



Análogos de incretina e inhibidores de la DPP-4: ¿qué papel desempeñan en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares?

Incretin analogs and inhibitors of DPP-4: which is their role in the primary prevention of cardiovascular diseases?

Patricio López-Jaramillo, MD., PhD., FACP.^(1,2); Carlos Velandia, MD.⁽¹⁾; Gabriela Castillo, MD.⁽³⁾; Tatiana Sánchez, MD.⁽¹⁾; Julie Álvarez, MD.⁽¹⁾

Floridablanca-Santander, Colombia. Quito, Ecuador.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad altamente prevalente, la cual ha mostrado un incremento acelerado en las últimas décadas, pues se ha duplicado el número de personas con esta enfermedad. Diversos estudios epidemiológicos revelan que el 70% de las muertes por diabetes son causadas por eventos cardiovasculares (enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular). Recientemente se ha observado una expansión en el descubrimiento de medicamentos para el manejo de la DM2, los mismos que, para su introducción en el mercado, deben mostrar beneficios adicionales para el sistema cardiovascular. Este artículo tiene como propósito determinar el papel de los nuevos medicamentos hipoglicemiantes que actúan en el sistema de las incretinas y sus efectos en la prevención primaria de eventos cardiovasculares.

PALABRAS CLAVE: diabetes, enfermedades cardiovasculares, farmacología, inhibidores.

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a highly prevalent disease, which has shown a rapid increase in recent decades, doubling the number of people with this disease. Several epidemiological studies show that 70% of diabetes deaths are caused by cardiovascular events (coronary heart disease and stroke). Recently there has been an expansion in the discovery of drugs for the management of type 2 diabetes. These drugs must demonstrate additional cardiovascular system benefits before its introduction in the market. This paper aims to determine the role of new antidiabetic drugs that act on the incretin system and its effects on the primary prevention of cardiovascular events.

KEYWORDS: diabetes, cardiovascular disease, pharmacology, inhibitors.

Rev Colomb Cardiol 2013; 20(5): 287-299.

(1) Dirección de Investigaciones, Desarrollo e Innovación Tecnológica y Clínica de Síndrome Metabólico, Prediabetes y Diabetes. Fundación Oftalmológica de Santander - Clínica Carlos Ardila Lulle (FOSCAL). Floridablanca - Santander, Colombia.

(2) Dirección de Investigaciones, Facultad de Medicina, Universidad de Santander (UDES). Floridablanca - Santander, Colombia.

(3) Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE). Quito, Ecuador.

Correspondencia: Dr. Patricio López-Jaramillo, Calle 155 A No. 23-09, El Bosque, Floridablanca, Santander, Colombia. Teléfonos: (57-7) 6386000 Ext. 4165-4166. Fax: (57-7) 6388108. Correo electrónico: jplopezj@gmail.com / investigaciones@foscal.com.co

Recibido: 19/11/2012. Aceptado: 23/07/2013.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una patología cada vez más frecuente, con una prevalencia mundial que continúa incrementándose de manera alarmante. Las complicaciones microvasculares de la DM2, como retinopatía, neuropatía y nefropatía, son de alto costo y de gran impacto en la calidad de vida del paciente. Sin embargo, son las enfermedades cardiovasculares: infarto agudo del miocardio y accidente cerebrovascular, las causas más comunes de morbilidad y mortalidad en los pacientes diabéticos (1). La DM2 es, por sí misma, un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares; de hecho, el riesgo de que una persona con DM2 desarrolle enfermedades cardiovasculares es 2 a 4 veces mayor al que se ha visto en la población general de edad y sexo similares. Las complicaciones macrovasculares por aterosclerosis son responsables del 70% al 80% de todas las causas de muerte en los pacientes con diabetes, constituyendo más del 75% de todas las hospitalizaciones ocasionadas por las complicaciones de la DM2 (2). En la actualidad existen diversas intervenciones farmacológicas para el control de los niveles de glucosa en los pacientes con DM2, algunos recientemente introducidos en el mercado de medicamentos. Estos nuevos fármacos, además de la eficacia en la disminución de los niveles de glucosa, que son más o menos comparables, deben también demostrar que son benéficos en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares que acompañan la DM2 o que al menos son neutros, ya que algunos de los fármacos antidiabéticos (rozigitazona, sulfonilureas) han mostrado efectos desfavorables sobre la morbimortalidad ocasionada por alteraciones del sistema cardiovascular y también sobre la mortalidad total (3, 4). Por tanto, los nuevos tratamientos disponibles para el manejo de la DM2 deben ser evaluados no sólo por su efecto hipoglicémico, sino, además, por sus efectos generales sobre el perfil de riesgo cardiovascular y mortalidad total en los pacientes con DM2 (5). En este artículo se revisan las características de los fármacos que actúan sobre el sistema de las incretinas y el impacto potencial que pudieran brindar sobre el sistema cardiovascular.

Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2

La prevalencia de la DM2 ha presentado un crecimiento acelerado en todo el mundo durante las últimas décadas, especialmente en los países en vía de desarrollo. En el año 2010, alrededor de 256 millones de personas en el mundo padecían esta enfermedad (1),

con un estimado aproximado de 439 millones de personas afectadas para el año 2030, lo cual representaría el 7,7% del total de la población adulta mundial (6).

Por otro lado, la DM2, tradicionalmente considerada un trastorno metabólico exclusivo de los adultos, se ha vuelto cada vez más común en los jóvenes, en los adolescentes y en los niños. Por ejemplo, la prevalencia cruda de DM2 entre los niños y jóvenes norteamericanos entre los 10-19 años en el año 2001 fue estimada en 42 casos por cada 100.000 jóvenes (7, 8).

En comparación con los países desarrollados, la proporción de jóvenes de mediana edad con DM2 es mayor en los países en desarrollo (6). Hoy se observa un comportamiento inusual de la enfermedad, que podría describirse como una epidemia que afecta especialmente a los países en vía de desarrollo (9). Este comportamiento se explica por el desarrollo económico desordenado que ha traído como consecuencia la urbanización acelerada, la transición de la nutrición y el sedentarismo en un período relativamente corto. La urbanización rápidamente creciente y desordenada, determina que los individuos compartan múltiples carencias sanitarias, con un acceso relativamente fácil a estilos de vida y comportamientos impuestos por la "vida moderna": tabaquismo, sedentarismo, alcoholismo, estrés psicosocial, dieta rica en harinas, grasas saturadas y bebidas azucaradas (10). A este fenómeno emergente se le ha denominado previamente "patología socio – económica" en la cual se propone que el síndrome metabólico (SM), la DM2 y las enfermedades cardiovasculares no son más que una respuesta biológica normal de los individuos a un desarrollo anormal de la sociedad (11).

Factores de riesgo comunes para diabetes mellitus 2 y enfermedades cardiovasculares

Factores de riesgo convencionales que incluyen dislipidemia, obesidad, falta de actividad física e historia familiar contribuyen de manera similar al desarrollo de enfermedades cardiovasculares en diabéticos y no diabéticos, pero también predisponen al desarrollo de DM2. Las tasas de asociación de dichos factores en los sujetos diabéticos son realmente altas, aunque no del todo suficientes para explicar el riesgo exagerado de enfermedades cardiovasculares en la población diabética (12). Diversos estudios prospectivos han demostrado que la hiperglicemia por sí sola está claramente involucrada en la predicción de eventos cardiovasculares (13). El riesgo de muerte de origen cardiovascular y de presentación

de eventos cardiovasculares se incrementa de manera significativa en los sujetos cuya HbA1c se encuentra en niveles superiores al 7%, a diferencia de los sujetos diabéticos con niveles bajos de HbA1c (14). De hecho, la diabetes también considera un "equivalente de riesgo coronario" ya que se ha observado que el riesgo de mortalidad cardiovascular por DM2 es igual al de los pacientes que tienen el antecedente de haber presentado infarto agudo del miocardio (aproximadamente el 20%) y este riesgo se triplica en aquellos diabéticos que han tenido previamente un infarto agudo del miocardio (15). Por otro lado, la isquemia silente y la enfermedad coronaria asintomática son más frecuentes en personas con DM2. En un meta-análisis colaborativo reciente, que incluyó 102 estudios prospectivos, se demostró que existe un incremento del riesgo de enfermedad coronaria pero no de accidente cerebrovascular isquémico, en sujetos no diabéticos cuyos niveles de glucosa se encuentran en cifras de 100 mg/dL. Selvin y colaboradores (17) en un elegante estudio, demostraron que en adultos no diabéticos el riesgo de desarrollar DM2 y enfermedades cardiovasculares se incrementa a partir de cifras de HbA1c iguales o superiores a 6%.

Otras complicaciones cardiovasculares relacionadas con la diabetes

Después del diagnóstico de DM2, la mayoría de pacientes mal controlados desarrolla complicaciones cardiovasculares. La disfunción microvascular puede conducir a morbilidad significativa y mortalidad prematura, y los eventos macrovasculares son la causa principal de muerte en los pacientes diabéticos con falla cardíaca. Las causas de la insuficiencia cardíaca han cambiado en las últimas dos décadas; a finales de 1970, la enfermedad valvular reumática era la principal causa de esta enfermedad, hoy en día lo es la enfermedad isquémica. En la actualidad se conoce bien la enfermedad y se cuenta con técnicas que permiten evaluar la disfunción cardíaca; sin embargo, en la mayoría de casos sólo se diagnostica la disfunción sistólica y muchas veces se pasa por alto la disfunción diastólica (18). Este último diagnóstico es importante dado que la disfunción sistólica y diastólica generalmente coexisten (19). Algunos estudios indican que la disfunción sistólica aislada puede ser responsable hasta del 50% de las admisiones, usualmente denominadas "falla cardíaca", que cursa con fracción de eyección normal y con mayor impacto en la evolución del paciente (20). En los pacientes con intolerancia a la glucosa el grado de disfunción diastólica es más grave.

La falla cardíaca con fracción de eyección normal es más común en pacientes con historia de diabetes, al parecer debido a la existencia de varios factores de riesgo o de comorbilidades, entre las que se incluyen aterosclerosis, hipertensión, obesidad, hiperglicemia prolongada, enfermedad microvascular y glicosilación de proteínas miocárdicas (21). Cuanto más larga es la duración de la diabetes mal controlada, mayor es la dificultad de tratar y controlar la hiperglicemia y la disfunción cardíaca y mayor la probabilidad de que el paciente con diabetes desarrolle falla cardíaca. Además, el riesgo de muerte se incrementa en los pacientes diabéticos que desarrollan falla cardíaca (22).

Miocardopatía diabética

Se define como una disfunción ventricular que ocurre en las personas diabéticas y cuya causa no ha podido ser identificada; pasa inadvertida la mayoría de veces por lo que es poco diagnosticada (23). Aunque se desconoce su causa, se ha observado que los pacientes con enfermedad isquémica y diabetes tienen un riesgo incrementado de desarrollar falla cardíaca o miocardopatía diabética (24), asociados a micro-angiopatía, fibrosis miocárdica y metabolismo miocárdico anormal. Adicionalmente, la miocardopatía está más fuertemente relacionada con complicaciones microvasculares que con complicaciones macrovasculares de la DM2 (25).

Accidente cerebrovascular

La muerte por accidente cerebrovascular en pacientes diabéticos es tres veces más común que en aquellos sin esta enfermedad. Cerca del 13% de los diabéticos mayores de 65 años han presentado algún tipo de accidente cerebrovascular (26). Recientemente, el estudio INTERSTROKE (27) demostró que la obesidad abdominal, la cual se asocia con resistencia a la insulina y DM2, es el factor con mayor riesgo poblacional atribuible para accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico.

Aspectos epidemiológicos relevantes del inicio temprano en el tratamiento de la DM2

El riesgo de enfermedades cardiovasculares comienza a incrementarse incluso antes de la aparición de la diabetes. Varios estudios (28-31) han confirmado el incremento del riesgo de enfermedades cardiovasculares en los pacientes con glucosa alterada en ayunas (IFG) y test de tolerancia a la glucosa alterado (IGTT); además, la resistencia a la insulina en ausencia de evidencia

de diabetes también se ha relacionado con disfunción endotelial, un marcador indirecto de aterosclerosis. Por lo tanto, es posible que el proceso aterosclerótico se presente antes en el espectro de resistencia a la insulina.

La resistencia a la insulina asociada a la hiperglicemia postprandial puede desempeñar un papel en el desarrollo y la progresión de las enfermedades cardiovasculares en pacientes con diagnóstico reciente de diabetes. En efecto, en el estudio "Funagata", el análisis de supervivencia concluyó que las tasas de IGTT, fue un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (32).

Entretanto, el estudio DECODE (33) demostró que la hiperglicemia a las dos horas post-carga se asoció con mayor riesgo de mortalidad por enfermedades cardiovasculares, independiente del valor de la glicemia en ayunas. Este estudio también demostró que las anomalías de la glucosa en plasma a las dos horas post-carga, fueron mejores predictores de mortalidad por enfermedad cardiovascular y no cardiovascular que la glicemia en ayuno aislada. Además, el *Diabetes Intervention Study* (DIS) (34), identificó la hiperglicemia postprandial como un factor de riesgo independiente de infarto agudo del miocardio y de todas las causas de mortalidad. Por otra parte, la hiperglicemia postprandial se ha asociado con disfunción endotelial y aumento del grosor íntima-media, así como con mayor prevalencia de placas ateroscleróticas en las arterias carótidas comunes, lo que sugiere que la hiperglicemia postprandial leve a moderada está implicada en el desarrollo de aterosclerosis temprana.

En el estudio UKPDS se observó que un control intensivo de la glicemia redujo de manera efectiva las complicaciones microvasculares en los pacientes diabéticos tipo 2 (35). Sin embargo, el riesgo de infarto agudo del miocardio se redujo sutilmente (cerca del 15%). Dado que la reducción en la hiperglicemia fue mínima y el periodo de intervención fue relativamente corto, los efectos en el control de la glicemia sobre las enfermedades cardiovasculares pudieron haber sido subestimados. En el seguimiento realizado a los diez años del estudio UKPDS, el UKPDS80 (36), se continuó observando una reducción en el riesgo microvascular pero además de esto, una disminución significativa del riesgo de infarto agudo del miocardio y muerte por cualquier causa. Estos resultados confirman que la llamada "memoria metabólica" puede causar anomalías crónicas y ejercer efectos a nivel de los vasos de los diabéticos, que no se revierten fácilmente, incluso con un control

posterior adecuado de la glicemia. Además sugieren una influencia positiva a largo plazo del control metabólico temprano, es decir, sobre el riesgo de complicaciones vasculares y muerte en diabéticos. Se ha propuesto (37) que la prevención de las complicaciones vasculares en el paciente con DM2 depende fundamentalmente del momento de inicio del tratamiento intensivo para mantener permanentemente los niveles de HbA1C por debajo de 6% y la glicemia en ayunas por debajo de 100 mg/dL. Cuanto más temprano el inicio agresivo del tratamiento, probablemente durante los estados de IFG y IGTT, conocidos también como prediabetes, mejor perfil de prevención de complicaciones micro y macrovasculares (37). Esta propuesta se sustenta en el hecho de que la hiperglicemia crónica se relaciona con la generación de los productos finales de glicación avanzada (AGES), los cuales están involucrados en el desarrollo de las complicaciones de la DM2 (38). La acumulación de AGES se asocia con aumento en la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y con menor producción de óxido nítrico endotelial y neuronal (NO) (39). En un modelo experimental de diabetes inducido por estreptozotocina, se demostró que el retardo en la administración de insulina ocasiona una falla para normalizar los niveles séricos elevados de AGES, asociada con degeneración nitrérgica irreversible y pérdida de la función nitrérgica a pesar de que la administración de insulina después de doce semanas de que las ratas se hicieran diabéticas, normalizó los niveles de glucosa. Estos resultados sugieren que los AGES antes que la hiperglicemia "per se" son los responsables de la formación de ROS y de la injuria tisular en fases tardías de la diabetes. En los humanos como en los animales, la acumulación de AGES puede participar en el desarrollo de disfunción vascular y consecuentemente de enfermedades cardiovasculares. Por esto se plantea que el riesgo cardiovascular del paciente con DM2 está directamente relacionado con la duración de la diabetes.

¿Existen medicamentos antidiabéticos con capacidad de reducir el riesgo cardiovascular?

El único agente antidiabético que ha demostrado claramente una reducción en la morbilidad y mortalidad cardiovascular es la metformina. El estudio UKPDS 34 mostró que la terapia con metformina redujo de manera significativa (42%) el riesgo de muerte relacionado con diabetes (95% CI, 9% a 63%) en comparación con la insulina o las sulfonilureas (clorpropamida o glibenclamida). Además, en el seguimiento realizado a los diez

años post-ensayo, se evidenció un beneficio persistente en la supervivencia de los sujetos, los cuales presentaron una reducción del 33% en el riesgo de muerte relacionado con diabetes (40). Sin embargo, un reciente meta-análisis ha cuestionado el beneficio cardiovascular de la meformina al compararla con otros medicamentos antidiabéticos (41).

Nuevos medicamentos hipoglicemiantes

Durante los últimos años se han aprobado, para uso clínico, una variedad de nuevos fármacos anti-diabéticos, y existen agentes que se están desarrollando en la actualidad. Todos ellos se enfrentan a nuevas regulaciones creadas por la demanda no sólo de disminuir la HbA_{1c}, sino de proporcionar beneficios a largo plazo y seguridad clínica cardiovascular (42, 43).

En consecuencia, y a pesar de la disponibilidad de casi una docena de distintas clases de medicamentos hipoglicemiantes para el manejo de la DM2, sigue existiendo un interés considerable en el desarrollo de fármacos que puedan ofrecer ventajas cardiovasculares además de los efectos sobre la glucosa. De hecho, la seguridad cardiovascular de varios agentes antidiabéticos disponibles en la actualidad se ha cuestionado recientemente (42). Por consiguiente, la *Food and Drug Administration* (FDA) exige ahora una rigurosa estratificación del riesgo cardiovascular para los nuevos fármacos antidiabéticos. Esta estratificación considera los meta-análisis de los eventos cardiovasculares que se producen durante las fases II y III de los ensayos clínicos, concediendo aprobación directa, sólo si el límite superior del 95% del intervalo de confianza (IC) de la razón de disparidad correspondiente, es inferior a 1,3. Por otro lado, las sustancias con un límite máximo del 95% de intervalo de confianza por encima de 1,8 están directamente prohibidas, mientras que todas las demás estarán en la obligación de realizar estudios clínicos cuyos resultados cardiovasculares demuestren seguridad, elemento indispensable antes de obtener la aprobación final (43, 44).

A continuación se revisan las características de los fármacos que actúan sobre el eje entero-insular, sus mecanismos de acción, los resultados obtenidos en el control de la glicemia y el impacto potencial sobre el sistema cardiovascular.

Eje entero-insular

Incretinas

El efecto incretina fue descrito bajo la observación de que la secreción de insulina es mayor tras la administración oral de glucosa que luego de una dosis plasmática equivalente (45). Dicho efecto en sujetos sanos es el responsable del 50% al 70% de la secreción de insulina (46); sin embargo, esta respuesta a la carga oral de glucosa es menor en pacientes con DM2 (47). El eje entero-insular fue descrito por Creutzfeldt (48) y se basó en el aislamiento de la primera incretina, el péptido inhibidor gástrico (GIP), el cual estimula la secreción de insulina (49). Posteriormente se describió (50) una segunda incretina, denominada péptido semejante al glucagón tipo 1 (GLP-1), que es la sustancia que tiene un mayor rol en el efecto incretina (51). En la figura 1 se describe la acción de las incretinas en varios de los tejidos donde actúa.

Análogos de GLP-1

El GLP-1 es un polipéptido de 30 aminoácidos transcrito en el gen del pre-glucagón, el cual se localiza en el brazo largo del cromosoma 2 y está expresado en las células α pancreáticas y en las células L intestinales en el íleo distal y el colon (52) siendo esta última la mayor fuente de GLP-1 endógena (53). Pese a que su expresión en estas células es dependiente de la enzima convertasa de la prohormona (54), la mayor actividad del GLP-1 ocurre en el 80% con uno de sus dos isotipos, conocido como GLP-1 amida (7-36) (55).

Las células L se hallan yuxtapuestas con el lumen intestinal, en donde dan respuesta a las señales locales de nutrientes (56), y también se encuentran en contacto con el sistema nervioso mesentérico y vascular en donde los neurotransmisores y las hormonas endocrinas desempeñan un rol importante en la regulación de la secreción de GLP1.

El GLP-1, además de estimular la secreción de insulina, disminuye la sobrecarga de trabajo a nivel de la célula β por sus múltiples efectos pancreáticos y extra-pancreáticos: disminuye el vaciamiento gástrico y reduce el pico de absorción de nutrientes y la demanda de insulina (57). Además, el GLP-1 reduce la secreción postprandial de glucagón de las células α del páncreas, las cuales ayudan a mantener un balance

entre insulina y glucagón teniendo un beneficio indirecto para la célula β al disminuir la carga de glucosa hepática postprandial (58). Por último, el GLP-1 tiene un efecto directo sobre el sistema nervioso central al incrementar la sensación de saciedad y por consiguiente reducir la ingesta de alimentos, contribuyendo de esta manera a disminuir la sobrecarga de la célula β (59).

Eliminación y metabolismo del GLP-1

El GLP-1 tiene tres mecanismos de eliminación: renal, hepática y degradación plasmática. Después de su ingreso a la circulación el GLP-1 es sometido a la rápida acción de la enzima dipeptidil-peptidasa 4 DPP4 (60), la cual degrada rápidamente y de manera fisiológica el GLP-1 amida (7-36) a GLP-1 amida (9-36) al eliminar el di-péptido N-terminal, lo que resulta en un GLP-1 con una afinidad cien veces menor por el receptor GLP1 (GLP-1 R), dando una completa falta de actividad insulínica (60). Como resultado de lo anterior, la actividad del GLP-1 es corta, con una vida media de aproximadamente dos minutos. Esta rápida inactivación de GLP-1 fue demostrada claramente por

estudios en humanos donde se reportó que después de treinta minutos de la aplicación subcutánea, la forma inactiva de GLP-1 (9-36) amida representa un 78% del total del GLP-1 inmunorreactivo (61); sin embargo, la forma GLP-1 amida (9-36) puede disminuir la glucosa plasmática por mecanismos independientes de la secreción de insulina (62). Teniendo en cuenta que este efecto es menor y con relevancia fisiológica aún no definida (63), este péptido puede tener efectos hipoglicemiantes y cardioprotectores relevantes (64).

Receptor de GLP-1

Receptor de GLP-1

El GIP y el GLP-1 se unen a diferentes receptores, los cuales actúan a través de complejos proteína-G receptor específico. El GLP-1 R es una proteína de 463 amino-ácidos (65) que ha sido reportada en islotes de páncreas (55), corazón (66), aorta (67), pulmón (68), glándulas gástricas (69) y en ciertos lugares del sistema nervioso central y periférico (70-72). El gen que lo codifica se encuentra alojado en el cromosoma 6p21 (66).

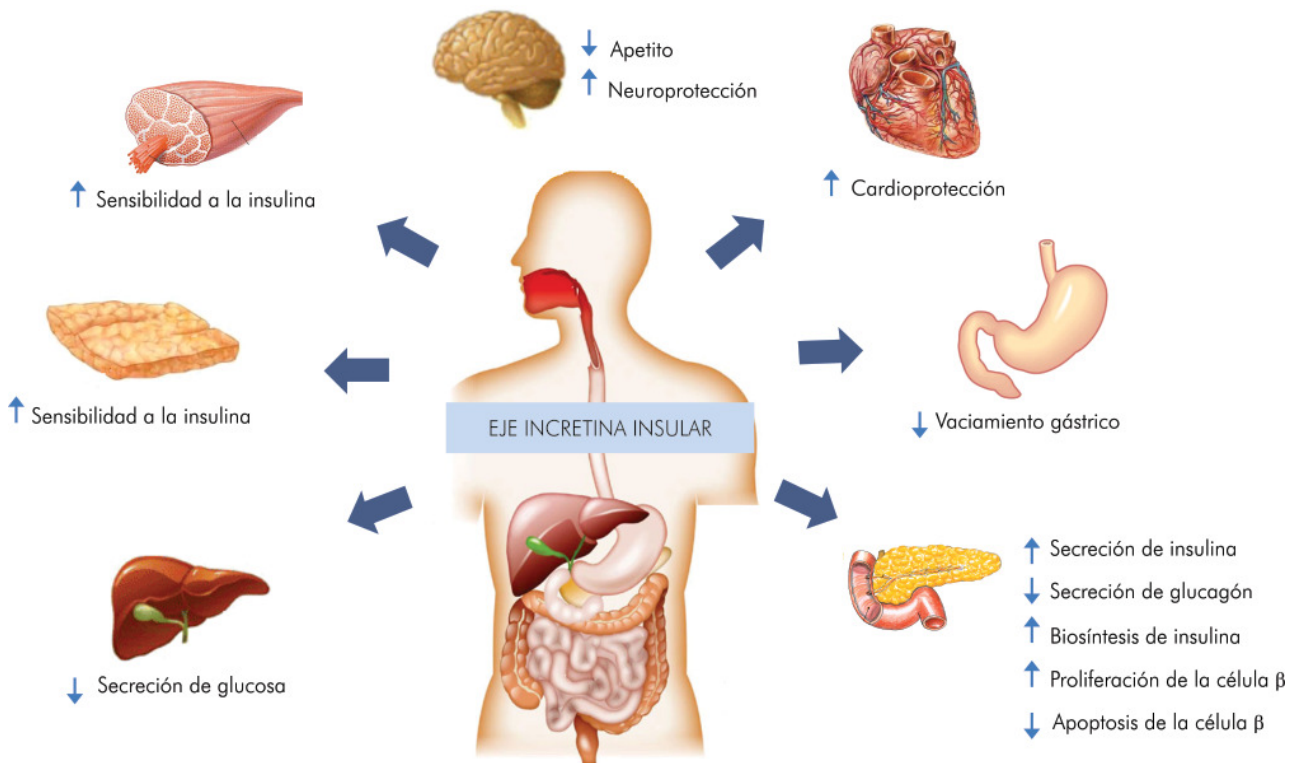


Figura 1. Eje incretino-insular. El GLP-1 tiene receptores en diferentes tejidos, además de las células β pancreáticas, donde ejerce acciones beneficiosas para el funcionamiento adecuado de los sistemas cardiovascular y metabólico.

Es bien conocido que la estimulación del GLP-1 R, resulta en la activación de una serie de sistemas de segundos mensajeros, conocidos por ser importantes en el proceso fisiopatológico de la DM2, tales como: cAMP, ERK1, caveolina-1 y sobreexpresión del control de los genes homeobox PDX-1 en la célula beta (70, 73, 74).

A pesar de que se conocen, en parte, los efectos de la estimulación del GLP-1 R, no todos los efectos del GLP-1 pueden explicarse por la unión y activación pancreática clásica GLP-1R, específicamente de las acciones de la GLP-1 amida (9-36), lo que ha llevado a postular la existencia de un posible segundo receptor para GLP-1, aunque la evidencia molecular todavía es insuficiente (75, 76).

Efectos de los agonistas del GLP-1 en la función endotelial y cardiovascular y en el peso corporal

Como se anotó anteriormente, el GLP-1 actúa no solo en las células β y en el tracto gastrointestinal, sino a nivel del sistema nervioso central, corazón, células musculares lisas vasculares, células endoteliales y macrófagos (Figura 2). Además de regular el control de glucosa y el control

metabólico, el GLP-1 tiene un efecto en múltiples vías involucradas en la aterogénesis. Aunque los mecanismos de la acción vascular aún son poco claros, parece ser que la acción protectora del GLP-1 puede relacionarse con una mejoría de la disfunción endotelial (77). De acuerdo con los hallazgos en pacientes tratados con GLP-1 se observa una respuesta positiva en la función ventricular izquierda (78, 79) y además se reduce la circulación de los niveles del péptido natriurético cerebral BNP (80, 81).

Otro beneficio potencial con el uso de GLP-1, como liraglutide y exenatide, es la reducción en el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) en los pacientes con DM2, el cual está implicado en la disfunción endotelial (82).

En un reciente meta-análisis se demostró que el tratamiento con el agonista del receptor GLP-1 liraglutide, disminuye los niveles de proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) en un 23% del nivel de base a los seis meses (83). Las terapias basadas en incretinas han demostrado reducir el peso corporal en la mayoría de los pacientes con DM2 (84) y adicionalmente se ha observado una reducción en la grasa visceral durante el tratamiento con

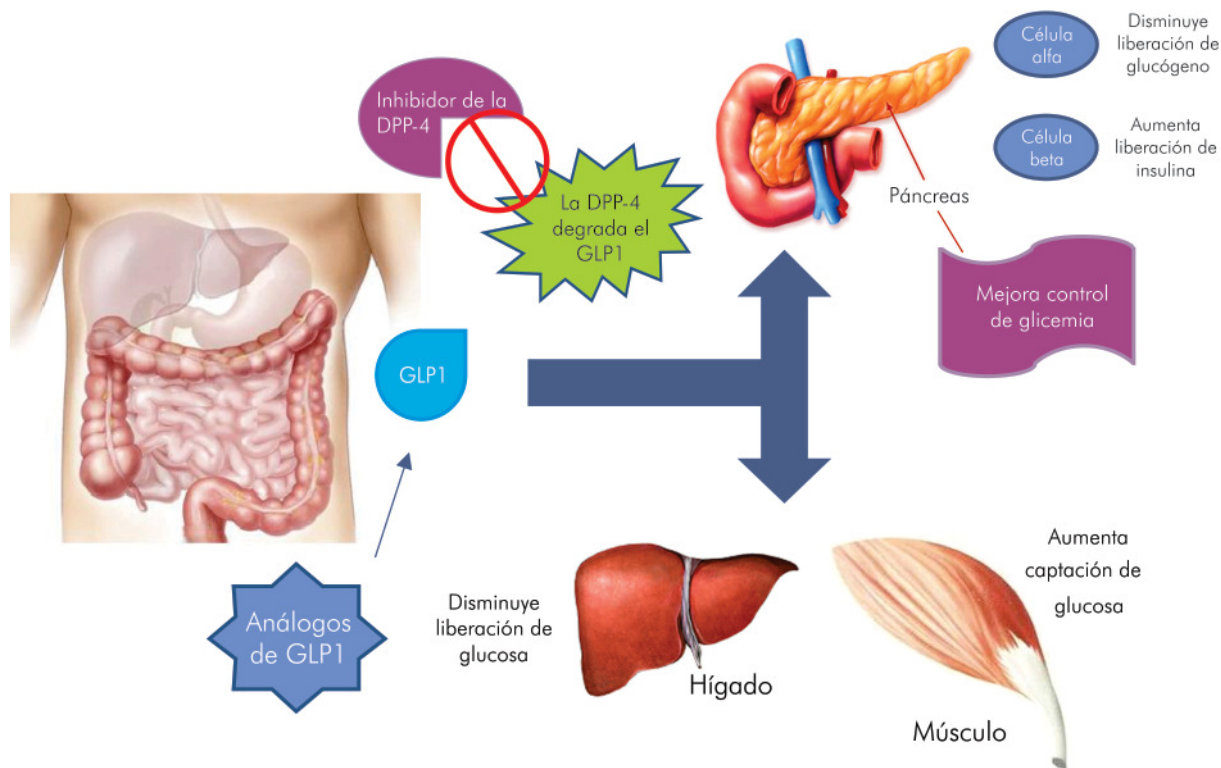


Figura 2. Efectos del GLP-1 a nivel pancreático y sitios de acción de los análogos de GLP-1 e inhibidores de la DPP-4.

liraglutide (85). Con el uso de exenatide se observó una reducción del 6%, 5%, 11% y 15% en el peso corporal, en la circunferencia de la cintura, en el peso total y en la grasa corporal en el tronco, respectivamente. Adicionalmente, el exenatide mostró una reducción del 61% en los niveles de PCR-us y un incremento del 12% en la adiponectina (86). El tratamiento con agonistas de GLP-1 ha demostrado, de manera consistente, una reducción de la presión arterial (87), siendo esto último de gran interés, dado que esta reducción ocurre antes de la pérdida de peso, lo que pudiera indicar un efecto directo sobre la presión arterial, con un mecanismo aún no dilucidado.

Efectos de los agonistas GLP-1 en HbA1C y marcadores de función de célula beta

El exenatide ha mostrado una importante reducción de la HbA1C a las 16 semanas de tratamiento, similar al observado con insulina glargina, obteniéndose un beneficio adicional de pérdida de peso que osciló entre 1,6 a 2,8 kg (88). Estudios pre-clínicos han mostrado que el exenatide mejora la función y la masa de las células beta (89) y en pacientes optimiza el índice HOMA-R después de 28 días de tratamiento (90).

El liraglutide es un análogo sintético que tiene una homología con GLP-1 del 97%, siendo resistente a la acción de la DPP-4 y que fue aprobada por la FDA y la EMEA para el tratamiento de la DM2.

En el estudio fase III denominado LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) se mostró una reducción clínica en HbA1C de alrededor del 1%, cuando fue administrada de manera simultánea con metformina o sulfonilureas. En el LEAD 6 se observó una reducción mayor en la HbA1C con liraglutide en comparación con exenatide, pero la pérdida de peso o el incremento de la masa de células beta, fueron similares (91).

Efectos secundarios de los análogos de GLP-1

Los principales efectos adversos de estos fármacos son náuseas y vómito. En un estudio de post-mercadeo, se reportaron 30 casos de pancreatitis en 2007 y 2008, de los cuales seis fueron de pancreatitis hemorrágica y necrotizante (92). Algunos efectos no-glicémicos de especial interés han sido reportados en ratones y primates no humanos como tumores tiroideos de células C (93), fibrosarcomas e hiperplasia de células C, efectos de seguridad que se encuentran actualmente en estudio.

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)

La DPP-4 es una glicoproteína de 766 aminoácidos transmembrana, también conocida como adenosina desaminasa o CD26. Los inhibidores de la DPP-4 son cianopirrolidinas con interacciones clave con el complejo de la DPP-4 que permiten la inhibición competitiva. La DPP-4 se expresa en la superficie de varios tipos de células incluyendo monocitos y linfocitos (94,95). Es una enzima aminopeptidasa sérica que inactiva la GLP-1, el GIP y otras proteínas *in vivo* a través de la escisión del dipéptido aminoácido N-terminal. La dimerización de la proteína es necesaria para la actividad catalítica, y la función de la enzima depende de su glicosilación. Es importante destacar que son varios los sustratos de la DPP-4 e incluyen péptidos que contienen prolina o alanina, tales como factores de crecimiento, quimioquinas, neuropéptidos y péptidos vasoactivos (96, 97). La inhibición de la enzima DPP-4 también modula la actividad de varios factores cardioactivos, neuropéptidos y células estromales derivadas del factor-1 (SDF-1) (94). Por su afinidad para una amplia gama de sustratos, la DPP-4 no es específica para GLP-1 y por lo tanto tiene el potencial para mediar una amplia gama de efectos pleiotrópicos (tanto positivos como negativos), independientes de GLP-1. Otros ejemplos de enzimas con actividad similar a DPP-4 incluyen la proteína de activación de fibroblastos, DPP-2, DPP-8 y DPP-9; por lo tanto, se cree que los inhibidores de la DPP-4 son selectivos para ésta pero que además podrían ser inhibidores de otras enzimas similares a la DPP-4 (98).

Los inhibidores de la DPP-4 disponibles en la actualidad incluyen sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, vildagliptina y alogliptina. Los tres primeros se aprobaron en los Estados Unidos y en gran parte del mundo para el tratamiento de la DM2. La vildagliptina ha sido aprobada para uso en Europa y América Latina y la alogliptina para uso en Japón. La linagliptina también ha sido aprobada por la FDA y por las agencias regulatorias de otros países. Se encuentra disponible en Colombia para uso en pacientes adultos con DM2 para mejorar el control glucémico, ya sea como monoterapia o en asociación con metformina, sulfonilureas o tiazolidinedionas o en asociación con metformina + sulfonilureas (99). Otros miembros de esta clase de medicamentos se encuentran en fase III de ensayos clínicos, e incluyen dutogliptina y gemigliptina. Los diversos inhibidores de la DPP-4 son únicos en su metabolismo, excreción y potencia, y como resultado de lo anterior, en las dosis diarias recomendadas. La saxagliptina, la sitagliptina y la vildagliptina

se metabolizan por vía hepática y se eliminan por vía renal. De manera interesante, la linagliptina se excreta principalmente por vías no renales con un mínimo de metabolismo hepático, por lo que los ajustes de la dosis no son necesarios en el contexto de enfermedad renal o enfermedad hepática, lo que la convierte en el inhibidor recomendable para este tipo de pacientes con DM2 y enfermedad renal y/o hepática (100). En la tabla 1 se detallan las características farmacocinéticas de los diferentes inhibidores de la DPP-4.

Análogos de incretinas e inhibidores de la DPP-4 y riesgo cardiovascular

Como se anotó, el Departamento Americano de Salud y Servicios Humanos, a través de la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) y el Centro para Evaluación de Drogas e Investigación (CDER), publicó en diciembre de 2008 las guías para la industria farmacéutica en el campo específico de la DM2 y la evaluación del riesgo cardiovascular de nuevos hipoglicemiantes para el tratamiento de la DM2, cuya principal indicación es que todos los nuevos medicamentos a registrarse deben demostrar que "no están asociados con un aumento inaceptable en el riesgo cardiovascular", para lo cual se deben realizar las siguientes acciones (44):

a) Adjudicación central ciega de los eventos cardiovasculares durante los ensayos clínicos de fase 2 y 3.

b) Los eventos de desenlace deben incluir mortalidad cardiovascular, infarto agudo del miocardio y accidente cerebrovascular.

c) Otros posibles desenlaces finales pueden incluir hospitalización por síndrome coronario agudo (SCA) y revascularización urgente.

d) Los ensayos clínicos pueden reclutar individuos de alto riesgo tales como sujetos con falla renal, enfermedad avanzada y pacientes añosos.

e) Se recomienda la realización de meta-análisis sobre el tema, uniendo estudios clínicos fase 2 y 3.

f) Se solicita que los estudios tengan al menos dos años de duración en el seguimiento de los pacientes.

De acuerdo con estos criterios, al momento están en marcha varios estudios clínicos en pacientes con DM2 los cuales evaluarán los desenlaces cardiovasculares, los mismos que se detallan en la tabla 2.

En algunos de estos estudios, CAROLINA, ELIXA y REWIND, participan varios centros en Colombia, tanto en la fase de reclutamiento (ELIXA, REWIND) como de seguimiento (CAROLINA). Se espera que los primeros resultados estén disponibles dentro de 3 a 4 años. Mientras se concluyen estos estudios diseñados con el objetivo específico de evaluar el impacto de los análogos

Tabla 1.
PERFIL FARMACOCINÉTICO DE LOS INHIBIDORES DE LA DPP-4.

| Características | Sitagliptina | Vildagliptina | Saxagliptina | Alogliptina | Linagliptina |
|--|---------------|---------------|---|-------------|--|
| Dosis terapéutica (mg/día) | 100 | 50 | 5 | 12,5-25 | 5 |
| Vida media (h) | 8-14 | 3 | 2-5 | 12-21 | >20 |
| Programación de dosificación | Una diaria | Dos diarias | Una diaria | Una diaria | Una diaria |
| Metabolito activo | No | No | Si | No | No |
| Unión a proteínas | 38% | 9,3% | Prácticamente | 20% | (Concentración dependiente) |
| Excreción renal | ≈80% | ≈85% | ≈75% | ≈63% | 99% a 1 nmol/L 75%-89% a =30 nmol/L |
| Ajuste de la dosis con inhibidores CYP3A4 | No | No | Si | No | ≈5% |
| Ajuste de la dosis con insuficiencia renal | Si (25-50 mg) | Si | Si (2,5 mg) | Si | No |
| Interacciones medicamentosas | No | No | Pioglitazona, Simvastatina, Diltiazem, Ketoconazol, Rifampicina, Omeprazol | No | No |

de incretinas y los DPP-4 en el riesgo cardiovascular, y de acuerdo con las recomendaciones de la FDA, se han realizado varios meta-análisis que incluyeron los resultados de estudios fases 2 y 3, especialmente de los que utilizaron inhibidores de la DPP-4. Al analizar en forma aislada cada uno de los miembros de la familia de los inhibidores de la DPP-4 se ha mostrado que algunos como linagliptina y saxagliptina disminuyen (101, 102), mientras otros como sitagliptina y vildagliptina no tienen efecto en la incidencia de eventos cardiovasculares (103-5). Un meta-análisis (106) que estudió en forma conjunta los resultados de todos los ensayos con inhibidores de la DPP-4, demostró una reducción significativa en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con DM2. Recientemente (107), los mismos autores del anterior meta-análisis actualizaron la información incluyendo los resultados de los nuevos ensayos clínicos fase 2-3 con inhibidores de la DPP-4 que reportaron desenlaces cardiovasculares como infarto agudo del miocardio, accidente cerebrovascular y mortalidad cardiovascular. Este meta-análisis incluyó los resultados de setenta estudios clínicos aleatorizados con una duración de al menos 24 semanas, publicados hasta marzo de 2012, que aparecen en Medline y Embase bajo los términos linagliptina, sitagliptina, saxagliptina, alogliptina y detagliptina, reclutaron pacientes con DM2 y compararon un inhibidor de la DPP-4 contra placebo u otras drogas hipoglucemiantes orales o insulina. En total, estos estudios recogieron 41.959 pacientes, de los cuales 45 fueron contra placebo y 18 contra una droga activa y 7 tuvieron los dos brazos: contra placebo y contra droga activa. Siete ensayos no reportaron desenlaces por lo que fueron excluidos del análisis. Al final, el reporte incluyó 23.451 pacientes tratados con inhibidores de la

DPP-4 y 16.962 sujetos con brazo placebo o comparador activo. Se reportaron 263 eventos (1,12%) en el grupo de inhibidores de la DPP-4 y 232 (1,36%) en el grupo de comparación, cifras que demuestran que el uso de los inhibidores de la DPP-4 estuvo asociado con una disminución significativa en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (ECVM) a pesar del pequeño número de desenlaces cardiovasculares. El análisis de sensibilidad con corrección continua (tasa de confianza Mantel-Haenzel), demostró resultados similares (MH-OR para ECVM 0,71; 0,59-0,86 con cualquier inhibidor de la DPP-4 vs. cualquier comparador). Vale destacar que los estudios clínicos del meta-análisis fueron diseñados para evaluar efectividad metabólica (HbA1C) y seguridad, por lo que si bien el meta-análisis es sugestivo de un efecto beneficioso de los inhibidores de la DPP-4 sobre los ECVM, será preciso esperar los resultados de los ensayos clínicos enumerados en la tabla 2, que fueron específicamente diseñados para evaluar el efecto de los inhibidores de la DPP-4 en los desenlaces cardiovasculares.

Apesar de los efectos pleiotrópicos beneficiosos de los análogos de GLP-1 sobre el sistema cardiovascular, no existen al momento estudios finalizados que demuestren, en forma definitiva, el efecto sobre los ECVM.

En un análisis retrospectivo (108) de la base de datos de pacientes que recibían exenatide, se demostró que estos sujetos tuvieron menores posibilidades de tener un ECVM (HR 0,81, $p < 0,01$) y menores tasas de hospitalizaciones relacionadas con enfermedades cardiovasculares (HR 0,88, $p < 0,02$). Así mismo, en un meta-análisis que evaluó los desenlaces de ECVM de los agonistas de GLP-1 (109), se demostró una dismi-

Tabla 2.
ESTUDIOS CLÍNICOS CON ANÁLOGOS DE GLP-1 E INHIBIDORES DE LA DPP-4 ACTUALMENTE EN CURSO, DISEÑADOS PARA EVALUAR EL IMPACTO CARDIOVASCULAR.

| Agonistas de GLP-1R | Ensayo | N | Desenlace primario |
|--------------------------------|---------------|--------|---|
| Exenatide | EXCEL | 9.500 | Muerte cardiovascular, infarto agudo del miocardio, accidente cerebrovascular |
| Liraglutide | LEADER | 8.754 | Muerte cardiovascular, infarto agudo del miocardio, accidente cerebrovascular |
| Lixisenatide | ELIXA | 6.000 | Muerte cardiovascular, infarto agudo del miocardio, angina inestable |
| Dulaglutide | REWIND | 9.622 | Muerte cardiovascular, infarto agudo del miocardio, accidente cerebrovascular |
| Inhibidores de la DPP-4 | | | |
| Linagliptina | CAROLINA | 6.000 | Muerte cardiovascular, infarto agudo del miocardio, accidente cerebrovascular, angina inestable |
| Saxagliptina | SAVOR-TIMI 53 | 16.500 | Muerte cardiovascular, infarto agudo del miocardio, accidente cerebrovascular |
| Sitagliptina | TECOS | 14.000 | Muerte cardiovascular, infarto agudo del miocardio, accidente cerebrovascular, angina inestable |
| Alogliptina | EXAMINE | 5.400 | Muerte cardiovascular, infarto agudo del miocardio, accidente cerebrovascular |

nución significativa de ECVM en relación con el grupo que recibió placebo. Sin embargo, por lo que se infiere de estos resultados, las limitaciones metodológicas del análisis retrospectivo y del meta-análisis no permiten tener evidencias definitivas sobre el efecto beneficioso de los análogos de GLP-1 en los ECVM en el paciente con DM2, y de ahí las enormes expectativas que se tienen frente a los resultados que arrojen los ensayos clínicos actualmente en curso.

Conclusiones

La introducción en el mercado de los agonistas de GLP-1 y los inhibidores de la DPP-4 para el manejo de los pacientes con DM2, ha permitido reconocer la importancia que tiene el eje incretino-insular en la fisiopatología de la DM2, pero además ha abierto una nueva opción terapéutica para el manejo en monoterapia o terapia combinada que permite un control metabólico apropiado de los pacientes con DM2.

La reciente disponibilidad en el mercado colombiano de un nuevo inhibidor de la DPP-4, la linagliptina, la cual no tiene una ruta de excreción renal y es eliminada de forma no modificada por las heces fecales, la hace un medicamento seguro para su utilización en diabéticos con alteración de la función renal. Además, su eficacia y seguridad ha sido probada en diferentes poblaciones, características que la convierten en una opción atractiva para uso en poblaciones con características étnicas y socioeconómicas diversas, hecho importante de frente a la propuesta de la existencia de diferencias regionales en la epidemiología, el diagnóstico, las complicaciones y el tratamiento de la DM2 (9-11). La respuesta confirmatoria de si este inhibidor de la DPP-4 es tan efectivo para la reducción de los ECVM en pacientes con DM2, como lo han demostrado los meta-análisis previamente revisados, sólo estará disponible en los próximos años cuando termine el seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio CAROLINA, en el cual se reclutó un importante número de pacientes colombianos.

CONFLICTOS DE INTERÉS: Patricio López-Jaramillo ha recibido *grants* para la investigación de Astra-Zeneca y Pfizer. Ha sido consultor de Boehringer Ingelheim, Sanofi y Aventis y ha recibido honorarios por conferencista de Merck, Boehringer Ingelheim, Sanofi Aventis, Synthesis, MSD y Pfizer. Los demás autores no declaran conflicto de interés.

Bibliografía

1. Danaei, G, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011; 378: 31-40.
2. Group of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease of the Spanish Diabetes Society. Diabetes mellitus and cardiovascular risk. Recommendations of the working group of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease of the Spanish Diabetes Society 2009. *Clin Invest Arterioscl.* 2010; 22: 115-121.
3. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2457-2471.
4. Feinglos MN, Bethel MA. Therapy of type 2 diabetes, cardiovascular death, and the UGDP. *Am Heart J.* 1999; 138: 346-352.
5. Margolis DJ, Hoffstad O, Strom BL. Association between serious ischemic cardiac outcomes and medications used to treat diabetes. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008; 17: 753-759.
6. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet, P Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010; 874-914.
7. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J. Pediatr.* 2005; 146: 693-700.
8. Liese AD, et al. The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics.* 2006; 118: 1510-1518.
9. López-Jaramillo P, Rey JJ, Gómez-Arbeláez D, et al. Combatir la epidemia de diabetes mellitus tipo 2 en Latinoamérica: características especiales que demandan acciones innovadoras. *Clin Invest Arterioscl.* 2011; 23: 90-99.
10. López-Jaramillo P, Lahera V, López-López J. Epidemic of cardiometabolic diseases: a Latin American point of view. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2011; 5: 119-31.
11. López-Jaramillo P, Pradilla LP, Castillo VR, et al. Socioeconomic pathology as a cause of regional differences in the prevalence of metabolic syndrome and pregnancy-induced hypertension. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60:168-78.
12. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes.* 1999; 48: 937-942.
13. Yamagishi S. Cardiovascular disease in recent onset diabetes mellitus. *J Cardiol.* 2011; 57: 257-262.
14. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: Glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2004; 141: 421-431.
15. Grundy SM, et al. Implications of recent clinical trials for the 2. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation.* 2004; 110: 227-239.
16. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010; 375: 2215-2222.
17. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med.* 2010; 362: 800-811.
18. Cleland JG, Torabi A, Khan NK. Epidemiology and management of heart failure and left ventricular systolic dysfunction in the aftermath of a myocardial infarction. *Heart.* 2005; 91 (sup 2): ii7-ii13, ii31-ii43.
19. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 317-327.
20. Cleland JG, McDonagh T, Rigby AS, et al. The national heart failure audit for England and Wales 2008-2009. *Heart.* 2011; 97: 876-886.
21. Fujita M, Asanuma H, Kim J et al. Impaired glucose tolerance: a possible contributor to left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction, *Int J Cardiol.* 2007; 118: 76-80.
22. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, et al. Heart failure in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27: 699-703.
23. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation.* 2007; 115: 3213-3223.

24. Grundy SM, Benjamin IV, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999; 100: 1134-1146.
25. Stamler J, Vaccaro O, Naton JD, et al. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Diabetes Care*. 1993; 16: 434-444.
26. Kuller LH, National Diabetes Data Group. Stroke and diabetes. In: *Diabetes in America*. Bethesda, Md: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 1995: 449-456.
27. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010; 376: 112-123.
28. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes care* 1999; 22: 233-240.
29. Lawes CM, Parag V, Bennett DA, et al. Blood glucose and risk of cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Diabetes Care* 2004; 27: 2836-2842.
30. Brunner EJ, Shipley MJ, Witte DR, et al. Relation between blood glucose and coronary mortality over 33 years in the Whitehall Study. *Diabetes Care*. 2006; 29: 26-31.
31. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*. 2004; 25: 1880-1890.
32. Yamagishi S. Cardiovascular disease in recent onset diabetes mellitus. *J Cardiol*. 2011; 57: 257-262.
33. European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. *Lancet*. 1999; 354: 617-621.
34. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia*. 1996; 39: 1577-1583.
35. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352: 837-853.
36. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1577-1589.
37. García RG, López-Jaramillo P. Cardiovascular prevention in high-risk patients with type 2 diabetes mellitus: when to start it? *Eur Heart J*. 2008; 29: 2058-2059.
38. Brownlee M. Glycosylation products as toxic mediators of diabetic complications. *Annu Rev Med*. 1991; 42: 159-166.
39. Cellek S, Qu W, Schmidt AM, et al. Synergistic action of advanced glycation end products and endogenous nitric oxide leads to neuronal apoptosis in vitro: a new insight into selective nitrenergic neuropathy in diabetes. *Diabetologia*. 2004; 47: 331-339.
40. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34.) Group. *Lancet*. 1998; 352: 854-65.
41. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med*. 2012; 9: e1001204.
42. Wiecek A, Rys P, Skrzekowska-Baran I, et al. The role of surrogate endpoints in the evaluation of efficacy and safety of therapeutic interventions in diabetes mellitus. *Rev Diabet Stud*. 2008; 5: 128-135.
43. Lehrke M, Marx N. New antidiabetic therapies: innovative strategies for an old problem. *Curr Opin Lipidol*. 2012; 23: 1-7.
44. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Guidance for Industry Diabetes Mellitus. Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. December 2008.
45. Elrick H, Stimmeler L, Hlad CJ Jr, et al. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab*. 1964; 24: 1076-1082.
46. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986; 63: 492-498.
47. Nauck MA, Stockmann F, Ebert R, et al. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1986; 29: 46-52.
48. Creutzfeldt W. The incretin concept today. *Diabetologia* 1979; 16: 75-85.
49. Dupre J, Ross S, Watson D, et al. Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1973; 37: 826-828.
50. Bell GI, Santerre RF, Mullenbach GT. Hamster proglucagon contains the sequence of glucagon and two related peptides. *Nature*. 1983; 302: 716-718.
51. Ahren B. Gut peptides and type 2 diabetes mellitus treatment. *Curr Diab Rep*. 2003; 3: 365-372.
52. White JW, Saunders GF. Structure of the human glucagon gene. *Nucleic Acids Res*. 1986; 14: 4719-4730.
53. Kervran A, Blache P, Bataille D. Distribution of oxyntomodulin and glucagon in the gastrointestinal tract and the plasma of the rat. *Endocrinology*. 1987; 121: 704-713.
54. Dhanvantari S, Seidah NG, Brubaker PL. Role of prohormone convertases in the tissue-specific processing of proglucagon. *Mol Endocrinol*. 1996; 10: 342-355.
55. Orskov C, Poulsen SS. Glucagon like peptide-1-(7-36)-amide receptors only in islets of Langerhans. Autoradiographic survey of extracerebral tissues in rats. *Diabetes*. 1991; 40: 1292-1296.
56. Gribble F. RD Lawrence Lecture 2008: targeting GLP-1 release as a potential strategy for the therapy of type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2008; 25: 889-894.
57. Nauck MA, Wollschlaeger D, Werner J, Holst JJ, et al. Effects of subcutaneous glucagon-like peptide 1 (GLP-1 [7-36 amide]) in patients with NIDDM. *Diabetologia* 1996; 39: 1546-1553.
58. Larsson H, Holst JJ, Ahren B. Glucagon-like peptide-1 reduces hepatic glucose production indirectly through insulin and glucagon in humans. *Acta Physiol Scand*. 1997; 160: 413-422.
59. Flint A, Raben A, Astrup A, et al. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest*. 1998; 101: 515-520.
60. Deacon CF. Circulation and degradation of GIP and GLP-1. *Horm Metab Res*. 2004; 36: 761-765.
61. Deacon CF, Johnsen AH, Holst JJ. Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80: 952-957.
62. Elahi D, Egan J, Shannon R, et al. GLP-1 (9-36) Amide, Cleavage Product of GLP-1 (7-36) amide, is a glucoregulatory peptide. *Obesity*. 2008; 16: 1501-1509.
63. Meier JJ, Gethmann A, Nauck MA, et al. The glucagon-like peptide-1 metabolite GLP-1-(9-36) amide reduces postprandial glycemia independently of gastric emptying and insulin secretion in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006; 290: 1118-1123.
64. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, et al. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes*. 2005; 54: 146-151.
65. Thorens B. Expression cloning of the pancreatic beta cell receptor for the glucagon-like peptide hormone glucagon-like peptide 1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89: 8641-8645.
66. Wei Y, Majsov S. Tissue-specific expression of the human receptor for glucagon-like peptide-1: brain, heart and pancreatic forms have the same deduced amino acid sequences. *FEBS Lett*. 1995; 358: 219-224.
67. Green BD, Hand KV, Dougan JE, et al. GLP-1 and related peptides cause concentration dependent relaxation of rat aorta through a pathway involving KATP and cAMP. *Arch Biochem Biophys*. 2008; 478: 136-142.
68. Kanse SM, Kreyman B, Ghatei MA, et al. Identification and characterization of glucagon-like peptide-1 7-36 amide binding sites in the rat brain and lung. *FEBS Lett*. 1988; 241: 209-212.
69. Uttenenthal LO, Blazquez E. Characterization of high-affinity receptors for truncated glucagon-like peptide-1 in rat gastric glands. *FEBS Lett*. 1990; 262: 139-141.
70. Syme C, Zhang L, Bisello A. Caveolin regulates cellular trafficking and function of the glucagon-like peptide 1 receptor. *Mol Endocrinol*. 2006; 20: 3400-3411.
71. Shimizu I, Hirota M, Ohboshi C, et al. Identification and localization of glucagon-like peptide-1 and its receptor in rat brain. *Endocrinology*. 1987; 121: 1076-1082.

72. Stoffel M, Espinosa R III, Le Beau MM, et al. Human glucagon-like peptide-1 receptor gene. Localization to chromosome band 6p21 by fluorescence in situ hybridization and linkage of a highly polymorphic simple tandem repeat DNA polymorphism to other markers on chromosome 6. *Diabetes* 1993; 42: 1215-1218.
73. Ohnuma K, Uchiyama M, Yamochi T, et al. Caveolin-1 triggers T-cell activation via CD26 in association with CARMA1. *J Biol Chem*. 2007; 282: 10117-10131.
74. MacDonald P, El-Kholy W, Riedel M, et al. The multiple actions of GLP-1 on the process of glucose-stimulated insulin secretion. *Diabetes*. 2002; 51: 434-442.
75. Ban K, Noyan-Ashraf M, Hoefler J, et al. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Circulation*. 2008; 117: 2340-2350.
76. Alcántara A, Morales M, Delgado E, et al. Exendin-4 agonist and exendin(9-39) amide antagonist of the GLP-1(7-36)amide effects in liver and muscle. *Arch Biochem Biophys*. 1997; 341: 1-7.
77. Nystrom T, Gutniak MK, Zhang Q, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004; 287: E1209-E1215.
78. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos CC, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004; 109: 962-965.
79. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad SD, et al. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Car Fail*. 2006; 12: 694-699.
80. Courreges JP, Vilsbøll T, Zdravkovic M, et al. Beneficial effects of once-daily liraglutide, a human glucagon-like peptide-1 analogue, on cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2008; 2005: 1129-1131.
81. Bergenstal RM, Wysham C, MacConell L, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. *Lancet*. 2010; 376: 9739.
82. Nicholl SM, Roztocil E, Davies MG. Plasminogen activator system and vascular disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2006; 4: 101-116.
83. Plutzky J, Garber A.J, Falahati A, et al., The once daily human GLP-1 analogue, liraglutide significantly reduces markers of cardiovascular risk in type 2 diabetes: a metaanalysis of six clinical trials. *Eur Heart J*. 2009; 30: 917-919.
84. Davidson M.H, Cardiovascular effects of glucagonlike peptide-1 agonists. *Am J Cardiol*. 2011; 108: 33B-41B.
85. Jendle J, Nauck M.A, Matthews D.R, et al. Weight loss with liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide- 1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue. *Diabetes Obes Metab*. 2009; 11: 1163-1172.
86. Bunck MC, Diamant M, Eliasson B, et al. Exenatide affects circulating cardiovascular risk biomarkers independently of changes in body composition. *Diabetes Care*. 2010; 33: 1734-1737.
87. Mafong DD, Henry RR. The role of incretins in cardiovascular control. *Curr Hypertens Rep*. 2009; 11: 18-22.
88. Barnett AH, Burger J, Johns D, et al. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: a multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial. *Clin Ther*. 2007; 29: 2333-2348.
89. Xu G, Stoffers DA, Habener JF, et al. Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes*. 1999; 48: 2270-6.
90. Fineman MS, Bicsak TA, Shen LZ, et al. Effect on glycemic control of exenatide (synthetic exendin-4) additive to existing metformin and/or sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26: 2370-2377.
91. Bregenholt S, Moldrup A, Blume N, et al. The long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, liraglutide, inhibits beta-cell apoptosis in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005; 330: 577-84.
92. FDA. Exenatide FDA. 2009. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021773s9s11s18s22s25lbl.pdf. Fecha de consulta: 08/10/2012.
93. Crespel A, De Boisvilliers F, Gros L, et al. Effects of glucagon and glucagon-like peptide-1-(7-36) amide on C cells from rat thyroid and medullary thyroid carcinoma CA-77 cell line. *Endocrinology*. 1996; 137: 3674-3680.
94. Augustyns K, Bal G, Thonus G, et al. The unique properties of dipeptidyl peptidase IV (DPP IV/CD26) and the therapeutic potential of DPP IV inhibitors. *Curr Med Chem*. 2009; 6: 311-327.
95. Drucker DJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes. *Preclinical biology and mechanism of action*. *Diabetes Care*. 2007; 30: 1335-1343.
96. Green B, Flatt P, Bailey C. Dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) inhibitors: A newly emerging drug class for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2006; 3: 159-165.
97. Dicker D. DPP-4 Inhibitors. Impact on glycemic control and cardiovascular risk factors. *Diabetes Care* 2011; 34: S276-S278.
98. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin based therapy in type 2 diabetes; systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 194-206.
99. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA. ACTA Número. 22 DE 2011. Disponible en: http://web.invima.gov.co/portal/documentos/portal/documentos/root/SALAS%20ESPECIALIZADAS/2011_biologicos/ACTA%20No%2022%20DE%202011.pdf Fecha de consulta: 08/10/2012.
100. Kalra S, Unnikrishnan AG, Agrawal N. Linagliptin and newer DPP4 inhibitors: newer uses and newer indications. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*. 2011; 5 (197): 202.
101. Fadini GP, Avogaro A. Cardiovascular effects of DPP-4 inhibition: Beyond GLP-1. *Vascul Pharmacol*. 2011; 55: 10-16.
102. Scherthaner G, Barnett AH, Emser A, et al. Safety and tolerability of linagliptin: a pooled analysis of data from randomized controlled trials in 3572 patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14: 470-478.
103. Doucet J, Chacra A, Maheux P, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin*. 2011; 27: 863-869.
104. Williams-Herman D, Engel SS, Round E et al. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10.246 patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord*. 2011; 10: 17.
105. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, et al. Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large phase III type 2 diabetes population. *Diabetes Obes Metab*. 2010; 12: 485-494.
106. Monami M, Dicembrini I, Martelli D, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010; 20: 224-235.
107. Monami M, Ahren B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013; 12(2): 112-120. doi: 10.1111/dom.12000.
108. Best JH, Hoogwerf BJ, Herman W. H. et al. Risk of cardiovascular disease events in patients with type 2 diabetes prescribed the Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) receptor agonist exenatide twice daily or other glucose-lowering therapies: a retrospective analysis of the lifelink database. *Diabetes Care*. 2011; 34: 90-95.
109. Monami M, Cremasco F, Lamanna C, et al. Glucagon like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Exp Diabetes Res*. 2011; 215764.