

Simposio

SECUNDA PARTE - SECOND PART

Hipoglicemiantes orales en el tratamiento actual de la Diabetes Mellitus tipo 2

Oral hypoglycemic agents in the current treatment of Diabetes Mellitus type 2

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa tipo-4

Dipeptidil peptidase inhibitors type-4

Hugo César Arbañil-Huamán¹

Resumen

Se describe la evolución del concepto del efecto incretina y su aplicación al desarrollo de medicamentos que ayudan al control de la glicemia en personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Al encontrarse que este efecto estaba alterado en personas con DM2 y descubrir la enzima que metaboliza a estas hormonas intestinales, se empezó el desarrollo de inhibidores cada vez más específicos de la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). Posteriormente, se presenta los resultados de los estudios de seguridad cardiovascular y sobre el posicionamiento de estos medicamentos en las guías de manejo de la DM2.

Palabras clave: Diabetes Mellitus tipo 2, tratamiento, inhibidores de la DPP-4.

Abstract

The concept of incretin effect and its application in the development of drugs that help to control the glycemia in patients with diabetes mellitus type 2 (DM2) is described. Once it was found that this effect was altered in people with diabetes and discovered that this enzyme metabolizes these intestinal hormones, it began the development of increasingly more specific inhibitors of the enzyme dipeptidil peptidase type-4 /DPP-4). Thereafter the results of cardiovascular safety studies are presented and how these drugs have been positioned in the management guidelines of DM2.

Keywords: Diabetes Mellitus type 2, treatment, DPP-4-inhibitors.

Introducción

El efecto incretina, se demostró originalmente, en una publicación de MacEtyre del año 1965, cuando al infundir 500 mg de glucosa en el yeyuno y por vía endovenosa, se observó un mayor incremento de la concentración de insulina con la administración yeyunal que con la intravenosa, esto es 55 veces a 12 veces respectivamente⁽¹⁾.

Años antes, se tuvo conocimiento de una hormona que en perros tenía un efecto inhibitorio de la función gástrica, por lo que se le denominó péptido inhibitorio gástrico (GIP). Posteriormente, se demostró que un péptido similar en el

humano, en conjunción con GLP-1 estimulaba la secreción de insulina, por lo que se le cambió el nombre a Péptido Insulinotrópico Glucosa Dependiente. El GIP es secretado por las células K localizadas en el duodeno y yeyuno. Por otro lado, otra hormona codificada por el gen de Glucagon, secretada por las células L, localizadas en todo el intestino delgado y colon, pero mayormente en ileo distal y colon conocida como GLP-1 (glucagón-like peptide-1) se encarga de coordinar acciones en el estómago, enlenteciendo el vaciamiento gástrico, en cerebro inhibiendo la ingesta de alimentos y en el páncreas estimulando la secreción de insulina e inhibiendo la secreción de glucagón en forma glucosa dependiente, es decir autoregulándose.

¹Tutor de Residentes de Endocrinología UNMSM, Lima-Perú. Profesor de Endocrinología, Universidad San Martín de Porres, Lima-Perú. Profesor de Medicina Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Lima-Perú. ORCID N° ID N°0000-0001-6738-7834

Este efecto fisiológico está alterado en las personas con DM2, lo que se denomina “efecto incretina disminuido” muy bien documentado por Drucker y Visboll⁽²⁾. La explicación de si lo que predomina es la disminución en la secreción de las incretinas o disminución en su actividad biológica es aún discutible, desde que los experimentos fueron efectuados en pocas personas; lo importante es que se demostró que infundiendo GLP-1 en personas con DM2 se logra regular el fenómeno incretínico, lo significa que cuando se incrementa la GLP-1 los islotes de Langerhans siguen respondiendo en las personas con DM2.

En la actualidad, con el conocimiento del genoma humano, se conoce los genes relacionados con el tipo de respuesta incretínica, uno de ellos es el TCF7L2 (factor de transcripción de la vía Wnt), otros genes son GIPR, WFS1 y KCNQ1⁽³⁾, esto es importante pues en el futuro el tratamiento será personalizado acorde al conocimiento de la carga genética de cada persona (farmacogenética).

CUERPO DEL TRABAJO

Farmacocinética

Las incretinas GIP, GLP1, tienen un tiempo de vida media en el torrente circulatorio muy corto, no pasa de 3 minutos⁽⁴⁾, debido a que son metabolizadas por la enzima Dipeptidil Peptidasa tipo 4 (DPP-4), perteneciente a la familia de las serina, que se la encuentra en todo el endotelio de la economía humana. La investigación ha estado orientada a incrementar el tiempo de vida de estas hormonas, con el desarrollo de los inhibidores específicos de la DPP-4, con lo cual se logró aumentar los niveles de GLP1 y GIP sin causar toxicidad⁽⁵⁾.

Los inhibidores de DPP4 que han entrado al mercado farmacéutico se absorben bien por vía oral y se eliminan vía renal, excepto linagliptina que lo hace vía hepática.

Tratamiento - Guías

La primera droga con estas características que salió al mercado fue la Sitagliptina, la cual ha mostrado buena eficacia, llegando a bajar HbA1c hasta 2% cuando el paciente estaba con una HbA1c muy elevada. En el manejo actual de acuerdo a las guías regionales ALAD u otras como AACE/ ADA puede usarse en reemplazo de la metformina si el paciente no la tolera. También se la puede adicionar después de la metformina para

lograr un buen control tratando de lograr una buena memoria metabólica, con la ventaja que no necesita titularse, sus efectos secundarios son muy similares a placebo, la eficacia es comparable a las sulfonilureas con la ventaja de presentar una menor tasa de hipoglucemias⁽⁶⁾; así mismo, se la puede usar en combinación oral triple⁽⁷⁾ y también en diversas combinaciones con insulina.

En caso se decida usar un agonista del receptor de GLP-1, se debe retirar el iDPP4, ya que el mecanismo de acción va en la misma vía, no teniendo sentido mantener ambas drogas juntas. En pacientes con compromiso renal, se debe disminuir la dosis, no tanto porque ocasione algún daño, sino porque se consigue el mismo efecto con dosis menor al excretarse por vía renal. En el caso de Sitagliptina si la filtración glomerular esta menos de 30 ml/min/1,73m² debe recibir 25 mg/día, entre 30 a 60 ml/min/1,73m² usar 50 mg/día. Las otras iDPP4 tienen un perfil parecido con algunas diferencias, por ejemplo la Saxagliptina se activa después del primer paso por el hígado, en el caso de Vildagliptina no puede darse en una sola dosis, tiene que administrarse en 2 dosis y en el caso de Linagliptina, esta droga se metaboliza vía hepática, por lo que puede administrarse aún en pacientes en insuficiencia renal severa. Esta característica ventajosa tiene que balancearse con el tipo de metabolismo que ocurre intracelularmente usando el mecanismo de transportador glucoproteína p (PgP) ahora conocido como ABCB1, lo cual causa interacción medicamentosa con drogas que usan este mecanismo, es el caso de rifampicina, carbamazepina, difenilhidantoina, ritonavir que son inductores de esta glucoproteína y por lo tanto causa disminución de su eficacia⁽⁸⁾.

Seguridad

Experimentalmente *in vitro*, la presencia de GLP-1 aumenta la replicación de células beta y también disminuye la apoptosis de estas células, abrigando las esperanzas que ocurra igual en islotes humanos⁽⁹⁾. Han pasado ya más de 10 años del uso de estos medicamentos, pero no hay evidencia que este fenómeno se manifieste en el ser humano. De igual manera dadas estas características experimentales, un efecto secundario temido ha sido la presencia de teóricamente una mayor tasa de neoplasias pancreáticas y/o pancreatitis. A la luz de los estudios realizados para seguridad cardiovascular y los de vigilancia farmacológica, esta posibilidad ha quedado muy alejada, hoy en día solo quienes ya han tenido un cuadro de pancreatitis, se debe tenerse en cuenta la valoración de riesgo vs beneficio para considerar su uso seguro.

Desde el año 2008, a raíz del problema “rosiglitazone” que tuvo que retirarse del mercado por relacionarse al aumento de la mortalidad cardiovascular, todo nuevo medicamento para DM2 debe demostrar la llamada seguridad cardiovascular, situación que llevó a esta familia de drogas a realizar los estudios respectivos que demuestren su seguridad, un resumen de las características y resultados de dichos estudios se muestran en la tabla 1.

Al respecto debemos comentar que todos mostraron ser seguros desde el punto de vista cardiovascular, es decir no se relacionaron al aumento de los llamados puntos “duros” (mortalidad del compuesto objetivo primario: mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y stroke no fatal); sin embargo, tanto con la Saxagliptina como con la Alogliptina hubo un aumento del número de pacientes que requirieron hospitalización por insuficiencia cardíaca, con la salvedad que los estudios con la Alogliptina se llevaron a cabo en pacientes después de un episodio de infarto de miocardio no fatal reciente y con la Saxagliptina hubo pacientes con riesgo cardiovascular con criterios más amplios⁽¹⁰⁾.

En el estudio CAROLINA se comparó la Linagliptina con la Glimpirida encontrándose una eficacia similar en el control de la glucemia, pero con menores episodios de hipoglucemia con Linagliptina e igualmente la seguridad cardiovascular fue semejante en ambas drogas⁽¹⁴⁾.

Por otro lado, en el marco de la pandemia mundial COVID-19, han surgido muchas observaciones e investigaciones iniciales, a partir del conocimiento que el coronavirus requiere unirse a zonas de la membrana pulmonar asociadas a ECA-2 para poder ingresar a la célula. En el caso de DPP-4, se conoce que la espícula de MERS-CoV tiene zonas de unión a DPP-4, que se ha señalado se encuentra en todo el endotelio e interviene en la regulación de la respuesta inflamatoria aumentando Nf-Kb, células T. Por otro lado, su bloqueo mediante los iDPP4, se reportó inicialmente que aumentaban las infecciones respiratorias altas; pero posteriores meta-análisis no han demostrado este fenómeno, mostrando seguridad en ese aspecto. Su uso en las personas con DM2 teóricamente podría favorecer no se desarrolle el fenómeno inflamatorio respiratorio severo. Esta es una oportunidad para estudiar los efectos en pacientes con DM2 que están usando iDPP4⁽¹⁵⁾.

En resumen, se tiene en la cartera una familia de medicamentos para el manejo de la DM2, que ocupa un lugar importante en las guías de manejo al poseer una eficacia similar a las clásicas sulfonilureas con la ventaja de presentar menos hipoglucemias y neutralidad en peso, versatilidad al poder combinarse con cualquier otro medicamento oral y parenteral, además de tener una tasa de efectos secundarios bastante baja, es decir son muy seguros.

Tabla 1
Desenlace CV y características de IDPP4

Medicamento	Saxagliptina	Sitagliptina	Alogliptina	Linagliptina
MEGA - ESTUDIO	SAVOR-TIMI53 ⁽¹⁰⁾	TECOS ⁽¹²⁾	EXAMINE ⁽¹¹⁾	CARMELINA ⁽¹³⁾ CAROLINA ⁽¹⁴⁾
Riesgo de muerte cardiovascular	No inferior a placebo para MACE	No inferior a placebo para MACE	No inferior a placebo para MACE	No inferior a placebo para MACE; Linagliptina vs glimepirideno inferior para MACE
Efectos sobre HbA1c Peso Riesgo Hipog.	Si; depende de "combo" Neutro Bajo; depende de "combo"			
ICC/edema	Aumento ¿?	NO	Aumento ¿?	NO
G.I.	NO	NO	NO	NO
Costo Otro	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado No ajuste renal ↓ Microalbuminuria

Referencias bibliográficas

1. **McIntyre N, Holdsworth CD, Turner DS.** Intestinal factors in the control of insulin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1965;25(10):1317-1324.
2. **Vilsbøll T, Holst JJ.** Incretin effect in diabetics. *Diabetologia* 2004;47:357-366.
3. **Mussig K, Staiger H, Machicao F.** Genetic variants affecting incretin sensitivity and insulin secretion. *Diabetologia* 2010;53:2289-2297.
4. **Drucker DJ.** Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:2929-2940.
5. **Lankas GK.** Toxicity inhibiting Dipeptidyl peptidases. *Diabetes* 2005;54:2988-2994.
6. **Nauck MA.** 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.
7. **Hermansen K.** Triple combination to control diabetes mellitus 2. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:733-745.
8. **FDA.** Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers. <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/resources/druginteractionslabeling/ucm093664.htm#inhibitors>.
9. **Farilla L.** GLP1 infusion in zucker rat, pathological control. *Endocrinology* 2003;144:5149-5158.
10. **Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirschberg B, et al.** For the SAVOR TIMI 53 steering committee and investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-1326.
11. **White WB, Cannon ChP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, et al.** Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus *N Engl J Med* 2013;369:1327-1335.
12. **Green JB.** Effect off sitagliptin in cardiovascular outcomes in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2015;373:232-242.
13. **Rosenstock J.** Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events on adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk. *JAMA* 2019;321(1):70-79.
14. **Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, et al.** For the CAROLINA investigators. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2019;322(12):1455-1166.
15. **Lacobellis G.** Covid-19 and Diabetes, Can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes research and clinical practice* 2020;62:1-2.

Contribución de autoría: Hugo César Arbañil-Huamán ha sido el autor del estudio, contribuyendo con concepción, búsqueda electrónica, revisión inicial, el diseño de estudio, redacción, y revisión final.

Conflicto de interés: El autor no tiene conflictos de interés con la publicación de este trabajo.

Financiamiento: Autofinanciado.

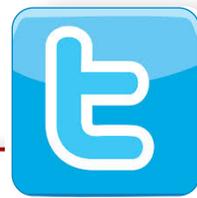
Citar como: Arbañil-Huamán HC. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa tipo-4. *Diagnóstico* (Lima). 2020;59(2): 61-64.

DOI: 10.33734/diagnostico.v59i2.218

Correspondencia: Hugo César Arbañil Huamán **Correo electrónico:** herbanil@gmail.com



Revista
DIAGNÓSTICO



Revista
DIAGNÓSTICO