

Revisión

Terapias basadas en el efecto incretina para el tratamiento de la diabetes tipo 2: revisión sistemática

Incretin-based therapies for the treatment of type 2 diabetes: a systematic review

F.J. Ampudia-Blasco

Unidad de Referencia de Diabetes. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valencia

Resumen

Muchos pacientes con diabetes tipo 2 no logran alcanzar los objetivos glucémicos establecidos con los tratamientos disponibles, incluso cuando se usan en combinación, y desarrollan eventualmente complicaciones micro y macrovasculares. En consecuencia, se necesitan nuevos fármacos que traten con más eficacia la enfermedad, su progresión y sus complicaciones asociadas. Un área de emergente interés está centrada en las acciones de las hormonas con efecto incretina GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*; péptido 1 semejante al glucagón) y GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*; polipéptido insulínico dependiente de la glucosa). Estas hormonas aumentan la secreción de insulina estimulada por la ingesta e inhiben la secreción de glucagón. Además, tienen también efectos tróficos sobre la célula beta, incrementan la saciedad y disminuyen el apetito (GLP-1). Sobre la base de las acciones favorables de las incretinas, recientemente se han aprobado dos nuevas clases de fármacos para el tratamiento de la diabetes tipo 2: los análogos del GLP-1, estables y de larga duración (incretinimiméticos), y los inhibidores de la DPP-4 (dipeptidil peptidasa-4), la enzima responsable de la degradación rápida de las incretinas (potenciadores del efecto incretina). Estos fármacos consiguen reducciones sustanciales de la hemoglobina glucosilada, disminuyendo tanto la glucemia en ayunas como la glucemia posprandial, y mejorando varios índices de la secreción de insulina. Los análogos de GLP-1, que deben administrarse por vía subcutánea, inducen pérdida de peso, pero tienen efectos adversos gastrointestinales relevantes. Los inhibidores de la DPP-4 son fármacos

orales bien tolerados, sin efectos adversos asociados importantes, y neutros respecto al peso. Aunque se presentarán ambas clases de fármacos, esta revisión se centrará especialmente en los inhibidores de la DPP-4, los únicos fármacos disponibles hoy en España.

Palabras clave: diabetes tipo 2, incretinas, análogos del GLP-1, inhibidores de la DPP-4.

Abstract

Many patients with type 2 diabetes fail to achieve adequate glycaemic control with the available treatments, even when used in combination, and eventually develop micro- and macrovascular diabetic complications. Therefore, there is a need for new agents that more effectively treat the disease, its progression and its associated complications. One emerging area of interest is centered upon the actions of the incretin hormones glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP). These hormones enhance meal-induced insulin secretion and inhibit glucagon secretion. Additionally, they have also trophic effects on the beta-cell, increase satiety and diminish appetite (GLP-1). Based on the favorable actions of the incretin hormones, two new classes of agents have recently approved for therapy of type 2 diabetes: long-acting stable GLP-1 analogues (incretin mimetics) and inhibitors of dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), the enzyme responsible for the rapid degradation of the incretin hormones (incretin enhancers). These agents achieve meaningful reduction of HbA_{1c}, diminishing both fasting plasma glucose and postprandial hyperglycemia, and improving several indices of insulin secretion. GLP-1 analogues should be administered subcutaneously, induce weight reduction but have relevant gastrointestinal adverse effects. DPP-4 inhibitors are well tolerated oral drugs, without any significant associated adverse events, and weight neutral. Although both classes of agents will be discussed, this review will focus mainly on DPP-4 inhibitors, the only currently available drugs in Spain.

Keywords: type 2 diabetes, incretins, GLP-1 analogues, DPP-4 inhibitors.

Fecha de recepción: 6 de junio de 2008

Fecha de aceptación: 9 de junio de 2008

Correspondencia:

F.J. Ampudia-Blasco. Unidad de Referencia de Diabetes. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. Correo electrónico: Francisco.J.Ampudia@uv.es

Lista de acrónimos citados en el texto:

ADA: American Diabetes Association; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DPP-4: dipeptidil peptidasa-4; EMEA: Agencia Europea para Evaluación de Medicamentos; GIP: *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*, o polipéptido insulínico dependiente de la glucosa; GLP-1: *glucagon-like peptide 1*, o péptido 1 semejante al glucagón; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; HOMA-B: *homeostasis model assessment evaluation B*, o evaluación del modelo homeostático beta; UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study.

Introducción

En los pacientes con diabetes, la hiperglucemia no controlada 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 diabetes tipo 2 (DM2)¹⁻³. Recientemente, se ha demostrado que un control estricto de la glucemia reduce también las complicaciones cardiovasculares en la diabetes tipo 1⁴. En la DM2, el análisis epidemiológico de los datos del United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) sugiere que disminuyendo la hiperglucemia puede reducirse la enfermedad cardiovascular⁵. En este contexto, las últimas recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) aconsejan conseguir y mantener una hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) <7%, aunque sugieren reducirla hasta la normalidad (<6%), siempre que sea posible sin incrementar el riesgo de hipoglucemia sustancialmente⁶.

El tratamiento de la DM2 ha evolucionado de forma considerable en los últimos diez años. Sin embargo, muchos pacientes con DM2 no consiguen alcanzar, y aun menos mantener, los objetivos glucémicos. Un análisis reciente demuestra que a pesar de los cambios en las tendencias en la prescripción de fármacos en EE.UU., el control glucémico no ha mejorado, disminuyendo la proporción de pacientes con buen control del 44,6% en el periodo 1988-1994 hasta el 36% en el periodo 1988-2000⁷.

Para intentar modificar esta situación, en los últimos años han aparecido nuevos tratamientos para la diabetes con la intención última de reducir el impacto negativo de esta enfermedad. En este capítulo se describe el potencial terapéutico de dos grupos farmacológicos nuevos para la DM2 basados en la potenciación de las acciones del GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*, o péptido 1 semejante al glucagón) (tabla 1).

Efecto incretina en la diabetes tipo 2

Se denomina efecto «incretina» a la amplificación 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 intravenosa^{8,9}. Este efecto, reproducible también tras la ingestión de una comida mixta, se considera que es el responsable de hasta el 60% del incremento en la secreción de insulina tras la in-

Tabla 1. Estrategias terapéuticas frente al papel limitante de la enzima DPP-4

| Fármaco | Comentario | Vía de administración |
|--|--|-----------------------|
| Análogos del GLP-1 (exenatida, liraglutida) | Estimulan la secreción de insulina e inhibe la secreción de glucagón | Subcutánea |
| Inhibidores de la enzima DPP-4 (sitagliptina, vildagliptina) | Estimulan la secreción de insulina e inhiben la secreción de glucagón aumentando el GLP-1 endógeno | Oral |

DPP-4: dipeptidil peptidasa-4; GLP-1: *glucagon-like peptide 1*, o péptido 1 semejante al glucagón.

gesta. Está inducido mayoritariamente por la acción de dos hormonas gastrointestinales, el GLP-1 y el GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*, o polipéptido insulínico dependiente de la glucosa), conocidas globalmente como incretinas, acrónimo de *INtestinal se-*

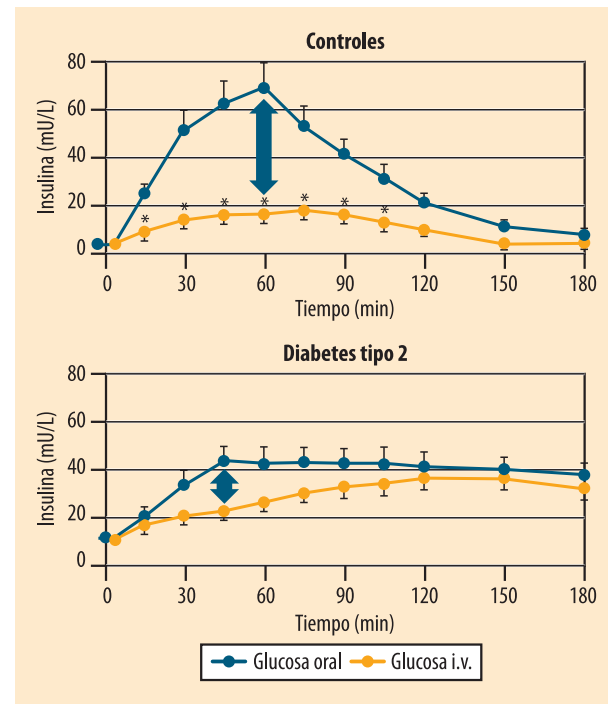


Figura 1. El efecto incretina está disminuido en la diabetes tipo 2. El efecto incretina, aunque detectable, está disminuido en los pacientes con DM2, como se muestra en la figura. La respuesta insulínica es mayor tras una sobrecarga oral de glucosa que con la administración intravenosa de glucosa (efecto incretina). En pacientes con diabetes tipo 2, además de la tolerancia oral e intravenosa disminuida a la glucosa respecto a los controles, existe una reducción del efecto incretina. Modificada de Nauck et al.¹⁰

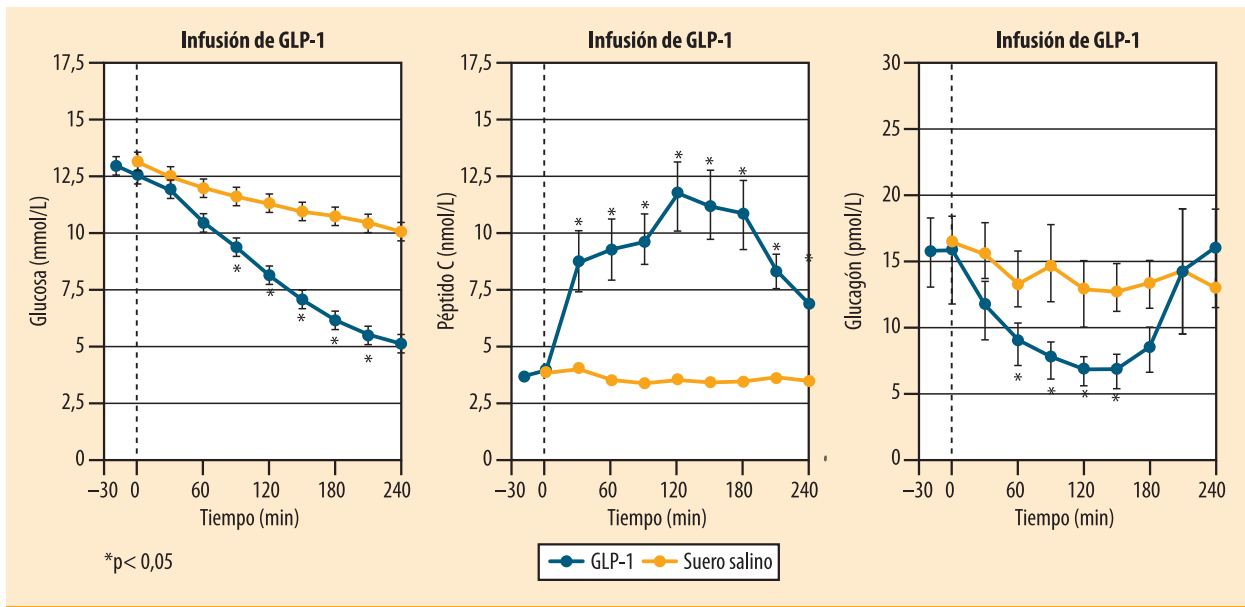


Figura 2. Las acciones de GLP-1 están moduladas por los niveles de glucosa plasmática. Las acciones de GLP-1 en la DM2 son dependientes de los niveles de glucosa plasmática. La infusión de GLP-1 en pacientes con DM2, en tratamiento con dieta, ejercicio y fármacos orales (n= 10) reduce la hiperglucemia, incrementa la secreción de insulina (péptido C) y disminuye la secreción de glucagón. Sin embargo, cuando los niveles de glucosa se acercan al rango normal, disminuye la secreción de insulina (péptido C) y se produce una recuperación de los niveles de glucagón, lo que favorece la restitución de la respuesta contrarreguladora, evitando así una posible hipoglucemia. Modificada de Nauck et al.¹⁴

CRETion of Insulin. El GLP-1 es secretado por las células L del íleon, mientras que el GIP es liberado por las células K localizadas en el yeyuno.

Nauck et al.¹⁰ demostraron que el efecto incretina se halla disminuido en la DM2 (figura 1). En respuesta a una comida mixta, la secreción de GIP y, sobre todo, de GLP-1 se halla alterada en pacientes con DM2¹¹. Mediante la infusión del GLP-1, pero no de GIP, se puede conseguir restituir la respuesta insulínica en pacientes con DM2¹², lo que sugiere un papel más relevante de GLP-1 en la regulación de la secreción pancreática de insulina. Pese a la importancia de los trastornos antes descritos, la alteración de la secreción de GIP y GLP-1 actualmente no se considera como el defecto primario causante de la DM2, sino que parece ser una consecuencia de la hiperglucemia¹³.

La liberación de GLP-1 con la ingesta estimula la secreción de insulina e inhibe la secreción de glucagón. Este efecto inhibitor del GLP-1 sobre la secreción de glucagón es también clínicamente muy relevante, ya que en la DM2 se ha descrito una hiperglucagonemia de ayuno y una respuesta exagerada de glucagón tras la ingesta¹¹. En pacientes con DM2, la infusión intraveno-

sa 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 glucagón¹⁴. Sin embargo, este efecto dual sobre la célula beta y la célula alfa se atenúa cuando disminuyen los niveles de glucosa circulante, lo que resulta en una disminución de los niveles de insulina y en una recuperación de la respuesta contrarreguladora del glucagón, disminuyendo con ello el riesgo de hipoglucemia (figura 2).

Además, junto a las acciones descritas, se ha demostrado que GLP-1 mejora la biosíntesis de insulina e incrementa la transcripción del gen de la insulina, lo que contribuye también al mantenimiento de la respuesta insulinosecretora¹⁵. Recientemente, se ha comprobado que el GLP-1 estimula la proliferación de la célula beta y la diferenciación *de novo* de células beta a partir de las células de los ductos pancreáticos¹⁶, además de inhibir la apoptosis de la célula beta¹⁷. Como hipótesis de trabajo, estos efectos favorables del GLP-1 sobre la célula beta podrían ser relevantes en la prevención del deterioro progresivo de la célula beta, anomalía característica de la DM2. Sin embargo, estos efectos todavía no han podido ser demostrados en la clínica.

El GLP-1 es capaz de normalizar el perfil glucémico, reduciendo tanto la glucemia basal como la glucemia posprandial, tal como se ha demostrado con la infusión intravenosa de GLP-1 durante 18 horas en pacientes con DM2¹⁸. También la infusión subcutánea continua de GLP-1 en pacientes con DM2 durante 6 semanas demostró una reducción de la HbA_{1c} del 1,2%, con una mejora de la secreción de insulina y de la sensibilidad periférica a la insulina, junto con una disminución del peso¹⁹. Sin embargo, la administración intermitente de la forma nativa de GLP-1 por vía parenteral resulta ineficaz e inviable en la clínica, dado que GLP-1 (y GIP) es rápidamente inactivado por la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). Otras acciones descritas de GLP-1 que pueden contribuir a la mejora del metabolismo hidrocarbonado son la inhibición del vaciamiento gástrico y la disminución del apetito, aunque se han descrito también efectos en otros sistemas del organismo, entre ellas la mejora de la función ventricular en situaciones de fallo cardíaco¹³.

Papel limitante de la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4)

Como se ha descrito antes, las acciones del GLP-1 son beneficiosas para el paciente con DM2. Por este motivo, se han desarrollado diferentes estrategias para superar la barrera que supone la inactivación instantánea de GLP-1 por la enzima DPP-4. Esta proteasa actúa inactivando diversos péptidos bioactivos mediante la escisión de los últimos dos aminoácidos del extremo NH₂ terminal, siempre que el segundo aminoácido sea una alanina o prolina, como es el caso del GLP-1 o del GIP. Existe una forma soluble, presente en la circulación, y una forma anclada a la membrana plasmática de algunas células, como las células endoteliales. Esta enzima se halla distribuida en diversos órganos del organismo. El proceso de degradación es muy rápido (<2 min), lo que hace ineficaz la administración subcutánea intermitente de GLP-1 mediante múltiples inyecciones, como ya se ha comentado.

Se han desarrollado diversas estrategias para superar el papel limitante de la enzima DPP-4 en la aplicación clínica del GLP-1: 1) agonistas del GLP-1 (o *incretin mimetics*), resistentes a la degradación por la DPP-4, o 2) inhibidores de la enzima DPP-4 (o *DPP-4 inhibitors*), también conocidos como potenciadores del efecto incretina (*incretin enhancers*).

Agonistas del GLP-1: exenatida y liraglutida

Los agonistas del GLP-1 reproducen las acciones de esta hormona, al tener una afinidad comparable por el receptor de GLP-1, y son resistentes a la degradación de la enzima DPP-4. Hasta la fecha se conocen dos: la exenatida (Byetta®), que fue desarrollada en colaboración por Amylin Corporation y Eli Lilly, y la liraglutida, de NovoNordisk.

Exenatida tiene una estructura similar al exendin-4, un péptido obtenido a partir de la glándula salivar de un lagarto que habita en el suroeste de EE.UU. y en el norte de México (Gila Monster). La exenatida, que tiene una homología de hasta el 53% frente a la molécula de GLP-1, es resistente a la acción de la DPP-4. Reduce la glucemia en ayunas y la glucemia posprandial, así como la ingesta calórica, de forma similar al GLP-1²⁰. Este compuesto debe administrarse por vía subcutánea, siendo la dosis recomendada de 10 µg, 2 veces al día. Es eficaz en monoterapia y en asociación con hipoglucemiantes orales.

En combinación con sulfonilureas²¹, metformina²² o ambas²³, la adición de exenatida en pacientes con DM2 y mal control glucémico, durante 30 semanas, resultó en un descenso de la HbA_{1c} de ~0,8%, aumentando la proporción de pacientes con una HbA_{1c} <7% en un 41, un 46 y un 34%, respectivamente. El efecto secundario más frecuente fueron las náuseas, aunque en general de intensidad leve-moderada. La adición de exenatida en pacientes tratados también con sulfonilureas se acompañó de un incremento de la frecuencia de hipoglucemias leves (28-36% de los pacientes). Asimismo, se observó una reducción significativa de peso en combinación con metformina de ~2,8 kg, y de ~1,6 kg en combinación con sulfonilureas o sulfonilureas-metformina. Se han descrito la presencia de anticuerpos antiexenatida en un ~40% de los pacientes, sin repercusión clínica aparente hasta el momento. Los estudios de extensión, abiertos, de 82 semanas de duración, en pacientes en tratamiento con exenatida y metformina demuestran un descenso mantenido de la HbA_{1c} y una reducción progresiva del peso hasta de 5,3 kg al final del periodo de seguimiento²⁴. Exenatida está comercializada en Estados Unidos desde 2005 y también en varios países de Europa, pero todavía no se halla disponible en España. Actualmente, se encuentra en fase de investigación una forma de liberación retardada de exe-

natida (exenatida LAR), que permitiría una administración semanal única, con una eficacia incluso superior a la exenatida disponible actualmente y con menos efectos secundarios (náuseas)²⁵.

También se ha comparado la adición de exenatida frente a la introducción de la insulina en pacientes con DM2 inadecuadamente controlados con hipoglucemiantes orales. En un estudio realizado en pacientes tratados con metformina y sulfonilureas (HbA_{1c} inicial ~8,2-8,3%), la asociación de exenatida (10 µg 2 veces al día), frente a la adición de insulina glargina (antes de acostarse, siendo el objetivo de titulación de una glucemia en ayunas de 100 mg/dL), durante 26 semanas, resultó en un descenso de la HbA_{1c} similar (de cerca de -1,11%), una mayor reducción de la glucemia posprandial y una menor disminución de la glucemia en ayunas²⁶. El tratamiento con exenatida se asoció a una menor frecuencia de hipoglucemias nocturnas (0,9 frente a 2,4 episodios/paciente/año con insulina glargina) y una menor ganancia ponderal (-2,3 frente a +1,8 kg con insulina glargina), pero también a una mayor frecuencia de efectos gastrointestinales: un 57,1% de náuseas, frente al 8,6%; un 17,4% de vómitos, frente al 3,7%, y un 8,5% de diarreas, frente al 3,0%, respectivamente. El porcentaje de pacientes que se retiraron del estudio antes de su finalización fue también mayor con exenatida (el 19,4 frente al 9,7% con insulina glargina).

En otro estudio conceptualmente similar, se comparó durante 52 semanas la adición de exenatida frente a la insulina aspart bifásica, 2 veces al día, al tratamiento previo con metformina y sulfonilureas, en pacientes con DM2 y mal control glucémico (HbA_{1c} basal ~8,6%)²⁷. Los pacientes que recibieron exenatida consiguieron una reducción similar de la HbA_{1c} (-1 frente a -0,9% con aspart bifásica), con una mayor reducción de la glucemia posprandial y una reducción comparable de la glucemia basal. La ganancia de peso fue menor con exenatida (aproximadamente -2,75, frente a +2,75 kg con aspart bifásica), pero fue mayor la frecuencia de náuseas (33%), el efecto secundario más habitual de exenatida, así como el porcentaje de abandonos (el 21,3 frente al 10,1% con aspart bifásica). Un estudio reciente ha explorado otra posible indicación de exenatida, como sustitución de la insulina basal en pacientes previamente insulinizados con insulina glargina en combinación con hipoglucemiantes orales, sin que de momento puedan establecerse indicaciones precisas al respecto²⁸.

La liraglutida es un análogo del GLP-1 de larga duración, todavía no comercializado, aunque actualmente se encuentra en una fase muy avanzada de desarrollo clínico. Este análogo, estructuralmente muy similar al GLP-1, posee una cadena lateral de ácido palmítico que le confiere la propiedad de unirse a la albúmina con alta afinidad. Tal característica le permite ser resistente a la degradación de la enzima DPP-4 y, además, reducir su aclaramiento renal, lo que aumenta su semivida (~12 h). Esta ventaja permite una única administración diaria por vía subcutánea. En un estudio reciente realizado en pacientes con DM2 y mal control glucémico (HbA_{1c} del 8,1-8,5%), la administración de tres dosis diferentes de liraglutida (0,65, 1,25 o 1,9 mg) resultó en una reducción dependiente de la dosis de la HbA_{1c} de hasta el 1,74% y en una disminución de hasta unos 3 kg de peso²⁹. Los efectos secundarios (náuseas y vómitos) fueron escasos, lo que probablemente se asocie al perfil farmacocinético más plano de liraglutida. Se espera que esté disponible en España en los próximos meses.

Inhibidores de la DPP-4: sitagliptina y vildagliptina

Estos fármacos, al igual que los anteriores, incrementan los niveles circulantes de GLP-1, aunque por un mecanismo diferente. Inhiben la acción de la enzima DPP-4, aumentando y prolongando la acción del GLP-1 endógeno. Como resultado de la inhibición de la DPP-4, se incrementan tanto los niveles prandiales como basales de GLP-1³⁰. Los estudios en animales demostraron que la ausencia³¹ o la inhibición de la DPP-4³² mejoraba la tolerancia a la glucosa y la secreción de insulina. En pacientes con DM2, Ahrén et al.³³ demostraron, por primera vez, que la administración durante 4 semanas de un inhibidor de la DPP-4 (NVP-DPP728) se acompañaba de una reducción de la glucemia basal y posprandial, así como de una disminución de la HbA_{1c} del 0,5%, sin que se detectaran problemas de toxicidad.

Entre los fármacos inhibidores de la DPP-4, también conocidos como potenciadores del GLP-1, en la actualidad tan sólo se encuentra disponible la sitagliptina (Januvia®, MSD), aunque próximamente también podrá utilizarse la vildagliptina (Novartis). Son fármacos orales, que se absorben rápidamente, capaces de inhibir la DPP-4 >80% durante >16 h tras una sola toma³⁴. Por este motivo, en general, ambos 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 e insulina. Sin embargo, en nuestro país la indicación aprobada es en terapia combinada con metformina, sulfonilureas o glitazonas y en triple terapia junto a metformina y sulfonilureas. Aunque todavía no ha sido explícitamente aprobado, también sería razonable usar estos fármacos en monoterapia, en el caso de intolerancia o contraindicación al tratamiento con metformina. Sus mayores ventajas son la administración oral y la ausencia de efectos gastrointestinales. En cambio, a diferencia de los análogos del GLP-1, su utilización no se acompaña de una reducción significativa del peso corporal.

En diciembre de 2007, tras un análisis de los datos de varios estudios, Novartis propuso a la EMEA la comercialización de vildagliptina 50 mg, que puede utilizarse 1-2 veces al día, frente a la dosis de 100 mg, que se relacionó con casos aislados de elevación de transaminasas. No obstante, se recomienda realizar controles de función hepática antes de iniciar el tratamiento con vildagliptina y, posteriormente, a intervalos regulares de 3 meses durante el primer año.

A continuación se revisarán los datos disponibles sobre eficacia y seguridad de ambos fármacos en monoterapia y en terapia combinada.

Sitagliptina y vildagliptina en monoterapia

En el caso de sitagliptina, diversos estudios han demostrado que la dosis más conveniente en la clínica es la de 100 mg al día, en dosis única^{35,36}. En un estudio de 24 semanas realizado en pacientes con DM2 sin tratamiento farmacológico previo (HbA_{1c} basal 8%), la administración de 100 o 200 mg de sitagliptina frente a placebo resultó en una reducción de la HbA_{1c} (0,74 y 0,94%, respectivamente), en una disminución de la glucemia basal (17 y 21 mg/dL, respectivamente) y de la glucemia posprandial a las 2 horas después de una comida de prueba (47 y 54 mg/dL, respectivamente)³⁷. El descenso de la HbA_{1c} fue superior en los pacientes con mayor HbA_{1c} inicial, siendo la disminución de hasta el 1,5% en aquellos con una HbA_{1c} basal $\geq 9\%$. La proporción de pacientes que alcanzaron una HbA_{1c} $< 7\%$ al final del estudio fue del 41% con sitagliptina 100 mg y del 45% con sitagliptina 200 mg, frente al 17% obtenido con placebo ($p < 0,001$). Además, la administración de sitagliptina mejoró de forma significativa el cociente proinsulina/insulina y el índice HOMA- β , como expresión del incremento de la secreción de insulina inducida por el fármaco. Debe

destacarse que la incidencia de hipoglucemias fue similar a la del grupo placebo. Tampoco se detectaron cambios relevantes en el peso ($-0,2$ y $-0,1$ kg, con 100 o 200 mg de sitagliptina, respectivamente), aunque la reducción de peso fue significativamente mayor con placebo ($-1,1$ kg, $p < 0,01$). La incidencia de efectos adversos gastrointestinales (náuseas, diarrea, dolor abdominal), aunque baja, fue algo superior con sitagliptina (16,4%) que con placebo (11,5%). Otros efectos adversos descritos, como nasofaringitis, mialgias o artralgias, presentaron una incidencia muy baja aunque ligeramente superior a placebo, sin que motivaran la supresión del fármaco por este motivo.

Los estudios publicados con vildagliptina ofrecen resultados muy similares a los obtenidos con sitagliptina y confirman la impresión de que la eficacia del fármaco no depende sólo de la dosis evaluada, sino también de la HbA_{1c} inicial^{38,39}. En un estudio de 24 semanas realizado en pacientes con DM2 sin tratamiento farmacológico previo (HbA_{1c} basal, 8,4%), el tratamiento con vildagliptina (50 mg al día, 50 mg 2 veces al día o 100 mg al día) frente a placebo disminuyó la HbA_{1c} un 0,5-0,9%, siendo la eficacia comparable con vildagliptina 100 mg en dosis única o dividida en dos dosis⁴⁰.

Otros estudios han evaluado la eficacia de la monoterapia con vildagliptina frente a un comparador activo. En un grupo de pacientes con DM2, sin tratamiento previo y con una HbA_{1c} basal de 8,7%, el tratamiento con vildagliptina (50 mg 2 veces al día) durante 24 semanas tuvo una eficacia comparable a la de rosiglitazona (8 mg al día) (HbA_{1c}: $-1,1$ frente al $-1,3\%$, no significativa), aunque sólo los pacientes tratados con rosiglitazona habían aumentado de peso al final del estudio ($+1,6$ kg)⁴¹. La incidencia de edema fue dos veces superior con rosiglitazona (4,1 frente a 2,1% con vildagliptina). En otro estudio con un diseño similar (HbA_{1c} basal del 8,7%), vildagliptina (50 mg 2 veces al día) fue, sin embargo, menos eficaz que metformina (1.000 mg 2 veces al día): HbA_{1c} $-1,0$ frente al $-1,4\%$ ($p < 0,001$)⁴². No se detectaron cambios significativos en el peso con vildagliptina respecto al inicio del estudio ($+0,3$ kg, $p = 0,17$), aunque el peso disminuyó en los pacientes tratados con metformina ($-1,9$ kg, $p < 0,001$). La incidencia de efectos adversos gastrointestinales fue 3-4 veces superior en los pacientes que recibieron metformina (diarrea, náuseas, dolor abdominal). No hubo diferencias entre ambos grupos en la baja incidencia de hipoglucemias ($< 1\%$).

Sitagliptina y vildagliptina en terapia combinada

Este apartado reviste especial interés, dado que en él se aborda la indicación principal aprobada por las autoridades sanitarias en nuestro país para este nuevo grupo farmacológico (sitagliptina).

Combinación con metformina o glitazonas

La adición de 100 mg de sitagliptina al tratamiento previo con metformina (>1.500 mg/día), frente a placebo, a un grupo de pacientes con DM2 y mal control glucémico (HbA_{1c} basal de 8%), durante 6 meses resultó en una disminución añadida de la HbA_{1c} de 0,65%, con una reducción significativa de la glucemia basal y de la glucemia posprandial (figura 3)⁴³. Esta combinación incrementó, frente a placebo, en 2,6 veces la proporción de pacientes con una HbA_{1c} <7% al final del estudio (el 47 frente al 18%). Además, la combinación con sitagliptina mejoró diversos índices de la secreción de insulina, así como la sensibilidad a la insulina. El riesgo de hipoglucemia, los efectos gastrointestinales o los cambios en el peso con la adición de sitagliptina no fueron significativamente diferentes respecto a placebo. En otro estudio con un diseño y una duración similares (HbA_{1c} basal de 8%), se comparó la adición de 100 mg de sitagliptina, frente a placebo, al tratamiento previo con pioglitazona (≥30 mg al día)⁴⁴. En comparación con placebo, la combinación de sitagliptina y pioglitazona se asoció con una reducción de la HbA_{1c} del 0,7% y un incremento en la proporción de pacientes con una HbA_{1c} <7% (45 frente al 23% con placebo) (figura 3). Al igual que en estudio anterior, la adición de sitagliptina se asoció con una reducción de los niveles de proinsulina y del cociente proinsulina/insulina, lo que revela una mejora con sitagliptina del procesamiento y de la secreción de insulina por la célula beta.

La combinación de sitagliptina y metformina ha sido evaluada también, utilizando diversas dosificaciones, frente a la monoterapia con sitagliptina o metformina en pacientes con DM2 sin tratamiento farmacológico previo (HbA_{1c} basal de 8,8%)⁴⁵. El tratamiento combinado con dosis máximas de sitagliptina (50 mg 2 veces al día) y metformina (1.000 mg 2 veces al día) fue la estrategia más eficaz, con una reducción de la HbA_{1c} al final del estudio del 2,1% y una proporción de pacientes con una HbA_{1c} <7% al final del estudio del 66%. Finalmente, la combinación de sitagliptina (50 mg 2 veces al día) con metformina en dosis submáximas (500 mg 2 veces al día) fue más eficaz que la utilización de dosis máximas

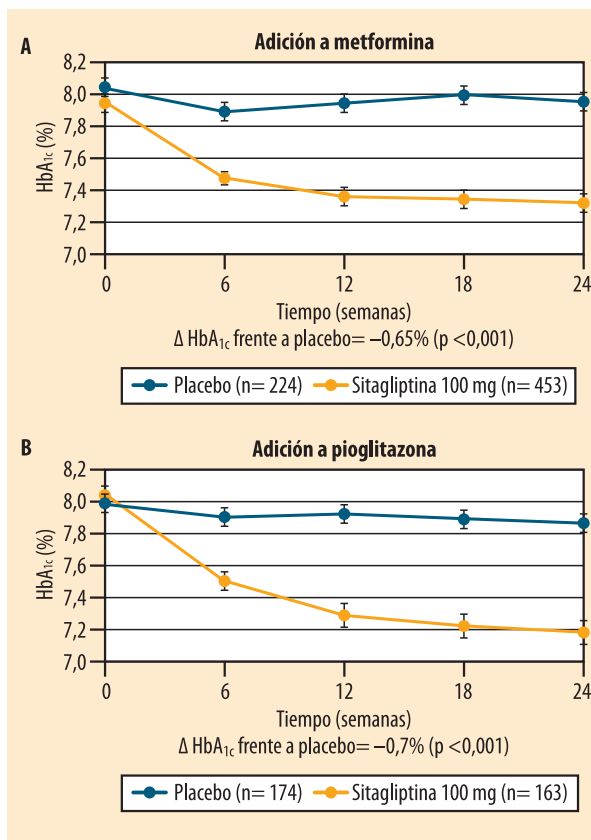


Figura 3. Eficacia de la adición de sitagliptina al tratamiento previo con metformina o pioglitazona. La adición de sitagliptina (100 mg al día, una sola dosis) al tratamiento previo con metformina (A)⁴³ o pioglitazona (B)⁴⁴ reduce la HbA_{1c} de forma significativa frente a placebo

de metformina (1.000 mg 2 veces al día), con una HbA_{1c} del 1,6 frente al 1,3%, respectivamente. Estos resultados sugieren que la combinación de sitagliptina y metformina, dos fármacos con acciones complementarias, es más eficaz que el empleo de dosis máximas de metformina o sitagliptina.

En otro estudio con comparador activo, se evaluó en un amplio grupo de pacientes con DM2 y mal control glucémico (HbA_{1c} basal de 7,5%) la adición de 100 mg de sitagliptina al tratamiento previo con metformina frente a la adición de glipizida (hasta 20 mg al día), durante un periodo de 52 semanas⁴⁶. Ambos fármacos, sitagliptina y glipizida, en combinación con metformina, redujeron la HbA_{1c} de forma similar (~0,67%), aunque los pacientes que recibieron glipizida aumentaron de peso (+1,1 frente a -1,5 kg con sitagliptina) y tuvieron 6 veces más hipoglucemias (32 frente a 4,9% con sitagliptina) (figura 4).

Los estudios con vildagliptina en combinación con metformina o pioglitazona ofrecen resultados similares a los ya expuestos para sitagliptina. La combinación de vildagliptina (50 mg al día) con el tratamiento previo con metformina, frente a placebo, en pacientes con DM2 y mal control glucémico inicial (HbA_{1c} basal del 7,8%), fue evaluada en un estudio de 12 semanas de duración, seguidas de un periodo de 40 semanas adicionales en un subgrupo de pacientes (n= 71)⁴⁷. La adición de vildagliptina al tratamiento con metformina resultó en una reducción de la HbA_{1c} a las 12 semanas del 0,7% frente a placebo, siendo esta diferencia al final del periodo de estudio del 1,1%. En otro estudio de combinación (HbA_{1c} basal del 8,4%), la adición de vildagliptina (50 mg al día o 50 mg 2 veces al día) al tratamiento previo con metformina (≥ 1.500 mg al día) se acompañó de una reducción de la HbA_{1c} del 0,7% con la dosis menor de vildagliptina y del 1,1% con la dosis mayor⁴⁸.

En pacientes con DM2 y mal control glucémico en tratamiento previo con pioglitazona (45 mg al día), la adición de 50 o 100 mg de vildagliptina al día frente a placebo, durante 24 semanas, se acompañó de una reducción de la HbA_{1c} del 0,8 y el 1%, respectivamente⁴⁹. Esta combinación disminuyó la glucemia basal (con vildagliptina 50 o 100 mg al día, 14 o 20 mg/dL), aunque no de forma significativa frente a placebo, y la glucemia posprandial (con vildagliptina 50 o 100 mg al día, 34 o 47 mg/dL) frente a placebo (p= 0,008)). En otro estudio reciente, de 24 semanas de duración, se comparó la combinación en dosis fijas de vildagliptina/pioglitazona (100/30 o 50/15 mg, una vez al día) respecto a la monoterapia con vildagliptina (100 mg al día) o con pioglitazona (30 mg al día) como primera línea de tratamiento en pacientes con DM2 (HbA_{1c} inicial del 8,7%) que no habían recibido tratamiento farmacológico previo⁵⁰. Frente a la monoterapia con vildagliptina o pioglitazona, el tratamiento combinado en dosis fijas fue más eficaz (pioglitazona frente a combinación 50/15 mg, frente a combinación 100/30 mg, frente a vildagliptina: -1,4% frente al -1,7%, frente al -1,9%, frente al -1,1%, respectivamente), sin un incremento significativo de los efectos adversos con la combinación.

En otro estudio con comparador activo, se evaluó en un grupo de pacientes con DM2 con mal control glucémico (HbA_{1c} basal del 8,4%), durante un periodo de 24 semanas, la adición de vildagliptina (50 mg 2 veces al día) al tratamiento previo con metformina (≥ 1.500 mg al día)

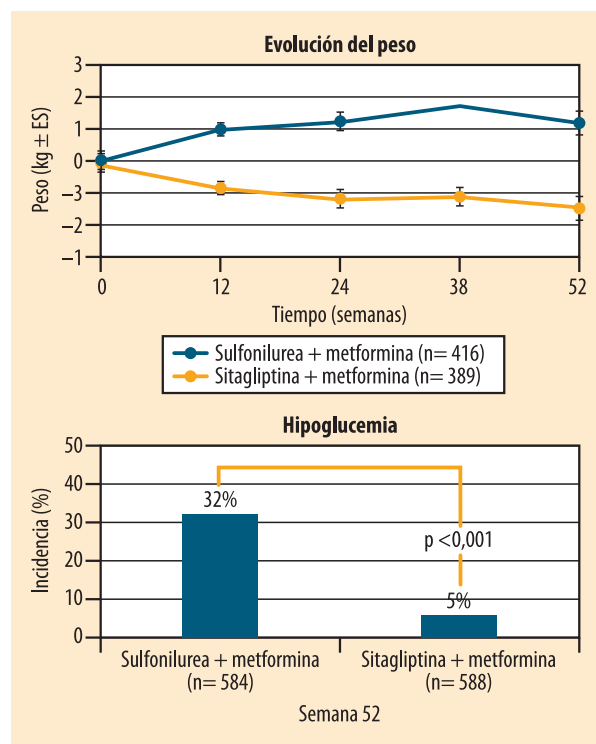


Figura 4. Menor ganancia ponderal y menos riesgo de hipoglucemia con la adición de sitagliptina, frente a glipizida, al tratamiento previo con metformina. La adición de sitagliptina a metformina induce menor ganancia ponderal que la asociación sulfonilureas con metformina (-1,5 frente a 1,1 kg, respectivamente) y menos riesgo de hipoglucemia (4,9 frente a 32%, respectivamente). Modificada de Nauck et al.⁴⁶ ES: error estándar

frente a la adición de pioglitazona (30 mg al día)⁵¹. Ambos fármacos, vildagliptina y pioglitazona, en combinación con metformina, redujeron la HbA_{1c} de forma similar (~0,9% con vildagliptina y ~1,0% con pioglitazona). La combinación con pioglitazona se asoció a una mayor reducción de la glucemia basal (38 frente a 25 mg/dL con vildagliptina), pero a un mayor aumento de peso (+1,9 kg frente a +0,3 kg con vildagliptina, p < 0,001).

Combinación con sulfonilureas y triple terapia (sitagliptina, metformina y sulfonilureas)

La eficacia de sitagliptina en combinación con sulfonilureas ha sido investigada recientemente. En este estudio se evaluó la adición de sitagliptina 100 mg al tratamiento previo con glimepirida (≥ 4 mg al día) o a la combinación de glimepirida y metformina (≥ 1.500 mg al día), en pacientes con DM2 y mal control glucémico inicial (HbA_{1c} basal de 8,3%), durante un periodo de 24 semanas⁵². En comparación con placebo, la adición de sitagliptina disminuyó la HbA_{1c} en 0,74%, con un descenso

de la glucemia basal de 20 mg/dL y de la glucemia posprandial de 36 mg/dL (2 h después de una comida de prueba), y con un incremento del índice HOMA- β del 12%. En los pacientes en tratamiento previo con glimepirida y metformina, la adición de sitagliptina redujo la HbA_{1c} en un 0,89% frente a placebo. La frecuencia de hipoglucemias fue mayor con sitagliptina (ambos grupos) (el 12 frente al 2% con placebo). El incremento de peso con sitagliptina (ambos grupos) fue también superior que con placebo, aunque marginalmente (+0,8 frente a -0,4 kg con placebo, $p < 0,001$). Los datos de este estudio han contribuido a conseguir la aprobación de la Agencia Europea para Evaluación de Medicamentos (EMA) para la nueva indicación de sitagliptina en combinación con sulfonilureas y en triple terapia con metformina y sulfonilureas.

En otro estudio con vildagliptina, aún más reciente, los resultados han sido similares. La adición de vildagliptina (50 mg al día o 50 mg 2 veces al día) en pacientes con DM2 en tratamiento con glimepirida (4 mg al día) y mal control glucémico (HbA_{1c} basal de 7,5-11%), frente a placebo, durante un periodo de 24 semanas, redujo la HbA_{1c} (~0,6-0,7%) de forma similar con ambas dosis ($p < 0,001$ frente a placebo, para ambas dosis)⁵³. La eficacia de esta combinación fue mayor en pacientes con una edad ≥ 65 años (HbA_{1c} ~0,8%) y en pacientes con una HbA_{1c} basal $> 9\%$ (HbA_{1c} ~1,0%). Aunque la ganancia de peso fue similar en los tres grupos, la frecuencia de hipoglucemias fue mayor con vildagliptina 100 mg al día (3,6%) que con vildagliptina 50 mg al día (1,2%) o con placebo (0,6%). Otros efectos adversos tuvieron una incidencia similar en todos los grupos.

Combinación con insulina

En pacientes con DM2 en tratamiento con insulina y mal control glucémico (HbA_{1c} basal del 8,4%), la adición de vildagliptina (50 mg 2 veces al día), frente a placebo, durante 24 semanas, resultó en una disminución significativa, aunque de pequeña magnitud, de la HbA_{1c} (el 0,5 frente al 0,2% con placebo, $p = 0,01$) y en una disminución de las hipoglucemias totales (113 frente a 185 episodios con placebo, $p < 0,001$) y graves (0 frente a 6 episodios con placebo, $p < 0,05$)⁵⁴.

Conclusiones

La importancia del efecto incretina, responsable de la potenciación de la secreción de insulina tras la ingesta,

ha estimulado el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de DM2, que deben contribuir a mejorar el control glucémico y la calidad de vida de los pacientes con diabetes. Estos fármacos inducen un aumento del efecto del GLP-1, el cual, mediante diversas acciones sobre las células beta y alfa (efecto dual), aumenta la secreción pancreática de insulina, deficiente en la diabetes tipo 2, e inhibe la secreción excesiva de glucagón, de forma dependiente de la glucosa.

En los últimos años, se han desarrollado dos estrategias innovadoras diferentes: 1) los análogos del GLP-1 (exenatida, liraglutida), con acciones idénticas a esta hormona, pero resistentes a la degradación de la DPP-4, y 2) inhibidores de la DPP-4 o fármacos potenciadores del efecto incretina (sitagliptina, vildagliptina), que inhibiendo la enzima DPP-4 incrementan los niveles de GLP-1, disminuidos en los pacientes con DM2. Ambos grupos farmacológicos reducen la HbA_{1c} de forma eficaz (alrededor de 0,7-1%), de manera similar a otros fármacos orales, siendo la magnitud de la reducción dependiente de la HbA_{1c} inicial y, probablemente, de la edad del paciente. Ambos disminuyen tanto la glucemia basal como la glucemia posprandial, mejorando diversos índices de la secreción de insulina. Los análogos del GLP-1 deben administrarse por vía parenteral (subcutánea), inducen pérdida de peso y tienen mayores efectos secundarios. Los potenciadores del efecto incretina se administran por vía oral, prácticamente carecen de efectos gastrointestinales y son neutros respecto al peso.

Hasta el momento, tan sólo la sitagliptina se encuentra disponible en España. La sitagliptina está indicada en combinación con metformina, glitazonas o sulfonilureas, y también en terapia triple, combinada con metformina y sulfonilureas. Aunque todavía no está recogido en la ficha técnica, también sería razonable usar la sitagliptina en monoterapia, aunque sólo en el caso de intolerancia o contraindicación al tratamiento con metformina. En los próximos meses se espera la comercialización también de vildagliptina y exenatida, y algo más tarde, de liraglutida. Sin duda, esta nueva clase terapéutica de los inhibidores de la DPP-4, en especial, tendrá un impacto notable en la prescripción de otros fármacos orales, sobre todo las sulfonilureas y glinidas, de menor coste pero con mayor riesgo de hipoglucemias, y cambiará con el tiempo las preferencias de los facultativos en la elección de un compuesto frente a otro para la terapia combinada con metformina. ■

Declaración de potenciales conflictos de intereses

El Dr. Ampudia-Blasco ha recibido honorarios de charlas y/o consultoría de Abbott, Bristol-Myers Squibb, GSK, LifeScan, Lilly, Madaus, MannKind Corporation, Medtronic, Menarini, Merck Farma y Química SA, MSD, Novartis, NovoNordisk, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Schering-Plough y Solvay. El Dr. Ampudia-Blasco ha participado en ensayos clínicos financiados total o parcialmente por Astra-Zeneca, Bayer, GSK, Life-Scan, Lilly, MSD, NovoNordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis y Servier.

Consideraciones prácticas

- Las incretinas aumentan la secreción de insulina estimulada por la ingesta, inhiben la secreción de glucagón y tienen efectos tróficos sobre la célula beta. Entre los fármacos con acción incretina se distinguen los análogos del GLP-1 (exenatida y liraglutida) y los inhibidores de la DPP-4 (sitagliptina y vildagliptina).
- Estos fármacos consiguen reducciones sustanciales de la HbA_{1c}, y disminuyen tanto la glucemia en ayunas como la glucemia posprandial, además de mejorar varios índices de la secreción de insulina. Además, los análogos del GLP-1 disminuyen el apetito y consiguen importantes reducciones en el peso corporal.
- En España, hasta el momento sólo está comercializada la sitagliptina. Puede ser utilizada en combinación con metformina, glitazonas o sulfonilureas, y también en terapia triple, combinada con metformina y sulfonilureas.

Bibliografía

1. 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.
2. Carter AM, Grant PJ. Vascular homeostasis, adhesion molecules, and macrovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1997;14:423-32.
3. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995;28:103-17.
4. 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.
5. 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.
6. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2007. *Diabetes Care.* 2007;30:S4-41.
7. Koro CE, Bowlin SJ, Bourgeois N, Fedder DO. Glycemic control from 1988 to 2000 among US adults diagnosed with type 2 diabetes: a preliminary report. *Diabetes Care.* 2004;27:17-20.
8. McIntyre N, Holdsworth CD, Turner DS. New interpretation of oral glucose tolerance. *Lancet.* 1964;ii:20-1.
9. Perley M, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest.* 1967;46:1954-62.
10. Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia.* 1986;29:46-52.
11. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK, et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3717-23.
12. 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.
13. Holst JJ, Deacon CF. Role of GLP-1 analogues and DPP-IV inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Av Diabetol.* 2006;22:115-25.
14. Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Wilms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia.* 1993;36:741-4.
15. Fehmann HC, Habener JF. Insulinotropic hormone glucagon-like peptide-(7-37) stimulation of proinsulin gene expression and proinsulin biosynthesis in insulinoma beta TC-1 cells. *Endocrinology.* 1992;130:159-66.
16. Zhou J, Wang X, Pineyro MA, Egan JM. Glucagon-like peptide 1 and exendin-4 convert pancreatic AR42J cells into glucagon- and insulin-producing cells. *Diabetes.* 1999;48:2358-66.
17. Buteau J, El-Asaad W, Rhodes CJ, Rosenberg L, Joly E, Prentki M. Glucagon-like peptide-1 prevents beta cell glucolipototoxicity. *Diabetologia.* 2004;47:806-15.
18. 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.
19. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet.* 2002;359:824-30.
20. Edwards CM, Stanley SA, Davis R, Brynes AE, Frost GS, Seal LJ, et al. Exendin-4 reduces fasting and postprandial glucose and decreases energy intake in healthy volunteers. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;281:E155-61.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Ratner RE, Maggs D, Nielsen LL, Stonehouse AH, Poon T, Zhang B, et al. Long-term effects of exenatide therapy over 82 weeks on glycaemic control and weight in over-weight metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8:419-28.
25. 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;30:1487-93.

26. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005;143:559-69.
27. 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 sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia.* 2007;50:259-67.
28. Davis SN, Johns D, Maggs D, Xu H, Northrup JH, Brodows R. Exploring the substitution of exenatide for insulin in patients with type 2 diabetes treated with insulin in combination with oral antidiabetes agents. *Diabetes Care.* 2007;30:2767-72.
29. Visboll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, Krarup T, Schmitz O, Courrèges JP, et al. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:1608-10.
30. Mari A, Sallas WM, He YL, Watson C, Ligueros-Seylan M, Dunning BE, et al. Vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, improves model-assessed beta-cell function in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4888-984.
31. Marguet D, Baggio L, Kobayashi T, Bernard AM, Pierres M, Nielsen PF, et al. Enhanced insulin secretion and improved glucose tolerance in mice lacking CD26. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97:6874-9.
32. Mu J, Woods J, Zhou YP, Roy RS, Li Z, Zycband E, et al. Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic β -cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2006;55:1695-704.
33. Åhrén B, Simonsson E, Larsson H, Landin-Olsson M, Torgeirsson H, Jansson PA, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4-week study period in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25:869-75.
34. Herman GA, Bergman A, Stevens C, Kotey P, Yi B, Zhao P, et al. Effect of single oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on incretin and plasma glucose levels after an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4612-9.
35. Scott R, Wu L, Sanchez M, Stein P. Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract.* 2007;61:171-80.
36. Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khatami H. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2006;49:2564-71.
37. Aschner P, Kipnes MS, Luceford JK, Sánchez M, Mickel C, Williams-Herman DE. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:2632-7.
38. Ristic S, Byiers S, Foley J, Holmes D. Improved glycaemic control with dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes: vildagliptin (LAF237) dose response. *Diabetes Obes Metab.* 2005;7:692-8.
39. Pratley RE, Jauffret-Kamel S, Galbreath E, Holmes D. Twelve-week monotherapy with the DPP-4 inhibitor vildagliptin improves glycemic control in subjects with type 2 diabetes. *Horm Metab Res.* 2006;38:423-38.
40. Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D, Dejager S. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;76:132-8.
41. Rosenstock J, Baron MA, Dejager S, Mills D, Schweizer A. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Care.* 2007;30:217-23.
42. Schweizer A, Couturier A, Foley JE, Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA(1c) over 1 year in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2007;24:955-61.
43. 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.
44. Rosenstock J, Brazg RG, Andryuk PJ, Lu K, Stein P. 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.
45. Goldstein BJ, Feinglos MN, Luceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE, for the Sitagliptin O36 Study Group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:1979-87.
46. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP, Sitagliptin Study O24 Group. 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.
47. Åhrén 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.
48. Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte 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.
49. Garber AJ, Schweizer A, Baron AD, Rochotte 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.
50. Rosenstock J, Baron MA, Camisasca RP, Cressier F, Couturier A, Dejager S. Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with component monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:175-85.
51. Bolli G, Dotta F, Rochotte E, Cohen SE. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10:82-90.
52. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P, et al. 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.
53. Garber AJ, Foley JE, Banerji MA, Ebelin P, Gudbjörnsdóttir S, Camisasca RP, et al. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab.* 2008; Feb 18 [Epub ahead of print].
54. Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, Baron MA, Chang I, Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2007;50:1148-55.