



Revista Médica de Trujillo

Publicación oficial de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo - Perú

Artículo de Revisión

Aplicación clínica de los inhibidores de dipeptidil peptidasa IV en diabetes mellitus tipo 2

Clinical application of dipeptidyl peptidase IV inhibitors in type 2 Diabetes Mellitus

Anderson Aguirre-Rodriguez¹, Nicolle Abanto-Mercado¹, Ingrid Acosta-Alva¹, Diego Aguilar-Carranza¹,
Dennis Aguilar-Córdova^{1, a}, Jorge Plasencia-Alvarez^{2, b}

1. Estudiante de pregrado de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo, Perú 2. Docente del Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo, Perú. a. Sociedad de estudiantes de medicina de la Universidad Nacional de Trujillo b. Magister en ciencias

Correspondencia.

Anderson Jesús Aguirre
Rodríguez

Teléfono: 997134176

Correo: aaguirrer@unitru.edu.pe

Dirección del autor:
Av. Condorcanqui 2147

Recibido: 13/08/21

Aceptado: 04/09/21

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 es un trastorno metabólico caracterizado por resistencia a la insulina e hiperglucemia. Como parte de la terapia farmacológica, se ha venido incluyendo medicamentos conocidos como inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa-IV, puesto que la actividad de esta enzima se encuentra incrementada en pacientes diabéticos. Con la inhibición competitiva reversible de la enzima, se evita la hidrólisis de sus sustratos, principalmente las incretinas endógenas GLP-1 y GIP, secretadas a nivel del intestino delgado en respuesta a la ingesta de alimentos. De esta manera se potencia su efecto incretina, basado principalmente en el control glucémico a través de la disminución de secreción de glucagón, aumento de respuesta insulínica y estimulación de crecimiento celular a nivel pancreático. Se realizó esta revisión bibliográfica con el objetivo de actualizar los conocimientos sobre el uso clínico de los inhibidores de dipeptidil peptidasa-IV, analizando la farmacocinética, farmacodinámica, efectividad clínica y seguridad de los principales inhibidores de esta enzima, empleados como tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, una enfermedad de prevalencia creciente en la actualidad, frecuente en adultos, y cada vez más común en grupos más jóvenes.

Palabras Clave: Diabetes Mellitus Tipo 2, tratamiento, Inhibidores de la Dipeptidil-Peptidasa IV, incretinas (Fuente: DeCS).

SUMMARY

Type 2 diabetes mellitus is a metabolic disorder characterized by insulin resistance and hyperglycemia. As part of the pharmacological therapy, a new class of drugs known as inhibitors of the dipeptidyl peptidase-IV enzyme has been included, since the activity of this enzyme is increased in diabetic patients. With reversible competitive inhibition of the enzyme, the hydrolysis of its substrates, mainly the endogenous incretins GLP-1 and GIP, secreted at the level of the small intestine in response to food intake, is avoided. In this way, its incretin effect is enhanced, based mainly on glycemic control through the decrease of glucagon secretion, increase in insulin response and stimulation of cell growth at the pancreatic level. This literature review was conducted with the aim of updating knowledge on the clinical use of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors, analyzing the pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical effectiveness and safety of the main inhibitors of this enzyme, used as a treatment in patients with type 2 diabetes mellitus, since it is a problem of increasing prevalence today and although it is common in adults, is becoming more common in younger groups.

Keywords: Diabetes Mellitus Type 2, Treatments, Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors, incretins (Source: MeSH).

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un trastorno metabólico caracterizado por hiperglucemia causada por resistencia a la insulina (1) y que representa aproximadamente el 90% de todos los casos de diabetes (2). Se presenta frecuentemente en personas mayores de 45 años; sin embargo, cada vez es más común en grupos más jóvenes debido al aumento en los niveles de obesidad y sedentarismo (1). En el Perú, la DM2 representa un problema de salud importante, siendo su prevalencia de 22,1 casos por cada 100 000 habitantes en el 2018 (3).

La actividad de la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-IV) aumenta en pacientes con esta enfermedad, alterando su acción reguladora sobre las hormonas peptídicas de origen gastrointestinal (4). Por esta razón, desde hace más de 20 años, la inhibición de esta enzima se ha desarrollado como un posible tratamiento de DM2. Desde entonces, diversos estudios han evaluado su efecto sobre los niveles de glucosa y hemoglobina glicosilada en pacientes con hiperglucemia, la seguridad de su uso y su acción bioquímica (5,6); de esta forma se han podido impulsar el desarrollo de drogas no tóxicas y con la farmacocinética y farmacodinámica deseadas para obtener el mayor impacto terapéutico (7); Sin embargo, aún continúa el estudio de los mecanismos de acción de estos medicamentos y los efectos positivos o negativos que generan en nuestro organismo. Debido a ello, este trabajo tiene como finalidad explicar el uso clínico de los inhibidores de DPP-IV (DPP-IVi) como tratamiento para la DM2, en función de aportar un nuevo enfoque de su uso en la actualidad.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica estructurada de artículos indexados en Pubmed, Scielo y Lilacs, con los keywords de MeSH: "Type 2 Diabetes Mellitus", "Treatments", "Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors", "incretins"; y las palabras claves de

DeCS: "Diabetes Mellitus Tipo 2", "Tratamiento", "Inhibidores de la Dipeptidil-Peptidasa IV", "incretinas". Se seleccionaron publicaciones relevantes y de interés con formato de artículos de investigación, artículos de revisión y ensayos clínicos. Además, no hubo restricción de idioma al seleccionar los estudios, mismos que fueron evaluados en función de su calidad y validez.

REGULACIÓN DE LA ENZIMA DPP-IV SOBRE LAS INCRETINAS

Regulación del GLP-1

El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) pertenece a la superfamilia de péptidos de glucagón (8), son hormonas sintetizadas en el yeyuno y en el colon por las células L (9,10).

El GLP-1 es secretado tras la ingestión de carbohidratos, proteínas y grasas; la tasa de entrada de glucosa sobresaatura su captación en el duodeno y se filtra hasta el yeyuno estimulando así la secreción de GLP-1 (11), luego esta hormona se transporta hacia la sangre, donde su concentración pasa de 5-10 pmol/L en ayunas a 15-50 pmol/L post prandial (12).

El GLP-1 actúa como ligando en sus receptores (GLP-1R), ubicados en las células α y β de los islotes de Langerhans, esta interacción aumenta la concentración de iones calcio y AMPc (13,14), iniciando una cascada de señalización que provoca el transporte de las GLUT2 hacia la membrana de las células β ; al mismo tiempo, estimula la actividad de la glucocinasa (GK) y produce la exocitosis de insulina contenida en los gránulos secretores hasta en un 70%. La cascada de señalización también activa la vía de la proteína cinasa A (PKA), lo que estimula la transcripción del gen insulina y el aumento de la síntesis *de novo* de insulina (13). Además, la activación del GLP-1R favorece la proliferación de células β pancreáticas y disminuye su apoptosis, incrementando así su masa celular (10,15).

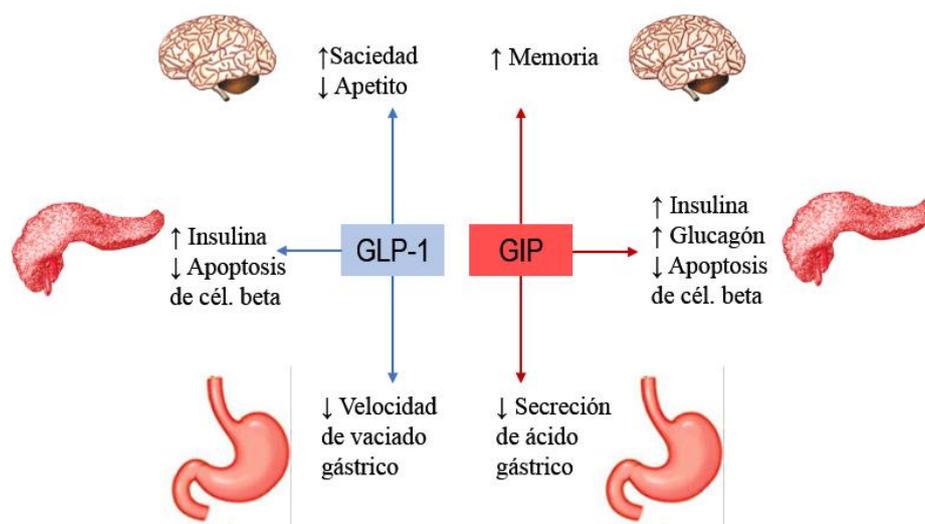


Figura 1: Funciones de las incretinas GIP y GLP-1 en diferentes órganos.

La importancia de GLP-1 radica en su efecto biológico antidiabético disminuyendo la glucosa post prandial, y otras acciones que se ilustran en la figura 1 (16).

Sin embargo, la función de GLP-1 está limitada por su tiempo de vida media de dos minutos, debido a que son degradados por la acción de DPP-IV (17).

La DPP-IV es una serina exopeptidasa, distribuidas en las membranas celulares del hígado y riñón, y de forma soluble en la sangre, donde es secretada por las células endoteliales. Esta enzima tiene la capacidad de eliminar los dipéptidos N-Terminales, al cortar en la posición 2 correspondiente al aminoácido alanina, (18) y así los oligopéptidos sobrantes quedan truncados e inactivos (19).

La sensibilidad de la DPP-IV por su sustrato (GLP-1) es elevada; pues incluso cuando el péptido es recién sintetizado, ya está siendo degradado en los capilares del intestino y la cantidad no degradada pasa a la circulación entero portal; en el hígado se degrada cerca del 50% y en la circulación sistémica es degradado por DPP-IV soluble, solo el 8% restante llega al páncreas (20).

Esta enzima tiene una elevada actividad y altos niveles séricos en personas con DM2; además del aumento de degradación de GLP-1 por DPP-IV, la secreción de esta incretina también se encuentra disminuida (10,16).

Regulación del GIP

El polipéptido insulínotropo dependiente de glucosa (GIP), es otro sustrato característico regulado

por la actividad catalítica de DPP-IV, responsable del efecto incretina (4).

Este es un péptido de 42 aminoácidos con la forma GIP (1-42) (21), es parte de la familia correspondiente a la secretina-glucagón; su síntesis y posterior liberación tiene lugar en las células K del intestino delgado (mayormente en el duodeno) tras la ingesta de carbohidratos o lípidos, también a nivel del sistema nervioso central y glándulas salivales (22).

Durante el ayuno, los niveles de GIP son bajos y la ingesta de alimentos desencadena su liberación, incrementando sus niveles plasmáticos, hecho que favorece la secreción de GLP-1. De esta forma GIP promueve la secreción de insulina desde las células β de los islotes pancreáticos. Además, aumenta la captación de ácidos grasos, estimula la síntesis de lípidos e inhibe la lipólisis en células adiposas (23).

GIP logra su efecto por medio de un receptor único, el GIP-R (22). Este receptor pertenece a la superfamilia del receptor B1 acoplado a proteína G, que activa las proteínas G- α s y estimula la producción de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) al unirse al ligando (4). Una vez que GIP está en la circulación, es degradado por escisión de los dos aminoácidos N-terminales en la posición de alanina, mediada por DPP-IV, transformándolo en el fragmento truncado GIP (3-42), eliminando así su acción glucorreguladora debido a una disminución en la afinidad a su receptor (figura 2) (4). Tiene una vida media plasmática de aproximadamente 7 min (22) y la mayor parte de su degradación ocurre dentro de los vasos que drenan el mesenterio y dentro de la circulación portal y lecho hepático (4).

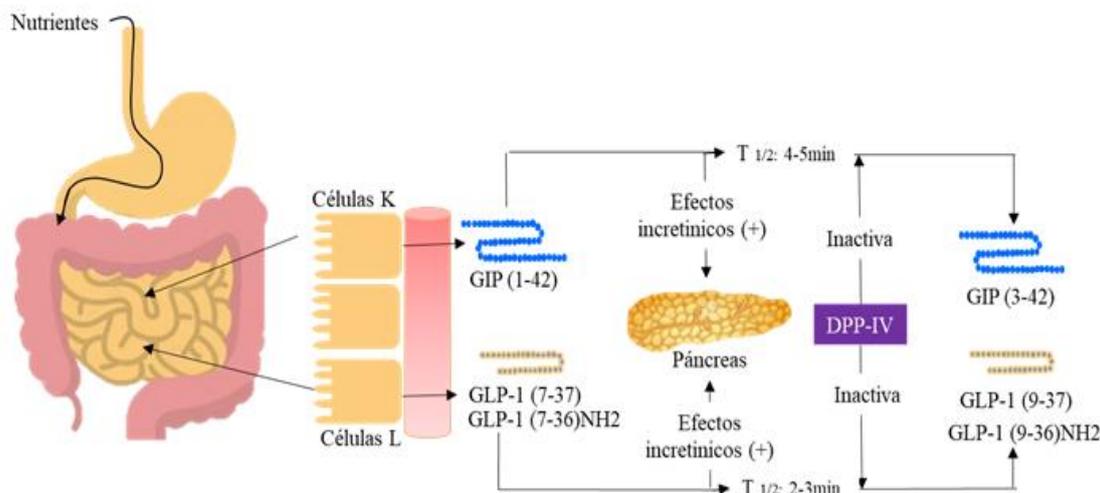


Figura 2: Mecanismo de escisión de GIP y GLP-1 mediada por la DPP-IV.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS DPP-IVi:

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IVi) ejercen una acción antihiper glucemiante secundaria a las acciones de los sustratos fisiológicos de esta enzima, cuyas concentraciones se incrementan al inhibir la actividad catalítica de DPP-IV.

Puesto que, cuando los inhibidores se unen a la DPP-IV, provocan una inhibición competitiva reversible tanto de la enzima como de la hidrólisis de las incretinas endógenas (sus sustratos), así también potencian la acción incretina que se traduce en menor secreción de glucagón y mayor respuesta insulínica (25,26,27).

Si bien se ha considerado que GLP-1 es el actor principal en la mediación del efecto terapéutico de los DPP-IVi, también se ha estudiado el papel del GIP en dicha acción (25).

El GLP-1 es claramente el principal sustrato fisiológico de DPP-IV, y su nivel aumentado, luego de la inhibición de la DPP-IV, se ha asociado con una mejora en la homeostasis de la glucosa; ya que, en las células β pancreáticas: aumenta la síntesis de insulina, estimula el crecimiento celular y evita la apoptosis. Sin embargo, se ha demostrado que la eficacia de esta inhibición disminuye si la señalización de GLP-1 también se reduce, esto podría suceder cuando los receptores de GLP-1 se reducen o eliminan (25,26).

La segunda incretina, GIP, también aumenta en concentración cuando se inhibe a DPP-IV. Aunque

anteriormente se había descartado la posibilidad de su utilidad terapéutica, debido a que su capacidad para estimular la secreción de insulina se ve gravemente afectada en pacientes con DM2; posteriores estudios han demostrado que su efecto insulínico es capaz de restaurarse, al menos parcialmente, cuando se mejora el control glucémico en pacientes con DM2.

Entonces, con la acción de los DPP-IVi, se logra una disminución en el nivel de glucemia, aunque cuando este valor disminuye incluso por debajo de lo normal, las mismas incretinas actúan nuevamente para mejorar la homeostasis de glucosa. Por un lado, GLP-1 disminuye su capacidad de supresión de la secreción de glucagón; mientras que, GIP mejora las respuestas contrarreguladoras del glucagón, lo que podría contribuir aún más al riesgo mínimo de hipoglucemia asociado con DPP-IVi (25).

Efectos biológicos de los DPP-IVi

Basándose en el mecanismo de acción de los DPP-IVi, se describe una combinación de efectos insulínicos y glucagonostáticos como agentes antidiabéticos (25).

Como se ha señalado anteriormente, estos efectos son indirectos y están mediados por los sustratos sobre los cuales actúa DPP-IV, cuya actividad estará completamente inhibida y, por lo tanto, los sustratos serán protegidos y podrán generar efectos terapéuticos que beneficien a los pacientes con DM2 (figura 3) (25).

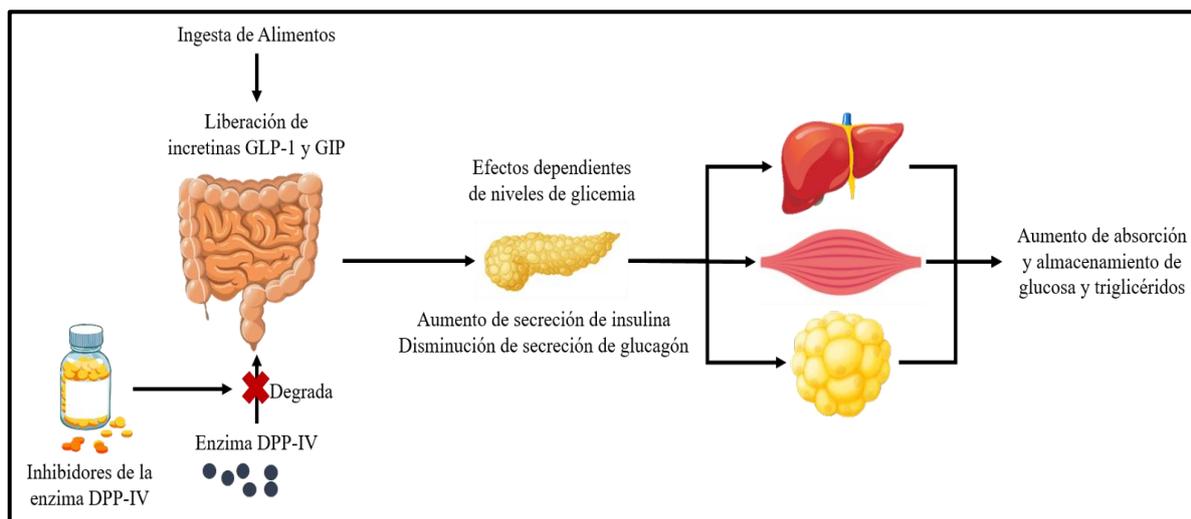


Figura 3: Efectos biológicos de los DPP-IVi.

El aumento de los niveles de GLP-1 biológicamente activo e intacto y del GIP aumentan los niveles de secreción de insulina y reducen la secreción de glucagón de forma dependiente a la glucosa en ayunas o postprandial. Por otro lado, la degradación del péptido tirosina tirosina (PYY) resulta en niveles más bajos del metabolito anorexigénico PYY 3-36, esto contrarresta cualquier efecto supresor de apetito por aumento de GLP-1, lo que reduce cualquier efecto sobre el peso corporal. Aunque todavía no se esclarecen los efectos terapéuticos de la acción de los DPP-IVi sobre otros sustratos; los efectos ya descritos resultan en niveles reducidos de glucosa en ayunas y postprandial, riesgo mínimo de hipoglucemia y neutralidad de peso (25).

Además, se ha demostrado que los DPP-IVi disminuyen el riesgo cardiovascular, los niveles de triglicéridos y generan cambios mínimos en la presión arterial. A diferencia del tratamiento con otros

fármacos, los DPP-IVi parecen evitar la progresiva degeneración de las células β pancreáticas y así, preservar su capacidad secretora de insulina; lo que mejora sustancialmente el control glucémico. Sin embargo, cabe resaltar que pueden llegar a presentarse efectos adversos como molestias gastrointestinales y reacciones de hipersensibilidad e, incluso, hay casos de aparición del síndrome de Stevens-Johnson (26).

PRINCIPALES DPP-IVi EN EL TRATAMIENTO DE DM2

Los DPP-IVi son agentes antidiabéticos orales que inhiben selectivamente la enzima DPP-IV (27). De estos inhibidores, los más utilizados clínicamente en el tratamiento de DM2 están agrupados en relación a sus distintos modos de unión con el sitio activo de la enzima, que se ilustran en la figura 4.

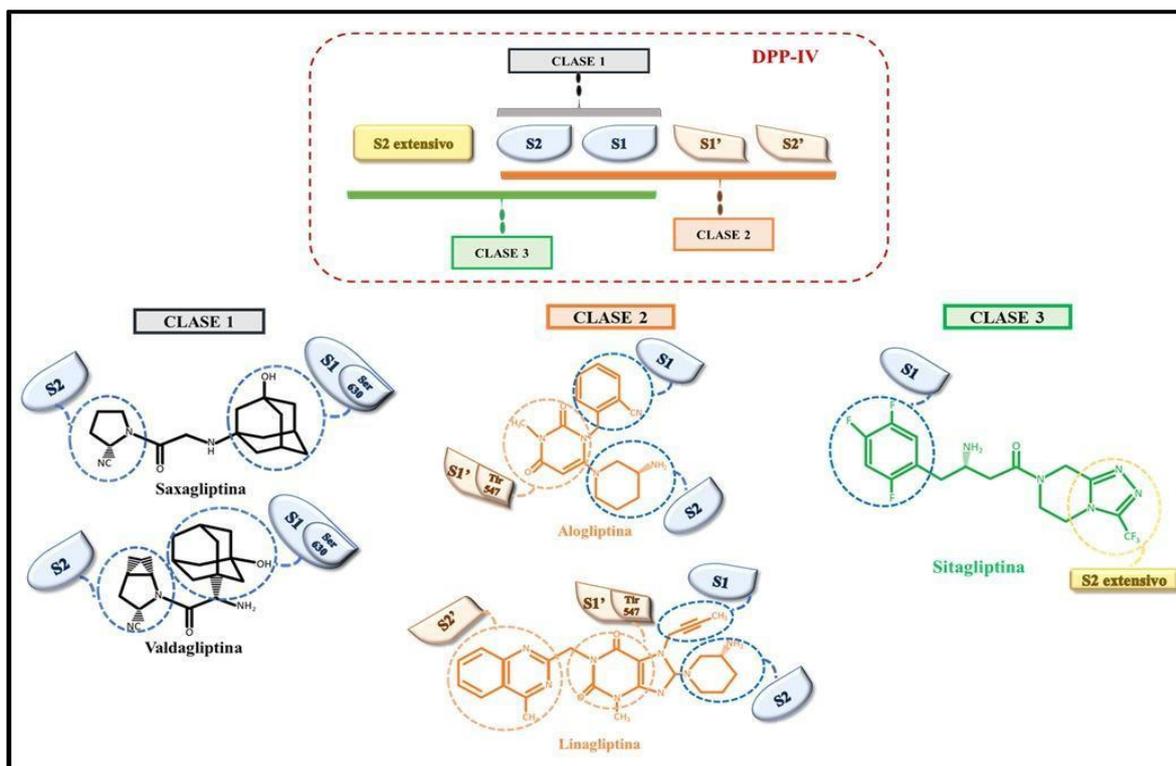


Figura 4: Estructuras químicas de las 3 clases de DPP-IVi clínicamente aprobados por la FDA (Administración de Medicamentos y Alimentos).

Clase 1: Los inhibidores de esta clase, unen sus restos de cianopirrolidina al subsitio S1, formando un enlace covalente entre el grupo nitrilo y Ser 630 de la molécula DPP-IV, y sus grupos hidroxiamantilo se unen al subsitio S2 (29).

Esta clase comprende a: Saxagliptina y vildagliptina, aunque estos se unen de manera similar, la saxagliptina tiene una actividad 5 veces mayor que la vildagliptina, lo cual se atribuye a su cianopirrolidina ciclopropanada (29).

- **Saxagliptina:**

Farmacodinámica y farmacocinética: La saxagliptina puede inhibir las enzimas DPP-VIII, DPP-IX, y a su vez a la proteína de activación de los fibroblastos. Presenta una biodisponibilidad de 60%. Su metabolismo es hepático, a través del CYP-450 y la enzima CYP 3A4/5, el cual permite obtener un metabolito activo llamado 5 hidroxiasaxagliptina, el cual también permite la inhibición selectiva, reversible y competitiva de la enzima DPP-IV. Luego, de 15 días, la saxagliptina puede inhibir la enzima DPP IV de 50 a 79 %, dependiendo de la dosis administrada. Debido a su tipo de metabolismo, debe considerarse las interacciones con diversos fármacos

que presentan como sustrato al CYP-450, por ejemplo: diltiazem, rifampicina, simvastatina, ketoconazol, entre otros; no obstante, estudios recientes afirman que no se necesita realizar ajuste de dosis en enfermedad hepática. (27).

Eficacia clínica: Saxagliptina no es superior a metformina en relación a la reducción de la HbA1c. Sin embargo, si se administra con metformina durante 6 meses se puede alcanzar una reducción de HbA1c hasta del 2,5 %, el cual es superior a la reducción que genera cada fármaco administrado individualmente (27).

Seguridad: Este fármaco frecuentemente presenta buena tolerancia, seguridad y bajo riesgo de hipoglucemia. Debido, a la farmacocinética que presenta puede generar efectos positivos en la célula β del páncreas y en ERC, reducir los eventos de hipoglucemia y no generar variación en el peso (27).

- **Vildagliptina:**

Farmacodinámica y farmacocinética: La vildagliptina, al igual que la saxagliptina, tiene acción sobre las enzimas DPP-VIII, IX y la proteína activadora de fibroblastos Asimismo, genera la inhibición reversible de la enzima DPP-IV, con la

formación de un enlace covalente en el residuo de serina. Su administración es por vía oral, con una absorción aproximada a 1,5 horas y una biodisponibilidad del 85 %. Se metaboliza mediante hidrólisis, con escasa intervención del CYP-450, siendo beneficioso para su administración en pacientes polimedicados. Es excretada predominantemente por vía renal, con un porcentaje de 13% de excreción hepática.

En pacientes que presentan ERC, no se incrementa la concentración de este fármaco con el deterioro renal; sin embargo, su metabolito inactivo hidrolizado, el LAY 151, sí aumenta. Por ello, se advierte la administración de solo una dosis de 50mg al día en pacientes que presentan TFG inferior a 50 mL/min (27).

Efectividad clínica: La efectividad de este fármaco, ha sido verificada tanto en su uso individual como en combinación con otros antidiabéticos orales e insulina. Se ha demostrado que provoca una disminución del 1% en la HbA1c, sin de aumento de peso o hipoglucemia. No se ha identificado que su efectividad sea menor a las sulfonilureas o tiazolindenionas.

Respecto a la terapia combinada, la adición de vildagliptina al tratamiento de pacientes no controlados en monoterapia con metformina, glimepirida, pioglitazona o insulina resultó en una disminución adicional de la HbA1c (27).

Seguridad: Es un fármaco seguro, no hay evidencia de efectos adversos graves. Hasta la actualidad no se han hallado interacciones con los antidiabéticos tradicionales, antihipertensivos o fármacos de rango terapéutico estrecho como la warfarina o la digoxina. Asimismo, no ha sido asociado a pancreatitis ni al desarrollo de neoplasias. En síntesis, este DPP-IVi es una opción en pacientes con DM2, tanto en primera como en segunda línea de tratamiento, polimedicados, con variabilidad glucémica y en ERC. Se debe evitar su uso en pacientes con insuficiencia hepática y monitorizar aquellos que consumen IECA's. La buena tolerancia, adherencia y satisfacción a la terapia con vildagliptina, representa una ventaja terapéutica de esta clase de drogas (27).

Clase 2: Los DPP-IVi pertenecientes a esta clase interactúan con los subsitios S1 y S2 del centro activo, aunque también interactúan con S1' y/o S2'. Comprende a: la alogliptina y linagliptina (29). Los grupos cianobencilo y butinilo de la alogliptina y la

linagliptina respectivamente se unen al subsitio S1. Los anillos de uracilo de ambos inhibidores forman interacciones π - π con Tyr 547, que sufre un cambio conformacional en el subsitio S'1. Una de las razones por las que la linagliptina tiene una actividad 8 veces mayor que la alogliptina puede deberse a que solo se une al subsitio S'2 (29).

- **Alogliptina:** La alogliptina es un inhibidor no covalente, altamente potente y selectivo de DPP-IV (30).

Farmacodinámica y farmacocinética: Es 10 000 veces más selectiva para DPP-IV que para otras enzimas relacionadas, incluidas DPP-VIII y DPP-IX. Presenta principalmente rápida absorción en el intestino delgado con una biodisponibilidad aproximada del 100%, y logra la concentración plasmática máxima una o dos horas después de la administración. Se distribuye bien en los tejidos y es predominantemente libre en el plasma, con solo un 20% de adherencia a proteínas plasmáticas (31). Cuando es administrada en dosis terapéuticas, la alogliptina disminuye la actividad plasmática de DPP-IV en un 80% aproximadamente, lo que proporciona un aumento de dos a tres veces en los niveles de GLP-1 (31). En pacientes con DM2, la semivida terminal de la alogliptina oscila entre 12,5 y 21,1 horas, con un promedio de 21 horas para los que reciben la dosis máxima recomendada de 25 mg (31).

Efectividad clínica: Suprime la actividad de DPP-IV hasta en un 99% después de 14 días de administración, una vez al día a dosis terapéuticas. La alogliptina como monoterapia o añadida a metformina, pioglitazona, glipizida, gliburida/glibenclamida, voglibosa, miglitol, acarbosa o insulina permite mejorar significativamente el control glucémico en comparación con placebo o comparadores activos en pacientes adultos y ancianos con DM2 controlada inadecuadamente. Esto se asocia con la tolerabilidad gastrointestinal y baja incidencia de hipoglucemia (32).

Seguridad: Es bien tolerada, con un bajo riesgo de hipoglucemia, aumento de peso, pancreatitis aguda, y hepatotoxicidad (30).

- **Linagliptina:**

Farmacodinámica y farmacocinética: Es un fármaco único en comparación al resto de los DPP-IVi, como consecuencia de su principal vía de eliminación no

renal, por lo cual puede administrarse a pacientes con insuficiencia renal sin ajuste en la dosis; además de que tiene un potencial muy bajo de interacciones alimentarias (33).

Efectividad clínica: Ha demostrado efectos antioxidantes y antiinflamatorios que atenúan las complicaciones cardiovasculares de la diabetes (34).

Seguridad: El perfil de seguridad y tolerabilidad de linagliptina incluye la eliminación primordialmente no renal, seguridad en pacientes con insuficiencia hepática leve a severa, un bajo potencial para generar episodios de hipoglucemia y modestos efectos en el peso corporal (35).

Clase 3: Los DPP-IVi pertenecientes a esta clase son: la sitagliptina, la anagliptina, gemigliptina y teneligliptina; siendo la primera la más utilizada (29). De estos, la fracción trifluorofenilo de la sitagliptina y la fracción tiazolina de la teneligliptina se unen al subsitio S1. El resto triazolopirazina y el sustituyente trifluorometilo de sitagliptina y el resto piperazina (1-fenilpirazol-5-il), denominado aquí "dominio de bloqueo de anclaje", de teneligliptina se unen al subsitio extenso S2 (29).

- **Sitagliptina:**

Farmacodinámica y farmacocinética: La sitagliptina aumenta las concentraciones de la hormona incretina activa. Se absorbe rápidamente tras su administración oral, siendo su biodisponibilidad del 87%, su vida media de 12 horas y alcanza el valor máximo de su concentración en 1 a 4 horas después de la dosis. Se metaboliza en pequeña proporción (16%) a través del sistema enzimático citocromo P450 (CYP3A4). Se excreta inalterada en orina aproximadamente entre el 75% y el 80% (29).

Efectividad clínica: Sitagliptina 100 mg una vez al día agregada a la terapia con metformina en curso fue eficaz y bien tolerada en pacientes con DM2 que tenían un control glucémico inadecuado con metformina sola (29).

Seguridad: Los datos de seguridad muestran que el medicamento se tolera bien, no causa hipoglucemia y es neutro en cuanto al peso. Hasta ahora no han surgido señales específicas de preocupación por la seguridad de la sitagliptina; sin embargo, la mayoría de los estudios publicados son de corto plazo (29).

CONCLUSIONES:

La enzima DPP-IV degrada a los péptidos GLP-1 y GIP, limitando sus acciones antidiabéticas; por ello, ha sido considerada como enfoque terapéutico para el diseño de fármacos hipoglucemiantes. De esta forma, surgieron los DPP-IVi que ejercen una inhibición competitiva reversible de dicha enzima, aumentando las concentraciones de sus sustratos peptídicos y con ello, sus efectos fisiológicos. Estos fármacos se agrupan en 3 clases y presentan gran biodisponibilidad; además, presentan buena eficacia clínica en monoterapia y mejora con otros agentes antidiabéticos, principalmente metformina, e insulina. Además, demuestran un buen perfil de seguridad por el bajo riesgo de hipoglucemia, efectos mínimos en el peso y disminución del riesgo cardiovascular, lo cual representa una ventaja terapéutica frente a otros fármacos hipoglucemiantes al cumplir con los criterios de seguridad establecidos por la FDA; sin embargo, es necesario prestar atención al desarrollo de reacciones adversas asociadas a molestias gastrointestinales, reacciones de hipersensibilidad y dolores articulares intensos.

Referencias Bibliográficas

1. Hauner H, Scherbaum W. Diabetes mellitus Type 2. Deutsche Medizinische Wochenschrift. StatPearls Publishing. 2002;127:1003-5. doi: [10.1055/s-2002-28326](https://doi.org/10.1055/s-2002-28326).
2. DeFronzo R, Ferrannini E, Groop L, Henry R, Herman W, Holst J, et al. Type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Dis Prim. 2015 Jul 23;1(1):1-22. doi: 10.1038/nrdp.2015.19.
3. Carrillo R, Bernabé A. Diabetes mellitus tipo 2 en Perú: una revisión sistemática sobre la prevalencia e incidencia en población general. Rev. perú. med. exp. 2019 Ene;36(1):26-36. doi: 10.17843/rpmesp.2019.361.4027.
4. Trzaskalski N, Fadzeyeva E, Mulvihill E. Dipeptidyl Peptidase-4 at the Interface Between Inflammation and Metabolism. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes. 2020 Mar 20;13. doi: 10.1177/1179551420912972.
5. Rezki A, Fysekidis M, Chiheb S, Vicaut E, Cosson E, Valensi P. Acute and long-term effects of saxagliptin on postprandial glycemic response in obese patients with impaired glucose tolerance. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2021 Apr 9;31(4):1257-66. doi: 10.1016/j.numecd.2020.12.025.
6. Katsuno T, et al. Benefit of Early Add-on of Linagliptin to Insulin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Randomized-Controlled Open-Label Trial (TRUST2). Adv Ther. 2021 Mar;38(3):1514-35. doi: 10.1007/s12325-021-01631-y.
7. Holst J, Deacon C. Inhibition of the activity of dipeptidyl-peptidase IV as a treatment for type 2 diabetes. Diabetes. 1998 Nov;47(11):1663-70. doi: 10.1007/s12325-021-01631-y.
8. Drucker D. Minireview: The Glucagon-Like Peptides. Endocrinology. 2001;142(2):521-7. doi: 10.1007/s12325-021-01631-y.

9. Holst J. The Physiology of Glucagon-like Peptide 1. *Physiol Rev.* 2007;87(4):1409–39. doi: 10.1152/physrev000342006.
10. López J, Di Stefano K, Velásquez E, Camacho A, López P. ¿Existe un espacio para los análogos de la incretina como terapia para el sobrepeso, la obesidad y la prevención de la enfermedad cardio-metabólica? *Rev Colomb Cardiol.* 2016;23(3):200–9. doi: 10.1016/j.rccar.2015.10.003.
11. Martínez R, Gil A. Modulación de la expresión de genes de incretinas mediada por nutrientes; revisión sistemática. *Nutr. Hosp.* 2012;27(1):46–53.
12. Carrillo R, Muciño M. Tratamiento quirúrgico de la diabetes mellitus tipo 2. *Cir Cir.* 2014;82(2):219–30.
13. Stempa O. Incretinas: Un nuevo paradigma en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Endocrinol Nutr.* 2009;17(2):84–90.
14. Yoon J, Lee H. Understanding the cardiovascular effects of incretin. *Diabetes Metab J.* 2011;35(5):437–43. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2011.35.5.437>.
15. Holst J. The incretin system in healthy humans: The role of GIP and GLP-1. *Metabolism.* 2019;96:46–55. doi: 10.1016/j.metabol.2019.04.014.
16. Holst J, Knop F, Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S. Loss of incretin effect is a specific, important, and early characteristic of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(2):251–7. doi: 10.2337/dc11-s227.
17. Mahgerefteh B, Vigue M, Freestone Z, Silver S, Nguyen Q. New Drug Therapies for the Treatment of Overweight and Obese Patients. *Am Health Drug Benefits.* 2013;6(7):423–30.
18. Mannucci E, Pala L, Ciani S, Bardini G, Pezzatini A, Sposato I, et al. Hyperglycaemia increases dipeptidyl peptidase IV activity in diabetes mellitus. *Diabetol.* 2005;48(6):1168–72. doi: 10.1007/s00125-005-1749-8.
19. Zúñiga S, Aldrete J, Graciela E, Arechavaleta M, García E, García P, et al. Liraglutida en el contexto actual del tratamiento de la diabetes tipo 2. *Med Int Mex.* 2011;27(2):141–59.
20. Holst J, Knop F, Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition increases portal concentrations of intact glucagon-like peptide-1 (GLP-1) to a greater extent than peripheral concentrations in anaesthetised pigs. *Diabetologia.* 2011;54(8):2206–8. doi: 10.1007/s00125-011-2168-7.
21. Michałowska J, Miller E, Bogdański P. Incretin hormones in obesity and related cardiometabolic disorders: The clinical perspective. *Nutrients.* 2021 Feb 1;13(2):1–32. doi: [10.3390/nu13020351](https://doi.org/10.3390/nu13020351).
22. Crespo M, González C, Lozano M, Paz S, Pérez M, Gago E, et al. Las hormonas gastrointestinales en el control de la ingesta de alimentos, *Endocrinología y Nutrición.* *Endocrinol Nutr.* 2009;56(6):317–30. doi: 10.1016/j.endoen.2012.02.001.
23. Alemán J, Álvarez F, Angullo E, Artola S, Ávila L, Barrot J, Cebrián A, et al. Agonistas del receptor de GLP-1 en la diabetes tipo 2. *FYC-redGDPS.* 2018 Mar 21;74(3). doi: 10.3823/1463.
24. Seino Y, Fukushima M, Yabe D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. *J Diabetes Investig.* 2010 Apr 22;1(1-2):8–23. doi: [10.1111/j.2040-1124.2010.00022.x](https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2010.00022.x).
25. Deacon C. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology.* 2020;16(11):642–53. doi: 10.1038/s41574-020-0399-8.
26. Figueredo E, Reyes F, Pérez M, Batista Y, Peña Y. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 y una nueva estrategia farmacológica en la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Cubana Med.* 2016;55(3):239–56.
27. Agudelo Y, Burgos A, Díaz A, Pinilla A. Inhibidores de dipeptidil peptidasa-IV: de la teoría a la práctica. *Rev Fac Med.* 2015;63(2):259–70. doi: 10.15446/revfacmed.v63n2.48820.
28. Gallwitz B. Clinical Use of DPP-4 Inhibitors. *Front Endocrinol.* 2019;10(389):1–10. doi: 10.3389/fendo.2019.00389.
29. Nabeno M, Akahoshi F, Kishida H, Miyaguchi I, Tanaka Y, Ishii S, et al. A comparative study of the binding modes of recently launched dipeptidyl peptidase IV inhibitors in the active site. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2013;434(2):191–6. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.03.010.
30. Kaku K, Kisanuki K, Shibata M, Oohira T. Evaluación de riesgo-beneficio de la alogliptina para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Drug Saf.* 2019;42(11):1311–27. doi: 10.1007/s40264-019-00857-8.
31. Dineen L, Law C, Scher R, Pyon E. Alogliptin (Nesina) for Adults With Type-2 Diabetes. *P T.* 2014;39(3):186–202.
32. Chen X, He Z, Zhou Z, Yang T, Zhang X, Yang Y, et al. Clinical pharmacology of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors indicated for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.* 2015;42(10):999–1024. doi: 10.1111/1440-1681.12455.
33. Scheen A. Linagliptin for the treatment of type 2 diabetes pharmacokinetic evaluation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011;7(1):1561–76. doi: 10.1517/17425255.2011.628986.
34. Kröller S, Knorr M, Hausding M. Glucoseindependent improvement of vascular dysfunction in experimental sepsis by dipeptidyl-peptidase 4 inhibition. *Cardiovasc Res.* 2012;96(1):140–9. doi: 10.1093/cvr/cvs246.
35. Zúñiga S, Rodríguez R, Yamamoto J, Juárez S. Comparación de la eficacia de los iDPP-4 actualmente disponibles y ventajas antihiperglucemiantes de linagliptina en pacientes con diabetes mellitus 2. *Med Int Méx.* 2015;31(4):441–53.