lankas, George R. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005;54:2988-94.
14. Amori RE, Lau J, Pittas A. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. Systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298:194-206.
15. Pratley RE, Salsali A. Inhibition of DPP 4: a new therapeutic approach for the treatment of type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:9191-931.
16. Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, Donovan M, Berglund N, Harris S, et al. A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. *Postgrad Med*. 2010;122:16-27.
17. Pratley RE, Kipnes MS, Fleck PR, Wilson C, Mekki Q; Alogliptin Study 007 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by glyburide monotherapy. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11:167-76.
18. Nauck MA, Ellis GC, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q; Alogliptin Study 008 Group. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract*. 2009;63:46-55.
19. Pratley RE, Reusch JE, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q; Alogliptin Study 009 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:2361-71.
20. DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, Luiz Gross J, Yuyan Duan R, Ravichandran S, et al; Saxagliptin 014 Study Group. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care*. 2009;32:1649-55.
21. Hollander P, Li J, Allen E, Chen R; CV181-013 Investigators. Saxagliptin added to a thiazolidinedione improves glycemic control in patients with type 2 diabetes and inadequate control on thiazolidinedione alone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:4810-9.
22. Chacra AR, Tan GH, Apanovitch A, Ravichandran S, List J, Chen R; CV181-040 Investigators. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with up-

- titration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*. 2009;63:1395-406.
23. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G. 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;29:2638-43.
 24. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P; Sitagliptin Study 019 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther*. 2006;28:1556-68.
 25. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P; Sitagliptin Study 035 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:733-45.
 26. Garber AJ, Schweizer A, Baron MA, Fochotte E, Dejager S. Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:166-74.
 27. Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Fochotte E, Garber AJ. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care*. 2007;30:890-5.
 28. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01107886?term=%22SAVOR%22&rank=1>