

Artículo de revisión

El papel de los inhibidores de la DPP4:
un enfoque actual en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2



The Role of the DPP4 Inhibitors: A Current Approach in the Management of Diabetes Mellitus type 2
El papel de los inhibidores de la DPP4: un enfoque actual en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2

Kweilan Yap-Campos,* Xatziri Sánchez-Gálvez,** Carlos A. Rivero-López***

ATEN FAM 2017;24(3)

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, complicaciones de la diabetes

Key words: diabetes mellitus type 2, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, diabetes complications

Palavras chave: diabetes mellitus tipo 2, inibidores da dipeptidil peptidase-4, complicações diabéticas

*Técnico Académico, Subdivisión de Medicina Familiar, Facultad de Medicina, UNAM.

Residente de Medicina Interna. HGZ no.1 IMSS, Tepic Nayarit *Profesor de la Subdivisión de Medicina Familiar, Facultad de Medicina, UNAM

Correspondencia:
Carlos A. Rivero López.
carloscarlos@prodigy.net.mx

© 2017 Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, División de Estudios de Posgrado. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) está considerada como una de las enfermedades que mayor morbimortalidad tendrá en los próximos años en todo el mundo. En la actualidad se han desarrollado nuevas líneas terapéuticas que permiten ejercer un mejor control sobre esta patología. En este artículo se analizan los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) como un enfoque en el tratamiento de la DM.

Summary

Diabetes mellitus type 2 (DM2) is considered one of the illnesses that greater morbidity and mortality will have around the world in the coming years. Currently we have developed new therapeutic lines that allow better oversight of this pathology. This article analyzes dipeptidyl peptidase 4 inhibitors (DPP4) as a focus on the treatment of DM.

Resumo

Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é considerada uma das enfermidades que terá aumentado a morbidade e mortalidade nos próximos anos em todo o mundo. Atualmente tem se desenvolvido novas linhas terapêuticas que permitem o controle melhor desta doença. Neste artigo são analisados os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP4) como uma abordagem para o tratamento de la DM.

Sugerencia de citación: Yap-Campos K, Sánchez-Gálvez X, Rivero-López CA. El papel de los inhibidores de la DPP4: un enfoque actual en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2. Aten Fam. 2017;24(3):136-139.

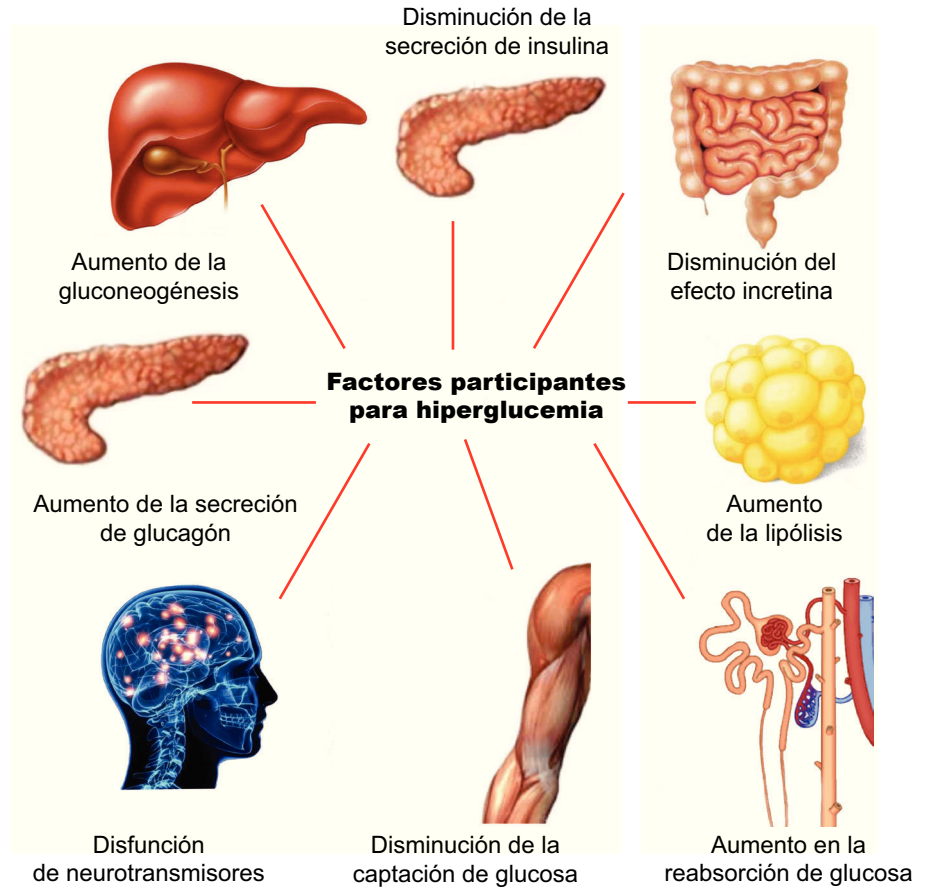
La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica de causas múltiples; los estilos de vida poco saludables, altamente prevalentes entre la población mexicana propician obesidad y sobrepeso, ambos constituyen los principales factores de riesgo modificables de la diabetes.

Es indudable que la DM será la primera causa de morbilidad en el mundo;¹ en México 6.5 millones de personas padecen diabetes, la prevalencia actual es de 9.4%, de estos pacientes 50% conoce su diagnóstico, 85% de ellos recibe tratamiento médico y cerca de 25% logra estar en metas de control con una hemoglobina glicosilada (HbA1c) menor a 7%.² En el país más de 70 000 personas mueren al año a causa de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y sus complicaciones; se espera que para el año 2030, 16.5 millones de mexicanos la padezcan;³ debido a las comorbilidades que la DM acarrea, la esperanza de vida de una persona que la padece disminuye entre 5 y 10 años.⁴

Es importante mencionar que al hablar de metas terapéuticas en DM2, no basta con referirse exclusivamente a una glicemia adecuada, es indispensable tomar en cuenta un conjunto de circunstancias relacionadas entre sí como: la presencia de complicaciones micro y macrovasculares; comorbilidades; interacciones medicamentosas; efectos secundarios; monitoreo capilar; costos y apego al tratamiento; posibilidades de hipoglucemia y aumento de peso; así como a la presencia de daño renal.⁵

Múltiples estudios recomiendan mantener un control metabólico adecuado debido a sus beneficios. El Estudio Prospectivo de la diabetes mellitus en el Reino Unido (UKPDS, por sus siglas en inglés), ha generado un gran impacto, en él se implementó el concepto “efecto

Figura 1. Representación esquemática del octeto ominoso adaptada de DeFronzo⁷



ATEN FAM 2017;24(3)

Tabla 1. Medicamentos disponibles en México para la diabetes mellitus

Medicamento	Oral	Inyectable
Sulfonilureas/glinidas	*	
iAG	*	
Tiazolidonas	*	
IDPP4	*	
ISGLT2	*	
Metformina	*	
Agonistas receptor GLP1		*
Insulinas		*

(iAG: inhibidores de la α -glucosidasa; ISGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio glucosa tipo 2; GLP1: péptido similar al glucagón tipo 1)

Yap-Campos K y cols.

de legado”, en el cual establece que si el médico realiza un estricto control metabólico, así como de los factores de riesgo (peso, actividad física, colesterol, triglicéridos, presión arterial, etc.), durante los primeros 10 años de su diagnóstico, logrará disminuir los riesgos relativos de enfermedad microvascular en 25% y macrovascular en 16%, y se heredará por 10 años esta disminución de riesgos relativos.⁶

La fisiopatología de la DM va del triunvirato hasta el octeto ominoso⁷ lo cual está relacionado con insuficiencia de las células β del páncreas, aumento en la secreción de glucagón, mayor gluconeogénesis, incremento de la lipólisis, resistencia a la insulina, disminución del efecto incretina, disminución de la captura de glucosa a nivel periférico, mayor reabsorción de glucosa a nivel renal y alteraciones de los neurotransmisores (figura 1).⁷

Como resultado de estos conocimientos hoy en día se cuenta con una mayor cantidad de medicamentos tanto orales como inyectables para un mejor control de la DM2 (tabla 1).⁸

Dentro de esta diversidad de tratamientos se encuentran los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (IDPP4), los cuales se recomiendan como tratamiento de segunda o tercera línea y ofrecen un panorama muy alentador para los pacientes que tienen DM2.⁸

La ingesta de carbohidratos en la dieta estimula la secreción intestinal principalmente de dos péptidos, el GLP1 y el GIP (polipéptido inhibidor gástrico) los cuales participan en la regulación de la glucosa. El GIP es producido por las células K que se encuentran en el duodeno y la primera parte del yeyuno, mientras que el GLP1 es sintetizado por las células L, las cuales se encuentran

principalmente en el íleon y el colon.⁹ El efecto biológico en esta homeostasis de regulación de la glucosa es mayor con los GLP1 que con el GIP. El resultado de estas acciones se refleja, principalmente, como un aumento en la secreción de la insulina y una supresión de glucagón, lo cual genera una reducción de la producción de glucosa hepática y una mejor utilización de la glucosa a nivel periférico por un aumento en la sensibilidad de la insulina, lo cual propicia una disminución de la lipólisis; sin embargo, la duración de este efecto es menor a cuatro minutos porque la enzima DPP4 bloquea esta acción e inactiva al GLP1. Este efecto incretina está disminuido en los pacientes con diabetes tipo 2. Tomando en cuenta lo anterior, se desarrollaron medicamentos que son análogos al GLP1 y otros cuyo mecanismo de acción es inhibir a la DPP4, ambos perpetúan el efecto homeostático metabólico de las incretinas. Otros efectos biológicos secundarios de los análogos al GLP1 son: retardo en el vaciamiento gástrico y activación del núcleo hipotalámico ventromedial (centro de saciedad), esto conlleva a una disminución de peso corporal; hay evidencia de una mejoría en la función ventricular y disminución de la zona de necrosis en el infarto agudo de miocardio.^{8,5}

En México existen actualmente cinco IDPP4 (Sitagliptina, Saxagliptina, Vildagliptina, Linagliptina y Alogliptina) los cuales comparten características en común y acción similar. Se pueden combinar con metformina y tener una presentación dual en una sola tableta. La mayoría de los IDPP4 se eliminan vía renal a excepción de linagliptina, que se excreta vía bilio-digestiva, por ello, no requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal crónica. Son fármacos bien tolerados con un bajo perfil

de toxicidad y con efectos secundarios mínimos, siendo la nasofaringitis el más frecuente.^{10,11}

Históricamente se ha reportado el incremento de eventos cardiovasculares como consecuencia de los tratamientos dirigidos a la diabetes mellitus,¹² por ello existe actualmente una regulación por parte de la *Food Drug Administration* (FDA) para valorar el perfil de seguridad cardiovascular y renal que deben demostrar los fármacos de recién lanzamiento para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En este sentido, se han desarrollado estudios con los GLP1, los inhibidores de la DPP4 y los inhibidores del SGLT2.¹³⁻¹⁵

Dentro de los estudios referentes a los IDPP4 se encuentran el Examine, Savior y Tecos, en los cuales se ha comparado la seguridad cardiovascular de los IDPP4 *vs* placebo; y se ha determinado que no existe diferencia significativa contra el placebo, lo que se traduce en una mayor seguridad cardiovascular.¹⁶⁻¹⁸

Actualmente, del estudio Carolina (que se encuentra en el quinto de siete años de estudio de doble ciego, aleatorizado, en un cara a cara contra glimepirida 1-4 mg) se esperan resultados que brinden mayor información sobre la seguridad cardiovascular de estos fármacos.

Resulta interesante observar que en los estudios que comparan los riesgos cardiovasculares de los diferentes IDPP4 contra su mejor “comparador” existe una diferencia significativa a favor de los IDPP4.^{19,20}

En el metaanálisis reportado por Johansen,²¹ se compara linagliptina (inhibidor del DPP4) contra glimepirida y se observa una franca ventaja del IDPP4 en relación con la disminución de los riesgos cardiovasculares. Asimismo, se observa en los reportes de Gallweits y col.,²²⁻²⁴ un beneficio mayor al comparar

a linagliptina contra glibenclamida, con un mejor beneficio combinado al no aumentar de peso y tener menos episodios de hipoglucemia, lo que se traduce en un mejor control glicémico y menor riesgo cardiovascular. Este triple beneficio de los IDPP4 sobresale por encima del resto de los fármacos que actualmente se encuentran a disposición de los médicos.

Conclusiones

Es evidente que el control de la DM previene el desarrollo de las complicaciones micro y macrovasculares o bien, puede retrasarlas; sin embargo, en México los estudios epidemiológicos demuestran de forma contundente que existe un control deficiente de los pacientes con diabetes. Por lo tanto, es necesario mejorar el control y anticiparse a la presentación de riesgos cardiometabólicos. Es aconsejable utilizar el procedimiento diagnóstico más asequible para cada paciente, así como individualizar la estrategia terapéutica. La dieta y el ejercicio aeróbico son beneficiosos, así como la consecución de los objetivos terapéuticos en el paciente diabético, los cuales facilitan el control y evitan complicaciones tempranas.²⁵ Las nuevas guías terapéuticas son cada vez más eficientes y han permitido disminuir a corto y largo plazo las comorbilidades y complicaciones de la diabetes. Contar con medicamentos como los GLP1 y los IDPP4 ha permitido actualmente alcanzar no solo metas de control en los pacientes, sino disminuir el riesgo de hipoglucemias y el aumento de peso.²¹ Se debe conseguir la mayor adherencia posible de los pacientes al tratamiento, así como una mayor implicación y metas más realistas, enfocadas en individualizar

el tratamiento y adaptar los objetivos al entorno y contexto del paciente.

Referencias

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas [Internet]. [Citado 2017 abril] Disponible en: www.idf.org/diabetesatlas
2. International Diabetes Federation. The diabetes epidemic: facts [Internet]. 2011. Disponible en: www.worlddiabetesday.org/files/docs/diabetes_facts.pdf
3. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. 2ª ed. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2013.
4. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas [Internet]. [Citado 2017 junio] Disponible en: www.idf.org/diabetesatlas
5. Merlin CT, et al. Systematic literature review of DPP4 inhibitors in patient with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. *Diabetes Ther.* 2016;7:439-54.
6. Chalmers J, Cooper ME. UKPDS and the legacy effect. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1618-20.
7. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet. *Diabetes.* 2009;58(4):773-95.
8. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:7-18.
9. Drucker DJ. Therapeutic potential of dipeptidyl peptidase iv inhibitors for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Invest Drugs.* 2003;12(1):87-100.
10. Bailey CL. Renal glucose reabsorption inhibitors to treat diabetes. *Trends in Pharmacological sciences.* 2011;32(2).
11. Neumiller, Wood L, Campbell RK. Dipeptidyl peptidase-4-inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy.* 2010;30:463-84.
12. UKPDS 33 study group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352:837-53.
13. Saydah SH, et al. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed. *Diabetes. JAMA.* 2004;291(3):335-42.
14. Gooben K, Graber S. Longer term safety of DPP4 in patients with type e diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes, obesity and metabolism.* 2012;14:1061-72.
15. Harshal R, et al. Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *The American Journal of Cardiology [Internet].* Disponible en: www.ajconline.org/10.1016.amjcard.2012.04.06.
16. White WB, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1327-35.
17. Schernthauer G. Diabetic nephropathy: new approaches for improving glycemic control and reducing risk. *J Nephrol.* 2013;26(6):975-85.
18. Karagiannis Thomas, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systemic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012;344:e1369.
19. Study Caroline [Internet]. [Citado 2017 abril 5]. Disponible en: www.clinicaltrials.gov
20. Nikolaidis LA, Mankard S, Sokos GG. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation.* 2004;109:962-5.
21. Johansen OE, Neubacher D, von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme. *Cardiovasc-diabetol.* 2012;11:3.
22. Gallwitz B1, Rosenstock J, Emser A, von Eynatten M, Woerle HJ. Linagliptin is more effective than glimepiride at achieving a composite outcome of target HbA_{1c}< 7% with no hypoglycaemia and no weight gain over 2 years. *Int J ClinPract.* 2013;67(4):317-21.
23. Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, Neubacher D, Woerle HJ, Dugi KA. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes ObesMetab.* 2011;13(3):258-67.
24. Rehman MB, et al. Efficacy and safety of DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Diabetes and metabolism.* 2017;431:48-58.
25. Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes. IDF [Internet]. 2012; [citado 2017 abril 5]. Disponible en: www.idf.org