

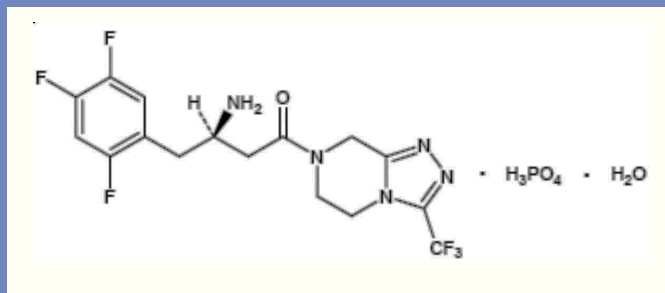
MARIÁN CARRETERO COLOMER

VOCAL DEL COF DE BARCELONA.

Sitagliptina

Antidiabético oral

Sitagliptina es un nuevo agente antidiabético oral que está indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2, en combinación con metformina o con un agente agonista PPAR γ (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas), cuando no se logre un buen control de la glucemia con dieta y ejercicio.



La diabetes mellitus de tipo 2 es mucho más común que la diabetes tipo 1 y, en general, se presenta en la edad adulta, aunque recientemente se está diagnosticando en personas jóvenes. Es una enfermedad de incidencia creciente debido al aumento de la obesidad en la población. En muchos casos, el paciente desconoce su presencia. Los principales síntomas de la diabetes tipo 2 son:

- Aumento de la sed.
- Aumento de la micción.
- Aumento del apetito.
- Fatiga.
- Visión borrosa.
- Infecciones que tardan en curar.
- Impotencia en los hombres.

La diabetes afecta al 5-10% de la población general, pero debe tenerse en cuenta que hay muchos pacientes sin diagnosticar. Su frecuencia aumenta con la edad, con la vida sedentaria y con el exceso de peso.

La fisiopatología de la diabetes tipo 2 presenta dos mecanismos principales: la resistencia a la insulina y la disfunción de las células de los islotes pancreáticos. Posteriormente se registra un aumento de la producción de glucosa en el hígado.

La sensibilidad a la insulina depende de factores genéticos, edad, actividad física, obesidad etc. Resulta frecuente que aparezca resistencia a la insulina antes de que se declare la diabetes tipo 2. La resistencia a la insulina suele aparecer al principio de la enfermedad.

La disfunción de las células beta del páncreas es un factor importante en el desarrollo de la diabetes tipo 2 y en el deterioro del control de la glucemia de los pacientes diabéticos. A medida que se deteriora progresivamente la función del páncreas, junto con la resistencia a la insulina, aparece una carencia de insulina y la hiperglucemia continúa. La diabetes tipo 2 aparece cuando la pérdida de la función de las células beta es significativa.

El aumento de la producción de glucosa por el hígado contribuye de manera importante a la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. En los pacientes con diabetes tipo 2, la producción hepática de glucosa aumenta en ayunas y no se suprime del todo en situación posprandial.

Inhibidores de la DPP-4

Sitagliptina pertenece a una nueva clase de antidiabéticos orales, los inhibidores de la DPP-4 (dipeptil

peptidasa 4), para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Actúan aumentando los niveles circulantes de las hormonas incretinas intactas GLP-1 y GIP.

Hay dos hormonas incretinas principales: el péptido similar al glucagón 1 (GLP 1) y el polipéptido insulinotrópico dependiente de la glucosa (GIP). Ambas estimulan la secreción de insulina en las células beta del páncreas de modo dependiente de la glucosa.

El aumento de las hormonas incretinas circulantes para reducir la glucemia es una nueva aproximación al tratamiento de la diabetes tipo 2. La capacidad de estas hormonas de potenciar la secreción de insulina inducida por la glucosa, las convierte en objetivo del tratamiento antidiabético.

Mecanismo de acción

Sitagliptina actúa inhibiendo la enzima dipeptidil peptidasa de tipo 4 (DPP-4), implicado en la inactivación de hormonas incretinas. Sitagliptina es capaz de incrementar estas hormonas en su concentración y en la duración de su actividad. Actúa fraccionando las hormonas incretinas mediante la rotura de la cadena peptídica en los

aminoácidos prolina o alanina situados en penúltima posición.

Las incretinas son un tipo de hormonas segregadas por el aparato digestivo cuando tiene un estímulo que es el alimento.

La acción principal de las incretinas es el aumento de la secreción de insulina posprandial y la disminución de la producción de la glucosa hepática.

Entre ellas, GLP-1 y GIP actúan incrementando la síntesis y liberación de la insulina por parte de las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas, cuando la glucemia es normal o está algo elevada. Si hay hipoglucemia, no se produce esta reacción.

Sitagliptina es un inhibidor altamente selectivo y potente de la degradación de las hormonas incretinas por la DPP-4, de forma que eleva las concentraciones de GLP-1 y GIP intactos.

Al aumentar la concentración de las hormonas, sitagliptina aumenta la liberación de insulina de forma dependiente de glucosa. También reduce la concentración de glucagón de forma dependiente de la glucosa. En ensayos clínicos en pacientes con diabetes tipo 2 con hiperglucemia se mostró que este mecanismo reduce la hemoglobina glucosilada y la glucemia en ayunas y posprandial. Sitagliptina está indicada en combinación con metformina o con sulfonilurea y metformina, o con un agonista PPAR, cuando el tratamiento con estos fármacos no logra un control adecuado.

Farmacocinética

Tras la administración oral de una dosis de 100 mg a personas sanas, sitagliptina se absorbe con rapidez.

La concentración plasmática máxima se alcanza entre 1 y 4 horas tras su administración. La biodisponibilidad absoluta de sitagliptina es del 87% aproximadamente. La

administración con alimentos grasos no posee efecto alguno.

El volumen medio de distribución en estado estacionario tras una dosis intravenosa de 100 mg a personas sanas es de 198 litros. La unión a proteínas plasmáticas es de un 36%.

Sitagliptina se elimina principalmente a través de la orina en forma intacta (79%). El 16% se elimina en forma de metabolitos, de los cuales se ha detectado hasta un total de seis.

La eliminación se produce a través de las heces en un 13% y la orina en un 87% en la semana siguiente a su administración.

Farmacodinamia

Sitagliptina es un inhibidor potente y altamente selectivo de la enzima DPP-4. En un estudio de dosis múltiples, la administración por vía oral de sitagliptina a 56 personas sanas produjo una inhibición del 80% respecto al placebo de la actividad de la DPP-4 en un plazo de 24 h para dosis de 50 mg/día y multiplicó por 2-3 las concentraciones posprandiales de GLP-1 activo en comparación con un placebo.

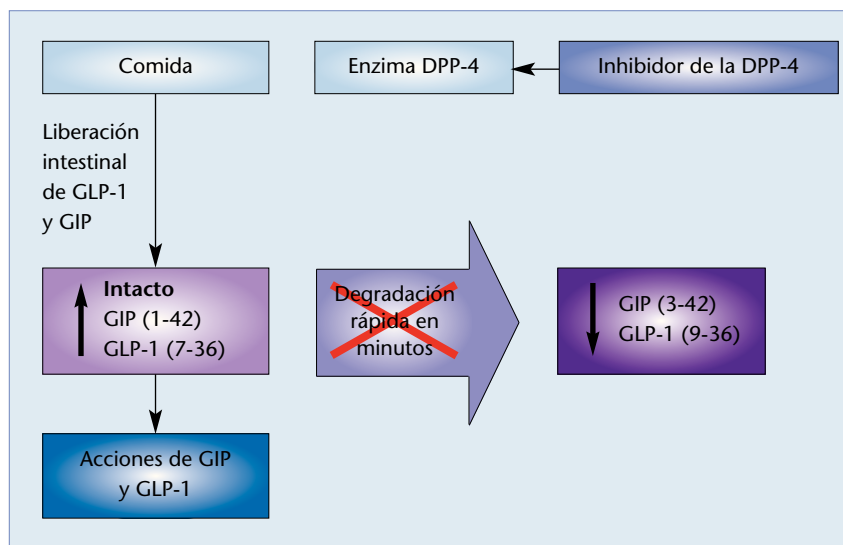
La administración por vía oral de una sola dosis de sitagliptina a pacientes con diabetes tipo 2 inhibe la enzima DPP-4 durante 24 h, por lo que las concentraciones circulantes de GLP-1 y GIP se multiplican por 2, aumentan las concentraciones plasmáticas de insulina y péptido C y disminuyen las concentraciones de glucagón y glucosa en ayunas, así como la variación de la glucosa tras una sobrecarga oral de glucosa o tras una comida.

Seguridad y tolerabilidad

En los estudios clínicos controlados, sitagliptina fue bien tolerado. La incidencia general de efectos adversos en los pacientes tratados con sitagliptina fue similar a la registrada en los tratados con placebo.

La incidencia global de hipoglucemia fue del 1,2% en los pacientes tratados con sitagliptina, 100 mg/día, y del 0,9% en los pacientes tratados con placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes, además de hipoglucemia, fueron náuseas, estreñimiento, flatulencia y edema periférico. ■



La inhibición de la DPP-4 aumenta las concentraciones de las incretinas intactas (GLP-1 y GIP).