

Guía de actualización en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y sus complicaciones

ADVANCES IN GLUCOSE-LOWERING THERAPY. DRUGS THAT ENHANCE INCRETIN ACTION

The incretin hormones are peptides released in the gastrointestinal tract in response to nutrient ingestion. These hormones enhance insulin release and help to maintain glycemic homeostasis. The concept of incretin action was based on the observation that the secretory response of insulin to oral glucose administration is greater than that to equivalent quantities of intravenous glucose. The incretin effect is estimated to be responsible for up to 70% of insulin secretion in response to oral glucose and is mainly caused by two gastrointestinal hormones: glucagon-like peptide (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP). In type 2 diabetes, in addition to a deficiency in incretin-mediated insulin secretion, alterations in GLP-1 secretion have also been found. Exogenous GLP-1 secretion helps to restore normal levels of both basal and postprandial blood glucose. However, GLP-1 is rapidly degraded by the dipeptidyl peptidase enzyme (DPP-IV). This phenomenon has led to the development of GLP-1 analogs, which are more resistant to enzyme degradation or DPP-IV inhibitors. The mechanism through which the incretin hormones exert their regulatory effect on energy homeostasis remains unknown and is currently the subject of intense research.

Key words: Gastric inhibitory polypeptide (GIP). Glucagon-like peptide (GLP-1). Incretin effect. Type 2 diabetes mellitus. Dipeptidyl peptidase enzyme (DPP-IV).

Novedades en terapia hipoglucemiante. Fármacos con acción incretina

M. GONZÁLEZ BOILLOS^a, V. PEREG^a Y B. BURGUERA^{a,b}

^aServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. España.

^bUnidad de Investigación. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. España.

Las hormonas incretinas son péptidos liberados en el tracto gastrointestinal en respuesta a la ingesta de nutrientes, que potencian la liberación de insulina y ayudan en el mantenimiento homeostático de la glucemia.

El concepto de esta acción incretina se basó en la observación de que la respuesta secretora de insulina a la administración oral de glucosa era superior a la respuesta a cantidades equivalentes de glucosa administrada intravenosa. El efecto incretina se estima que es responsable de hasta el 70% de la secreción de insulina en respuesta a la glucosa oral y es causado principalmente por 2 hormonas intestinales: *glucagon-like peptide* (GLP-1) y *glucose-dependent insulinotropic peptide* (GIP).

En la diabetes tipo 2, además del efecto deficiente de las incretinas, también se ha encontrado una alteración en la secreción de GLP-1. La administración exógena de GLP-1 ayuda a la normalización de la glucemia tanto basal como posprandial; sin embargo, el GLP-1 es rápidamente degradado por la enzima dipeptidil peptidasa (DPP-IV). Esta circunstancia ha llevado al desarrollo de fármacos análogos de GLP-1, con mayor resistencia a la degradación enzimática o a fármacos inhibidores de DPP-IV. El mecanismo por el cual las incretinas causan su efecto regulador sobre la homeostasis energética es en parte todavía desconocido y es actualmente un área de intensa investigación.

Palabras clave: Gastric inhibitory polypeptide (GIP). Glucagon-like peptide (GLP-1). Efecto incretina. Diabetes mellitus tipo 2. Enzima dipeptidil peptidasa (DPP-IV).

INTRODUCCIÓN: EL EFECTO INCRETINA

Desde hace años se conoce que la ingestión de alimentos o la administración oral de glucosa provocan una mayor liberación de insulina en comparación con la glucosa administrada por vía endovenosa¹. Este efecto, llamado efecto incretina, se estima que es el responsable de hasta el 70% de la insulina liberada tras la ingesta. Aunque varios neurotransmisores y hormonas gastrointestinales participan en esta actividad, los péptidos dominantes responsables de la secreción de insulina estimulada por la entrada en el tracto gastrointestinal de nutrientes son *glucagon-like peptide* (GLP-1) y *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP)². El GLP-1 y GIP son péptidos pequeños que estimulan de forma rápida la liberación de insulina sólo cuando los valores de glucosa están elevados, potenciando la capacidad del páncreas de regular la glucemia y secretar insulina durante la hiperglucemia posprandial. Ambos (GLP-1 y GIP) han mostrado tener un efecto protector y de proliferación sobre las células

Correspondencia: Dr. B. Burguera.
Unidad de Investigación. Servicio de Endocrinología.
Hospital Universitario Son Dureta.
Andrea Doria, 55. 07014 Palma de Mallorca. España.
Correo electrónico: bburguera@hsd.es

las β del islote pancreático³. Además de estimular la secreción de insulina, el GLP-1 inhibe la secreción de glucagón y la producción hepática de glucosa, retrasa el vaciamiento gástrico, mejora la sensibilidad a la insulina y reduce la ingesta de alimentos⁴.

Dada la importancia de los efectos fisiológicos de estas hormonas, existe un gran interés en el potencial efecto terapéutico de las incretinas en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Sin embargo, tanto GLP-1 como GIP tienen una vida media corta, debido a su inactivación por parte de las enzimas proteolíticas dipeptidil peptidasas (DPP-IV), y esta circunstancia limitó inicialmente el entusiasmo por la posible utilidad de estas incretinas para el tratamiento de la DM2. El desarrollo de nuevos análogos de incretinas con vida media superior a las formas nativas (ya sea a través de modificaciones del lugar de anclaje de las DPP-IV o mediante la conjugación a proteínas plasmáticas de elevado peso molecular [p. ej., albúmina]) ha creado gran expectación ante su potencial terapéutico^{5,6}. Aunque tanto GLP-1 como GIP actúan como incretinas en individuos normales, existe un mayor interés en la utilización de GLP-1 como tratamiento de la DM2, ya que la respuesta a la administración de GIP en pacientes con DM2 parece estar muy disminuida o ausente.

GLUCAGON-LIKE PEPTIDE (GLP)-1

El *glucagon-like peptide* (GLP-1) se divide del precursor proglucagón e incluye péptidos de 30 y 31 aminoácidos que se segregan desde las células L del intestino. Las células L no sólo dan lugar al GLP-1, sino también a los péptidos GLP-2, oxintomodulina y glicentina. Las 2 formas de GLP-1 se secretan tras la ingestión de nutrientes. El GLP-1 (7-37) y el GLP-1 (7-36) son similares en potencia y vida media plasmática, pero gran parte del GLP-1 activo parece ser la forma GLP-1 (7-36). La mayoría de GLP-1 se sintetiza en el ileon y el colon aunque también ha sido identificado en el duodeno, el yeyuno y en el sistema nervioso central (SNC). La secreción de GLP-1 se estimula por la presencia de nutrientes en la luz intestinal, aunque se cree que mecanismos neurales y/o hormonales adicionales pueden intervenir⁴. Los receptores de GLP-1 se encuentran principalmente en las células del islote pancreático y en el SNC (hipotálamo y amígdala). Inmediatamente tras su secreción, el GLP-1 es degradado por la enzima DPP-IV; esta degradación tiene lugar a nivel hepático y en las células endoteliales, aunque más tarde el resto de la molécula es eliminado a nivel renal. Tanto la inactivación enzimática como el aclaramiento renal contribuyen a una circulación muy corta con una vida media de pocos minutos.

El GLP-1 tiene múltiples acciones fisiológicas⁷⁻⁹ y su administración:

1. Aumenta la secreción de insulina en respuesta a la ingestión de nutrientes, tanto en individuos sanos como en los que padecen DM2. Esta circunstancia restaura tanto la primera como la segunda fase de la respuesta insulínica a la administración de glucosa. A diferencia de otros fármacos hipoglucemiantes, su acción no se ve influida por la duración de la diabetes y es dependiente de los niveles plasmáticos de glucosa, por lo que no se acompaña de hipoglucemia. También realza todos los pasos de biosíntesis de la insulina y mejora la sensibilidad a la insulina, posiblemente mediante una mejoría del control glucémico más que por una actividad insulinosensibilizadora.

2. Reduce la liberación de glucagón tras la ingesta, tanto en individuos sanos como en los que padecen DM2. Este efecto es dependiente de los valores de glucosa, por lo que

en situaciones de hipoglucemia no interfiere con la acción contra-reguladora del glucagón.

3. Retrasa el vaciamiento gástrico, independientemente de los valores glucémicos. Mediante este mecanismo puede contribuir a disminuir la glucemia posprandial. También provoca una reducción de la secreción de ácido gástrico y de la secreción pancreática exocrina.

4. Produce la diferenciación, neogénesis e inhibición de la apoptosis de las células β pancreáticas en animales de experimentación.

5. Provoca una disminución de la ingesta de alimentos y da lugar a un incremento en la sensación de saciedad, tanto en individuos sanos como en los que padecen DM2, observándose en diferentes estudios una disminución de peso corporal¹⁰⁻¹².

6. Podría inducir efectos neuroprotectores y se ha propuesto al GLP-1 como potencial agente terapéutico de enfermedades neurodegenerativas. Igualmente, se ha sugerido que podría ser útil en el tratamiento coadyuvante de la insuficiencia cardíaca^{7,8}.

El descubrimiento de que las personas con DM2 tienen valores bajos de GLP-1, pero que conservan la respuesta de secreción de insulina, subraya el potencial terapéutico de los tratamientos con GLP-1 en estos pacientes.

GASTRIC INHIBITORY POLYPEPTIDE (GIP)

El GIP es un péptido de 42 aminoácidos que procede de una molécula precursora o Pro-GIP de 153 aminoácidos. Es secretada por las células K del duodeno y el yeyuno. Aunque la liberación de ambas incretinas, GLP-1 y GIP, se produce después del consumo oral de nutrientes, son especialmente los alimentos ricos en hidratos de carbono y grasas los que parecen ser los principales responsables en la estimulación de la secreción de GIP⁹. Al igual que el GLP-1, es rápidamente degradado por la enzima DPP-IV y su vida media plasmática es de 7 min. Sus acciones son similares a las del GLP-1⁸. En individuos sanos produce un aumento de la secreción de insulina dependiente de los valores de glucosa, inhibe la secreción de ácido gástrico y parece inhibir la apoptosis de las células β pancreáticas. 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/dl. Sin embargo, a diferencia del GLP-1, GIP no estimula la secreción de glucagón y no retrasa el vaciamiento gástrico ni contribuye a incrementar la sensación de saciedad. Los pacientes con DM2, a pesar de mostrar una respuesta exagerada de GIP a la ingestión de glucosa, también tienen cierto componente de resistencia a la administración de GIP, por lo que GIP es actualmente una diana terapéutica menos atractiva que los análogos de GLP-1 para el tratamiento de la DM2 (tabla 1).

EFFECTO INCRETINA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Se pueden encontrar diversas revisiones bibliográficas que analizan el papel de las incretinas en la DM2^{8,13,14}. En pacientes con DM2 el efecto incretina es defectuoso. Se da una disminución de la secreción de GLP-1 pero, sin embargo, tras la infusión de GLP-1 endovenoso se mantiene el efecto insulínico. Por el contrario, la secreción de GIP es normal o ligeramente alterada en la DM2, pero con una función deficiente, ya que tras su administración se pierde la fase tardía de secreción insulínica. La administración exógena de GIP en pacientes con DM2 es ineficaz, independientemente de la dosis utilizada.

TABLA 1. Diferencias entre GLP-1 y GIP

	GIP	GLP-1
Composición	42 aminoácidos	30-31 aminoácidos
Lugar de producción	Células K (duodeno)	Células L (íleon y colon)
Tiempo de vida media	7 minutos	2 minutos
Efecto insulinosecretor	Sí	Sí
Efecto sobre vaciamiento gástrico	Mínimo efecto	Inhibe vaciamiento gástrico
Efecto sobre glucagón	No	Inhibe secreción de glucagón
Expansión de la célula B	Sí	Sí
Regulación de la saciedad y el peso	No	Inhibe la ingesta y provoca pérdida de peso
Diabetes mellitus tipo 2	Secreción normal, pero actividad disminuida	Secreción disminuida, pero actividad normal

GLP-1: glucagon-like peptide; GIP: glucose-dependent insulintropic polypeptide.

Hay datos que sugieren que el defecto de GLP-1 es una consecuencia de la diabetes. En gemelos idénticos, la secreción de GLP-1 sólo estaba alterada en el gemelo diabético¹⁵, y en los parientes de primer grado de pacientes con DM2 la curva plasmática de 24 h del GLP-1 era normal¹⁶. Vilsboll et al¹⁷ evaluaron la respuesta de la insulina a la glucosa en pacientes con DM2 y en pacientes con diabetes de diversa etiología, observando una pérdida similar de efectos insulíntrópicos de GIP en ambos grupos, sugiriendo que el defecto en la acción de GIP puede ser también secundario a la diabetes. La identificación de estos 2 defectos hace suponer que GLP-1 (pero no GIP) podría usarse como terapia de sustitución en la DM2.

La administración endovenosa de GLP-1 ha demostrado ser capaz de normalizar la glucemia plasmática en diferentes estudios; sin embargo, la infusión continua endovenosa no es obviamente útil en la práctica clínica. Zander et al¹⁸ mostraron que la infusión subcutánea continua de GLP-1 durante un período de 6 semanas a un grupo de pacientes con DM2 causó un descenso de la glucosa basal y posprandial, de la hemoglobina glucosilada y una pérdida gradual de peso de aproximadamente 2 kg. Además, también mejoró la sensibilidad a la insulina y su capacidad de secreción.

El efecto de la administración de inyecciones subcutáneas de GLP-1 es de escasa duración debido a la rápida degradación por la enzima DPP-IV, con un tiempo de vida media de aproximadamente 1-2 min. Esta circunstancia restringe claramente su aplicación clínica ya que implicaría la administración varias veces al día o bien su aplicación mediante bombas de infusión subcutánea continua. Por tanto, en estos momentos las alternativas terapéuticas incluyen el desarrollo de fármacos agonistas de GLP-1 (con mayor resistencia a la acción enzimática de las DPP-IV y, consecuentemente, con una acción más prolongada) o bien fármacos inhibidores de la enzima DPP-IV.

ANÁLOGOS DE GLP-1 (INCRETINMIMÉTICOS)

Exenatida

Exenatida es la versión sintética de exendina-4. Es un incretinmimético sintético derivado del exendin-4. Exendin-4 es un péptido de 39 aminoácidos que se encuentra en la saliva del lagarto *Heloderma suspectum* (*Gila monster*) y que muestra una similitud estructural de un 53% respecto al GLP-1 humano. Este péptido es interesante porque activa el receptor GLP-1 con la misma potencia que el GLP-1 endógeno, pero muestra una mayor resistencia a la degradación por DPP-IV, manteniéndose más tiempo en la circulación, con una vida media aproximada de 12 h¹⁹.

La FDA aprobó su uso clínico recientemente (abril de 2005) en EE.UU. y en noviembre de 2006, el Comité Eu-

ropeo del Medicamento emitió una autorización de comercialización válida en toda la Comunidad Europea. La indicación aprobada es para tratamiento de DM2 en combinación con metformina y/o sulfonilureas, en pacientes que no hayan alcanzado un control glucémico adecuado, con dosis máximas toleradas de estos tratamientos orales.

Sus acciones son parecidas al GLP-1¹⁹ y, en ensayos clínicos con ratas diabéticas y prediabéticas, ha demostrado inhibir la apoptosis de la célula β pancreática. Exenatida estimula la secreción de insulina, inhibe la secreción de glucagón (ambos efectos son dependientes de glucosa), provoca un retraso en el vaciamiento gástrico y también causa una disminución de la ingesta acompañada de pérdida de peso.

En 3 trabajos con un diseño similar se analizó su eficacia durante un período de 30 semanas en pacientes con DM2 en tratamiento con metformina¹⁰, sulfonilureas¹¹ o sulfonilureas más metformina¹².

DeFronzo et al¹⁰ evaluaron la capacidad de exenatida para mejorar el control glucémico en 272 pacientes con DM2 mal controlados, a pesar de ser tratados con dosis máximas de metformina. Se trató de un estudio doble ciego, controlado con placebo y de 30 semanas de duración. Después de 4 semanas de placebo se administraron 5 μ g subcutáneos (s.c.) de exenatida (2/día) o placebo durante 4 semanas más, seguidas de 5 o 10 μ g de exenatida o placebo sc (2/día) durante las 26 semanas restantes. Todos los pacientes siguieron tomando metformina. En la semana 30 de tratamiento la reducción de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) era de $-0,78 \pm 0,10\%$ (exenatida 10 μ g), de $-0,40 \pm 0,11\%$ (exenatida 5 μ g) y de $0,08 \pm 0,10\%$ (placebo, $p < 0,002$). De los pacientes evaluados, un 46% (exenatida 10 μ g), 32% (exenatida 5 μ g) y 13% (placebo) consiguieron alcanzar $HbA_{1c} < 7\%$. También se observó una pérdida de peso progresiva dosis-dependiente en los pacientes tratados con exenatida (aproximadamente 2,8 kg en el grupo de 10 μ g y de 1,6 kg en el grupo de 5 μ g).

Los efectos secundarios más frecuentes fueron gastrointestinales, y generalmente se toleraron bien. La incidencia de hipoglucemias fue baja y similar a los otros brazos de tratamiento.

Buse et al¹¹ evaluaron la capacidad de exenatida de mejorar el perfil glucémico en 377 pacientes con DM2 mal controlada, tratados con dosis máximas de sulfonilureas. Se trató de un estudio doble ciego controlado con placebo y de 30 semanas de duración. El diseño del estudio era similar al estudio de DeFronzo et al¹⁰. Todos los pacientes siguieron tratamiento con sulfonilureas. En la semana 30 de tratamiento la reducción de la HbA_{1c} era de $-0,86 \pm 0,11\%$ (exenatida 10 μ g), de $-0,46 \pm 0,12\%$ (exenatida 5 μ g) y de $0,12 \pm 0,09\%$ (placebo, $p < 0,001$). De los individuos evaluados, un 41% (exenatida 10 μ g), 33% (exenatida 5 μ g) y 9% (placebo) consiguieron alcanzar $HbA_{1c} < 7\%$. También se observó una pérdida de peso progresiva dosis-dependiente en

los pacientes tratados con exenatida 10 µg (aproximadamente 1,6 kg) frente a placebo ($p < 0,05$). Al igual que en el estudio anterior, los efectos secundarios más frecuentes fueron gastrointestinales. No se describieron hipoglucemias graves y las hipoglucemias leves probablemente fueron secundarias al empleo concomitante de sulfonilureas.

Kendall et al¹² evaluaron a 733 individuos con DM2 mal controlada a pesar de terapia combinada de metformina-sulfonilurea. Se trató de un estudio doble ciego de 30 semanas de duración. En las primeras 4 semanas los pacientes fueron tratados con 5 µg de exenatida o placebo, pasando después a 5 o 10 µg de exenatida, 2 veces al día, o placebo. En la semana 30 de tratamiento, la reducción de la HbA_{1c} era de $-0,8 \pm 0,1\%$ (exenatida 10 µg), de $-0,6 \pm 0,1\%$ (exenatida 5 µg) y de $-0,2 \pm 0,1\%$ (placebo, $p < 0,0001$). De los pacientes evaluados, un 34% (exenatida 10 µg), 27% (exenatida 5 µg) y 9% (placebo) consiguió alcanzar HbA_{1c} $< 7\%$ ($p < 0,0001$). También se observó una pérdida de peso progresiva, dosis-dependiente en los pacientes tratados con exenatida 10 µg (aproximadamente 1,6 kg) frente a placebo ($p < 0,05$). Las náuseas, al igual que en los otros 2 estudios anteriormente citados, fueron el efecto adverso más frecuente. La incidencia de hipoglucemia leve o moderada fue del 28% (10 µg), 19% (5 µg) y 13% (placebo) y fue menor en el grupo tratado con dosis mínimas de sulfonilureas.

En un estudio reciente se comparó la terapia con exenatida vs insulina glargina en pacientes que no consiguieron alcanzar el control glucémico óptimo tras tratamiento con dosis subóptimas de metformina más sulfonilureas²⁰. Tras 26 semanas de tratamiento, la reducción de la HbA_{1c} fue similar en ambos grupos aunque la incidencia de efectos secundarios gastrointestinales fue mayor en los pacientes tratados con exenatida. Sin embargo, los pacientes tratados con insulina glargina presentaron un aumento de peso de aproximadamente 1,8 kg, mientras que en el grupo tratado con exenatida se observó una pérdida de peso de 2,3 kg. La incidencia de hipoglucemias fue similar en ambos grupos.

Las náuseas son el efecto secundario más común tras tratamiento con exenatida; sin embargo, son generalmente de baja intensidad y disminuyen con la duración de la terapia. Las hipoglucemias leves o moderadas suelen ocurrir en la terapia concomitante con sulfonilureas y se pueden evitar administrando la dosis mínima de sulfonilurea. Exenatida está disponible en jeringas precargadas de 5 o 10 µg y se administra 2 veces al día de manera s.c. Recientemente, se ha desarrollado una formulación de liberación lenta de exenatida (exenatida LAR) que se administrará una vez por semana (actualmente en fase II de ensayos clínicos). La administración de exenatida LAR²¹ (dosis de 0,8 o 2,0 mg) una vez por semana durante 15 semanas a 30 pacientes con DM2, antes tratados con dieta y ejercicio y/o metformina, mostró una reducción de la glucemia basal, de la HbA_{1c} (1,7%) y una pérdida de aproximadamente 3,8 kg, en los pacientes que recibieron 2,0 mg. También se observó una reducción significativa en la incidencia de efectos secundarios. La conclusión del estudio fue que exenatida LAR ofrecería la posibilidad de control glucémico durante 24 h en pacientes con DM2, acompañada de pérdida de peso, a través de una terapia administrada una vez por semana.

Liraglutide

Se trata de un análogo de GLP-1 que ha sido modificado y, tras su administración por vía subcutánea, se liga a la albúmina evitando así su degradación por la DPP-IV y, consecuentemente, su eliminación renal. Presenta una vida media de 10-12 h permitiendo, por tanto, la administración de una única dosis subcutánea diaria. El compuesto parece po-

seer todas las acciones del GLP-1 nativo. El efecto secundario más común es la náusea (5-10% de pacientes). Recientemente se ha mostrado el efecto del tratamiento con liraglutide en 165 pacientes con DM2 durante un período de 14 semanas²². Estos pacientes estaban siendo tratados con dieta o antidiabéticos orales y fueron aleatorizados a placebo o a 3 dosis de liraglutide (0,65, 1,25 o 1,9 mg). Se observó una reducción significativa de la HbA_{1c} en todos los grupos frente a placebo ($p < 0,0001$) con una diferencia de 1,74% frente a placebo con la dosis más alta. Aproximadamente el 50% de los pacientes alcanzó una HbA_{1c} $< 7\%$. También se observó un descenso de peso de aproximadamente 3 kg (dosis de 1,9 mg) frente al grupo placebo. En otro estudio²³, en el que se trató a pacientes con DM2 con liraglutide (dosis de 0,75 mg) durante 12 semanas frente a glimepirida, se observó una reducción similar de la HbA_{1c} en ambos grupos; sin embargo, el tratamiento con liraglutide causó una pérdida de peso significativa respecto a los pacientes tratados con glimepirida.

Se pueden encontrar otros análogos de GLP-1 no tan desarrollados, como CJC-1131. Este análogo se basa en el anclaje a la albúmina, consiguiendo así una vida media similar a la de esta última (aproximadamente 2 semanas). Datos preliminares en animales confirman su utilidad para mejorar el control glucémico. La eficacia persiste hasta una semana tras su administración. En un estudio reciente²⁴ se trató a 22 pacientes durante 2 semanas con 2, 8 o 12 µg/kg. Se observó una reducción de la glucemia media y en ayunas, y una pérdida de peso de 1,7-3 kg. No se describió ningún caso de hipoglucemia.

INHIBIDORES DE DPP-IV

Constituyen una alternativa en el tratamiento de la DM2. A nivel molecular, la enzima DPP-IV escinde 2 aminoácidos del extremo N-terminal de las formas intactas y biológicamente activas de las hormonas incretinas. Su inhibición aumenta las concentraciones de la forma activa del GLP-1. Diversos estudios confirman que sus efectos reflejan la farmacología de GLP-1 en cuanto a la reducción de la glucemia en ayunas y posprandial, dependiente de glucosa, aunque el efecto sobre el peso es neutro a diferencia de los análogos de GLP-1. También se ha observado que la sensibilidad a la insulina podría mejorar, aunque se cree que es debida a una reducción crónica de la glucemia. Los datos actuales también sugieren que podría compartir con análogos de GLP-1 los efectos beneficiosos de preservación de la población de células β pancreáticas. Son efectivos por vía oral y producen menos náuseas y enlentecimiento del vaciamiento gástrico que la administración exógena s.c. de análogos de GLP-1. Esta enzima tiene múltiples sustratos; por tanto, había una preocupación inicial de que esta inhibición provocase efectos secundarios; sin embargo, los estudios clínicos con inhibidores de DPP-IV que se han publicado hasta ahora no han descrito ningún efecto adverso grave^{25,26}. Se pueden encontrar diferentes inhibidores de DPP-IV en estudio, pero los más avanzados son vildagliptina y sitagliptina.

Vildagliptina

Es un inhibidor de DPP-IV que se administra una vez al día por vía oral. Su administración aumentó los niveles de GLP-1 prandial activo. En un estudio doble ciego de 12 semanas de duración²⁵ se administró 50 mg/día a 107 pacientes con DM2 en tratamiento con metformina. Se confirmó un descenso significativo del perfil glucémico y de la HbA_{1c} de aproximadamente 0,6% frente a placebo. Alargando el estudio 40 semanas no se observó un nuevo descenso de la

HbA_{1c} en el grupo tratado con vildagliptina aunque sí aumentó en el grupo placebo. Además, la secreción de insulina inducida por la ingesta estaba alterada en el grupo placebo, mientras que se mantuvo inalterada en el grupo de tratamiento. No hubo ninguna diferencia en la pérdida de peso corporal. Los efectos secundarios fueron leves y no se describieron hipoglucemias. La diferencia entre ambos grupos al año de tratamiento de la HbA_{1c} era de 1,1% respecto al grupo control²⁵. En otro estudio, de 24 semanas de duración, se comparó la administración de 50 mg de vildagliptina asociada a insulina frente a insulina sola²⁶. La reducción de la hemoglobina glucosilada fue más marcada en el grupo de vildagliptina e insulina y este grupo también presentó una menor incidencia de hipoglucemias²⁶.

Sitagliptina

La sitagliptina es un inhibidor de DPP-IV específico, tanto para GLP-1 como GIP. En un estudio²⁷ doble ciego, 743 pacientes con DM2 fueron aleatorizados a recibir placebo, sitagliptina (dosis 5, 12,5, 25 o 50 mg) o glipizida durante 12 semanas de duración. Al concluir el estudio se observó una reducción de la HbA_{1c} de aproximadamente 0,38 a 0,7% en los grupos tratados con sitagliptina frente a placebo, siendo aproximadamente del 1% en el grupo de glipizida frente a placebo. No se observó un cambio de peso significativo en el grupo de sitagliptina frente a placebo a diferencia del grupo tratado con glipizida, donde se observó un ligero aumento de peso. La incidencia de hipoglucemias fue mayor en el grupo tratado con glipizida.

CONCLUSIONES

La resistencia insulínica y un déficit relativo en la secreción de insulina son los elementos claves de la patogénesis de DM2. Además, la deficiencia del GLP-1 es otro componente clave en la fisiopatología de la DM2, que contribuye tanto a un déficit en la secreción de insulina como a un exceso en los niveles de glucagón y a la hiperglucemia posprandial. Nuestro armamentarium para el tratamiento de la DM2 se está rápidamente incrementando con nuevas terapias basadas en las acciones biológicas de las hormonas incretinas: GLP-1 y GIP. Para conseguir potenciar o emular las acciones de estas hormonas, se han desarrollado tanto análogos de las hormonas nativas como medicamentos que inhiben la enzima DPP-IV (enzima que inactiva a estas incretinas). Estos medicamentos mejoran la tolerancia a la glucosa, reducen los niveles de HbA_{1c}, parecen inhibir la apoptosis de la célula β pancreática y no causan ganancia de peso.

Exenatida ha sido aprobado para pacientes con un control glucémico subóptimo a pesar del tratamiento con sulfonilureas y/o metformina. A diferencia de los inhibidores de DPP-IV, que mantienen un peso estable, los análogos de GLP-1 han demostrado una reducción de peso y esta acción será, sin duda, de gran utilidad en el tratamiento de pacientes obesos con DM2. Los inhibidores de DPP-IV pueden ser considerados potenciadores de la acción de la insulina ya que incrementan muy significativamente las concentraciones plasmáticas de GLP-1 y GIP, potenciando la secreción de insulina e inhibiendo la liberación de glucagón.

Estos medicamentos ligados al sistema de incretinas tienen una incidencia baja de efectos secundarios y, probablemente, serán muy útiles en el tratamiento del paciente con DM2. Son necesarios estudios futuros para elucidar en qué circunstancias clínicas estos medicamentos son más útiles y para aclarar mejor su papel en la regulación de la fisiopatología de importantes procesos metabólicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Elrick H, Stummler L, Hlad CJ Jr, Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab*. 1964;24:1076-82.
2. Efendic S, Portwood N. Overview of incretin hormones. *Horm Metab Res*. 2004;36:742-6.
3. Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 and the islet beta-cell: augmentation of cell proliferation and inhibition of apoptosis. *Endocrinology*. 2003;144:5145-8.
4. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:2929-40.
5. Green BD, Gault VA, O'Harte FP, Flatt PR. Structurally modified analogues of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) as future antidiabetic agents. *Curr Pharm Des*. 2004;10:3651-62.
6. Nauck MA, Meier JJ. Glucagon-like peptide 1 and its derivatives in the treatment of diabetes. *Regul Pept*. 2005;128:135-48.
7. Holst JJ, Deacon CF. Role of GLP-1 analogues and DPP-IV inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Avances en diabetología*. 2006;22:115-25.
8. Meier JJ, Gallwitz B, Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide. Potential applications in type 2 diabetes mellitus. *Biodrugs*. 2003;17:93-102.
9. Deacon CF. Therapeutic strategies based on glucagons-like peptide 1. *Diabetes*. 2004;53:2181-9.
10. 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.
11. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. 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.
12. 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.
13. Vilsboll T. Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2004;47:357-66.
14. Holst JJ, Orskov C. The incretin approach for the diabetes treatment. Modulation of the islet hormone release by GLP-1 agonism. *Diabetes*. 2004;53 Suppl 3:S197-204.
15. Vaag AA, Hoslt JJ, Volund A, Beek-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 in NIDDM twins. *Eur J Endocrinol*. 1996;135:425-32.
16. Nyholm B, Walter 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.
17. Vilsboll T, Knop FK, Krapup T, Johansen A, Madsbad S, Larsen S, et al. The pathophysiology of diabetes involves a defective amplification of the late-phase insulin response to glucose -dependent insulinotropic polypeptide- regardless of etiology and phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:4897-903.
18. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6 week course of glucagons-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet*. 2002; 359:824-30.
19. 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;117:77-88.
20. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widell MH, Brodows RG. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005;143:559-69.
21. Kim D, Macconell L, Zhuang D, Kothare PA, Trautmann M, Fineman M, et al. Effects of Once-Weekly Dosing of a Long-Acting Release Formulation of Exenatide on Glucose Control and Body Weight in Subjects With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:2375v1-0.
22. Vilsboll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, Krarup T, Schmitz O, Courreges J, et al. Liraglutide significantly improves glycemic control, and lowers body weight without risk of either major or minor hypoglycemic episodes in subjects with type 2 diabetes. *En: 66th American Diabetes Association. June 9-13, 2006, Washington DC*.
23. Riddle MC. Emerging therapies mimicking the effects of amylin and glucagon-like peptide 1. *Diabetes Care*. 2006;29:435-49.
24. Gabriel I, Uwaifo MD, Robert E, Ratner MD. Novel pharmacologic agents for type 2 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005;34:155-97.
25. 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.
26. Fonseca V, Dejager S, Albrecht D, Shirl L, Schweizer A. Vildagliptin as add on to insulin in patients with type 2 diabetes (T2DM):467 -P (article). *Diabetes*. 2006;55 Suppl 1:A111.
27. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:194-205.