



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA ENZIMA
DPP-4

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

José Alberto Hernández Martínez

MÉXICO, D.F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: HELGI HELEN JUNG COOK
VOCAL: Profesor: HOMERO HERNANDEZ MONTES
SECRETARIO: Profesor: BEATRIZ ESPINOSA FRANCO
1er. SUPLENTE: Profesor: SOFA MARGARITA RODRIGUEZ ALVARADO
2° SUPLENTE: Profesor: GLORIA GUTIERREZ VENEGAS

ASESOR DEL TEMA: BEATRIZ ESPINOSA FRANCO
(nombre y firma)

SUSTENTANTE (S): JOSÉ ALBERTO HERNÁNDEZ MARTÍNEZ
(nombre y firma)

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis es una forma de agradecimiento para mi asesora la M en C. Beatriz Espinoza Franco ya que si ella no hubiera estado dispuesta a ayudarme jamás hubiera logrado esto, también a la QFB. Isaura Luisa Carrera García quién me enseñó muchas cosas a través de sus cátedras, a el Q. Pedro Villanueva a quién debo gran parte de mi carrera pero especialmente a mi tío Enrique Rosas a quién le agradezco enormemente su aportación económica.

A mi madre, mi hermana Laura, mi abue (†), a mi tíos Alejandro, Víctor y Raúl, Tere, Vicky, los cuales como yo esperaron con ansia este momento, a mis primos Tania, Fabián, Chucho (†), Alejandro, Emir, Alejandra a mi sobrinos Luis, Diego y Rodrigo. También debo reconocer que en mi desarrollo profesional gente excepcional compartió conmigo las aulas y laboratorios experiencias de todo tipo tanto buenas como malas, victorias y derrotas, pero aún así no se dejaron vencer y ahí están, me refiero a mis compañeros y amigos especialmente a la Dra. Blanca Estela Rivero Cruz, a quien amo y respeto, al QFB. Gabriel Muciño Hernández, QFB. José Alfredo Balbuena Castilla, QFB. América Pérez Reyes, QFB. María del Lourdes Julián de la Cruz, QFB. Jorge Reyes González, QFB. Itzel Pacheco Puente, QFB. Martha Jael Rodríguez Carrera, QA. Lorena Nolasco, C.P. Ademir Cabrera, QFB. Kioko Rubí Ramos, QFB. Maryosawa Guevara Romero, QA. Paulina Perez Jimenez, QA Jacqueline Bethsabe Jimenez Gonzalez, QFB Carlos Esteban Sanchez Salas, QFB. Janina Martínez Barragán, QFB. Sandra Romero Valdés, QFB. Diana Estudillo Vicente, QFB Lucía Flores Peredo, QFB. Julio Cesar Esquivel Villarruel, QFB. Lilia del Carmen Lopez Serrano, QFB Halina Tamayo Sánchez, QFB. Angelica Pumar Butanda, QFB. Roberto Garfias Escamilla, QFB Silvia García Ramos, QFB Christian Israel Velásquez Sánchez, QFB Claudia Ivonne García Salas.

Anexo de Abreviaturas

ADA	Adenosina desaminasa
ADCPC	Estudio doble ciego, aleatorio con placebo
ADP	Adenosina difosfato
AMPc	Adenosina monofosfato cíclico
ATP	Adenosina trifosfato
DE₅₀	Dosis Efectiva 50
DL₅₀	Dosis Letal 50
DM	Diabetes Mellitus
DPP-IV	Dipeptidil peptidasa-IV
FBPase-2	Fructosa 2,6 -bifosfato fosatasa
FDA	Administración de Fármacos y Alimentos
FPase-1	Frutosa 1-fosfato fosfatasa
FPG	Glucosa plasmática en el ayuno
G-6-P	Glucosa-6- fosfato
GIP	Péptido insulínico dependiente de Glucosa o Péptido inhibidor del vaciado gástrico
GLP-1	Péptido similar al glucagon-1
GPCR	Receptor acoplado a proteína G
HbA_{1c}	Hemoglobina glucosilada-1C
HDF	Dieta alta en grasa
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HDL-c	Colesterol unido a lipoproteína de alta densidad
IDL	Lipoproteína de densidad intermedia
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
ISSSTE	Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LPL	Lipoproteína lipasa
MADCPC	Estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorio con placebo
NADPH	Nicotinamida adenina di nucleótido fosfato reducido
PA-1	Plastinógeno Activado-1
PACAP	Polipéptido hipofisario activador de la adenilato ciclasa
PEP	Fosfoenol piruvato
PFB-2	Fructosa 2,6-bifosfato
PFK-1	Fructosa fosfato cinasa-1
PKA	Proteína cinasa A
PPARγ	Receptor γ activado de la proliferación de peroxisomas
PPG	Glucosa pospandrial
SUR	Receptor de sulfonilureas
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad

1. Introducción.....	1
2. Marco teórico.....	4
<i>Diabetes.....</i>	<i>4</i>
<i>Complicaciones metabólicas de la diabetes.....</i>	<i>16</i>
3. Objetivo.....	32
4. Metodología.....	33
5. Resultados.....	34
Vildagliptina.....	34
Sitagliptina.....	39
Saxagliptina.....	45
Alogliptina.....	46
Denagliptin.....	49
6. Discusión.....	50
7. Conclusión.....	52
8. Referencias Bibliográficas.....	54

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad crónico-degenerativa que se caracteriza por alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, los lípidos y las proteínas debido a un defecto en la secreción y/o la acción de la insulina⁽¹⁾, esta enfermedad se clasifica en diabetes mellitus tipo 1 (DM I) o insulino dependiente, diabetes mellitus tipo II (DM II) o no insulino dependiente y diabetes gestacional. La importancia de esta enfermedad es de carácter mundial ya que, se sabe que hay mas de 194 millones de personas en el mundo afectadas por la enfermedad (5.1% adultos) y se estima que para el 2025 este número se incremente a 333 millones de afectados ^(1,2).

Al ser una enfermedad mundial, la diabetes mellitus tiene un impacto directo sobre la población mexicana ya que, se estima que entre 6.5 y 10 millones de adultos (entre 20 y 69 años de edad) padecen esta enfermedad. ⁽¹⁻²⁾ Durante el periodo comprendido entre los años 2002 y 2007 la diabetes mellitus ocupó la primera causa de muerte en nuestro país. ^(3,4) Actualmente, México se encuentra en el noveno lugar mundial con casos diabetes. Las predicciones de los expertos en la materia indican que si no se realiza una reforma en la campaña para la prevención, un diagnóstico oportuno y acertado de la enfermedad y un control de la enfermedad por parte del paciente en casa para el año 2025 México, ocupará el séptimo lugar mundial con casos de diabetes mellitus. ^(3, 4)

Por otra parte, el impacto económico de la enfermedad es tal que, hasta el año 2006 en los Estados Unidos de Norte América se destina aproximadamente 132

miles de millones de dólares para el combate a esta enfermedad. Por otro lado, durante el 2004 el presupuesto gubernamental utilizado por México para el tratamiento de la diabetes mellitus fue de 103 millones de dólares, lo equivalente al 4.7% del gasto público. ^(2,5-8)

En el 2002 el IMSS reportó que la diabetes mellitus fue la tercer causa de visita al médico con un total de 5, 425, 854 consultas; para el 2006 la cantidad reportada en este rubro fue de 7, 779, 198 consultas representando un incremento del 43% por causa de esta enfermedad. ⁽⁷⁾

Debido a la gran cantidad de factores de riesgo que existen para desarrollar esta enfermedad, la diabetes mellitus tipo II es la de mayor prevalencia ya que de cada diez casos de diabetes mellitus nueve son por DM II y uno por DM I. ⁽⁷⁾

Hasta el 2006 los medicamentos para el tratamiento de la DM II eran: las sulfonilureas, las metiglinidas, las biguanidas, las tiazolidinedionas y los inhibidores de la enzima α glucosidasa. Los mecanismos de acción de éstos fármacos van desde la estimulación de las células β pancreáticas hasta la inhibición de la degradación de los carbohidratos en el intestino, manteniendo así la homeostasis de la glucosa en el paciente con diabetes.

En la actualidad se ha encontrado que en el intestino delgado, así como en otros órganos del cuerpo, se sintetizan 2 hormonas (el péptido parecido a glucagon-1 (GLP-1) y el péptido insulínico por glucosa (GIP)) llamadas incretinas, éstas tienen la propiedad de estimular la secreción de la insulina por medio de las células β pancreáticas y de disminuir la resistencia a la insulina por los

tejidos periféricos. Lamentablemente éstas son rápidamente inactivadas por una enzima llamada dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV). La inactivación de esta enzima da como resultado un aumento en los niveles activos de estas hormonas provocando un mejor metabolismo de carbohidratos por lo que, los fármacos que logran la inactivación de esta enzima prometen ser una herramienta eficaz para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II.

Dentro de los fármacos que logran inhibir a la enzima DPP-IV se encuentran las llamadas Gliptinas, sin embargo aun se cuenta con muy poca información acerca de ellas, y aunque algunos de estos fármacos ya han sido aprobados por la FDA y se han comenzado a comercializar en algunos países, incluido México, es necesario saber todas sus propiedades físico, químico, biológicas, ya que su uso promete ser una alternativa para los pacientes con diabetes mellitus tipo II.

Por lo que se realizará una revisión de las características químicas y propiedades farmacológicas de los fármacos inhibidores de la enzima DPP-IV.

OBJETIVO

Realizar una revisión de las características químicas y las propiedades farmacológicas de nuevos fármacos inhibidores de la enzima DPP-IV.

2. Marco Teórico

Diabetes.

La diabetes mellitus es una enfermedad crónico-degenerativa que se caracteriza por alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, los lípidos y las proteínas debido a un defecto en la secreción y/o la acción de la insulina. La diabetes mellitus se clasifica principalmente en tres categorías: diabetes mellitus tipo I o diabetes insulino dependiente (DM I), diabetes mellitus tipo II o diabetes no-insulino dependiente (DM II) y, la diabetes mellitus gestacional. ^(1,9)

La DM I es una condición que se caracteriza por la falta de secreción de insulina como consecuencia de una destrucción autoinmune de las células β pancreáticas. La DM II es la de mayor prevalencia y se distingue por una relativa deficiencia en la secreción de insulina y/o una resistencia a la acción de esta hormona. ⁽⁹⁾

La insulina es el principal regulador de las concentraciones de glucosa sanguínea y posee múltiples acciones sobre diferentes tejidos. Esta hormona se produce exclusivamente en las células β del páncreas en una región celular conocida como los islotes de Langerhans. Dichos islotes contienen tres tipos de células (α , β y δ) distinguibles, entre sí, por sus características morfológicas y sus distintas funciones. Así, las células α constituyen el 25 % del total de las células de los islotes y secretan principalmente glucagón. Por su parte, las células β constituyen el 60% y secretan las hormonas insulina y amilina.

Finalmente, las células δ secretan a la somatostatina. Existe otro tipo de células llamadas células F (células PP), las cuales se encuentran presentes en pequeñas cantidades en los islotes y secretan un polipéptido pancreático cuya función es aún desconocida. ⁽¹⁰⁾

La estrecha relación entre las células, así como su ubicación cercana, inducen una comunicación célula-célula y un control directo de las hormonas secretadas entre ellas. De este modo, la insulina inhibe la liberación del glucagón, la amilina por su parte, inhibe la secreción de insulina y la somatostatina regula la secreción de ambas. ⁽⁹⁾

La insulina (Figura 1), es una proteína pequeña que tiene un peso molecular de 3800 Da y esta compuesta por dos cadenas de aminoácidos unidas entre sí por dos puentes disulfuro. Cuando las dos cadenas de aminoácidos se separan, la actividad biológica funcional de la insulina se pierde. Una de las actividades principales de la insulina es estimular la captación, la utilización, y el almacenamiento de la glucosa, los aminoácidos y las proteínas e impedir la degradación del glucógeno, las grasas y las proteínas. ⁽⁹⁾

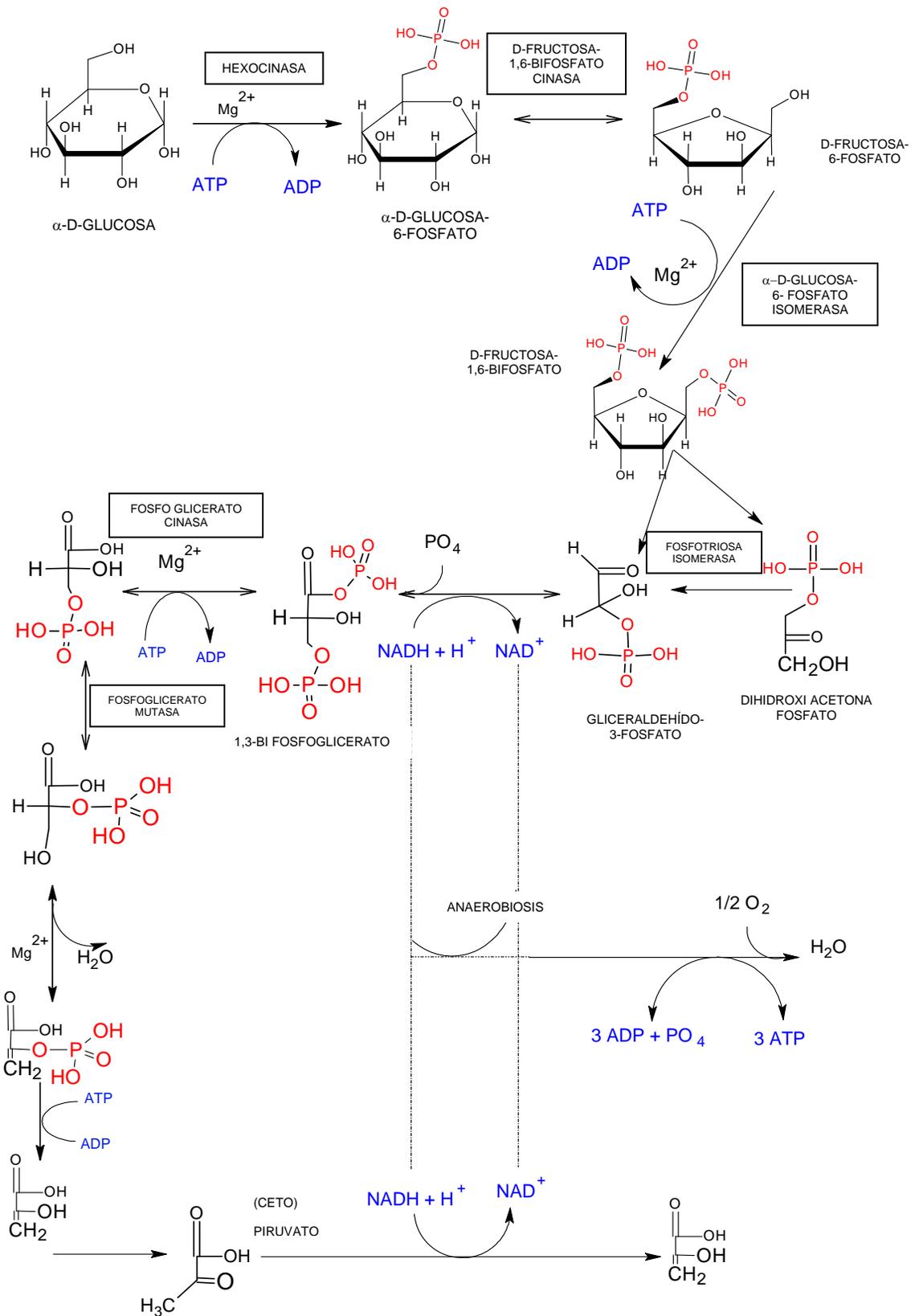


Figura 2. Glucólisis.

En seguida, la glu-6-P es oxidada para formar el ATP; el aumento intracelular del ATP bloquea los canales de potasio sensibles a ATP, provocando la despolarización de la membrana y la apertura de los canales de calcio dependientes de voltaje (Figura 3). La entrada del ión Ca^{2+} junto con el diacilglicerol (DGA), el ácido araquidónico y el ácido 12S-hidroxiicosatetraico (12S-HETE), inducen la secreción de la insulina por un proceso de exocitosis. Otros nutrientes que inducen la liberación de la insulina son los aminoácidos y los ácidos grasos (Tabla 1). El resultado final es la liberación de la insulina y su difusión hacia los vasos sanguíneos. ⁽¹¹⁾

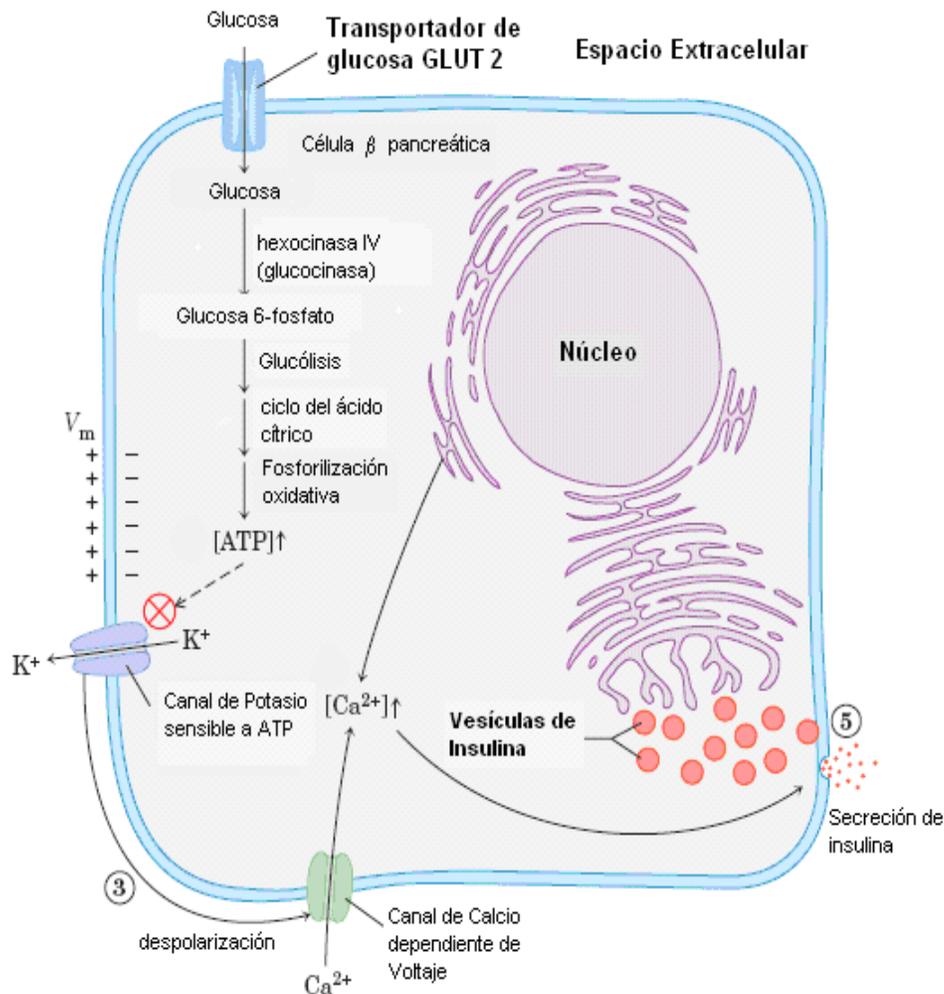


Figura 3. Secreción de la insulina en las células β pancreáticas.

Tabla 1. Factores que incrementan o disminuyen la secreción de la insulina.

Incrementan la secreción de la insulina	Disminuyen la actividad de la Insulina
<ul style="list-style-type: none">- Incremento de glucosa en sangre- Incremento de ácidos grasos en sangre- Incremento de aminoácidos en sangre-Hormonas gastrointestinales (gastrina, colescistocinina, secretina, péptido inhibidor gástrico, (GIP), péptido parecido al glucagon-1, (GLP1)- Glucagon, hormona de crecimiento, cortisol- Estimulación parasimpático: acetilcolina- Estimulación β adrenérgica- Resistencia a la insulina: obesidad- Algunos fármacos (tipo sulfonilureas, metiglinidas)	<ul style="list-style-type: none">- Disminución de glucosa en sangre- Ayuno- Somatostatina- Actividad α-D-glucosa adrenérgica- Leptina

La insulina regula la homeostasis de la glucosa en tejidos como el hígado, el músculo y el tejido adiposo. Las acciones anabólicas de la insulina incluyen la estimulación de su uso y el almacenamiento intracelular de la glucosa, los aminoácidos y los ácidos grasos. La insulina también inhibe el proceso catabólico de la ruptura del glucógeno, las grasas y las proteínas. De manera general, estos procesos se realizan por la estimulación del transporte de iones y sustratos dentro de las células, las cuales promueven la translocación de las proteínas entre los compartimentos celulares y la activación de enzimas específicas. ⁽¹¹⁾

Algunos efectos de la insulina incluyen la activación de los sistemas de transporte de iones y de glucosa o la modificación covalente de enzimas (ej. la fosforilación o desfosforilación).

Cuando los niveles de glucosa en el plasma son elevados, la insulina ejerce su actividad biológica disminuyendo la producción de glucosa hepática mediante la captación y el metabolismo de la glucosa por el músculo y el tejido adiposo. Es importante hacer notar que estos efectos inhibitorios y de estimulación ocurren con diferentes concentraciones de insulina ($20\mu\text{U/mL}$ para la inhibición y $50\mu\text{U/mL}$ para la estimulación).⁽¹¹⁾

Las alteraciones en la secreción de la insulina y el glucagón afectan el metabolismo de los lípidos, las cetonas y las proteínas. En el tejido adiposo la insulina inhibe a una lipasa sensible impidiendo, de esta manera, la hidrólisis de los depósitos de triacilglicerol. Por otro lado, el hígado es el principal centro de producción de acetacetato y D-3-hidroxiacetato, ambos compuestos son llamados cuerpos cetónicos. La oxidación de los ácidos grasos involucra la activación de los mismos en la membrana externa de la mitocondria. Una vez activados, los ácidos grasos de cadena larga son transportados a través de la membrana interna de la mitocondria y se conjugan con la carnitina para formar la acilcarnitina.

Esta reacción es catalizada por la carnitina aciltransferasa I. Cuando la carga energética es alta, la malonil-CoA inhibe la actividad de esta enzima, por consiguiente, los ácidos grasos no tienen fácil acceso a la matriz mitocondrial. En pacientes diabéticos la carnitina aciltransferasa I está muy activa debido a la

baja concentración de malonil-CoA. Es por ello, que se producen grandes cantidades de acetil-CoA vía la β oxidación. Sin embargo, gran parte del acetil-CoA no puede entrar en el ciclo del ácido cítrico, porque la concentración de oxalacetato es baja para la etapa de condensación. La acumulación de acetil-CoA generará entonces cuerpos cetónicos.⁽¹²⁾

En este marco de referencia, es importante mencionar que la mayor parte del ácido producido en el metabolismo normal es CO_2 ; compuesto fácilmente eliminado por pulmones. Los cuerpos cetónicos, por el contrario no pueden ser excretados por los pulmones y a concentraciones elevadas rebasan la capacidad de los riñones para mantener el equilibrio ácido-base. En los pacientes diabéticos insulino dependientes la producción acelerada de cetonas conduce a la acidosis. En síntesis, la insulina estimula la utilización de aminoácidos y la síntesis de proteínas e inhibe la degradación de proteínas en el músculo y otros tejidos originando de alguna manera, una disminución en las concentraciones circulantes de muchos aminoácidos (alanina y glutamina).⁽¹²⁾

Por otra parte, la estimulación del transporte de la glucosa dentro del tejido muscular y adiposo es un componente crucial de la respuesta fisiológica de la insulina. La glucosa es transportada hacia el interior de las células por difusión facilitada por medio de transportadores de glucosa (GLUT). Estos transportadores son glucoproteínas integrales de membrana con masas moleculares de alrededor de 50,000 Da y cada una tiene 12 dominios transmembranales α helicoidales. La insulina estimula el transporte de la glucosa promoviendo la translocación de las vesículas intracelulares

(dependientes de energía) que contienen los transportadores GLUT1 y GLUT4 hacia la membrana plasmática. Este efecto es reversible ya que, los transportadores regresan al citoplasma cuando la insulina es removida. Un defecto en la regulación de este proceso puede contribuir a la patofisiología de la diabetes tipo II. ⁽¹²⁾

Una minoría de pacientes que cursan con DM II tiene un defecto en la habilidad de las células β para secretar insulina por consiguiente, presentan de manera frecuente resistencia a la insulina. Además, el defecto de las células β progresa conforme pasa el tiempo. La pérdida de la masa en las células β también se ha asociado con la pérdida de su función celular. Estudios de necropsia en humanos han demostrado que la masa celular disminuye el 50-60% en personas que desarrollaron DM II. ⁽¹²⁾

Cuando las funciones biológicas de las células β pancreáticas son afectadas, las células α aumentan la producción de glucagón; el cual se encarga de incrementar los niveles de glucosa en la sangre vía la glucogenólisis hepática y/o gluconeogénesis en el ayuno. Químicamente el glucagón es un polipéptido de una sola cadena con 29 aminoácidos y, su secreción se regula por medio de la insulina, la ingesta de glucosa, los aminoácidos y los ácidos grasos. ⁽¹²⁾

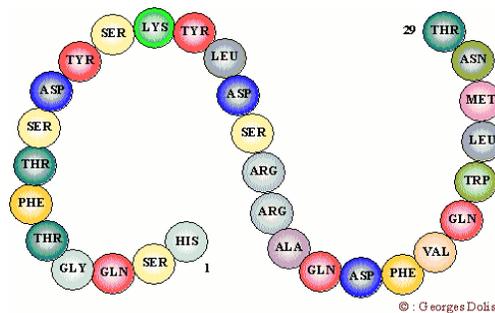


Figura 4. Glucagón.

El glucagón, al igual que la epinefrina, es un activador de segundos mensajeros que al unirse a su receptor de membrana (vía proteínas G), activa a la adenilato ciclasa. Esta última enzima cataliza la formación del AMPc, el cual activa a la proteína cinasa A (PKA). La PKA en el caso del adiposito activa y fosforila a dos proteínas críticas en la conversión de las grasas a ácidos grasos: la perilipina y la hormona sensible a la triacilglicerol lipasa. ⁽¹²⁾

La PKA regula el metabolismo de carbohidratos en el hepatocito mediante 4 mecanismos:

- 1- Activando la fosforilasa cinasa, enzima que a su vez activa la glucógeno fosfatocinasa dando como resultado un aumento en la glucogenólisis.
- 2- Bloqueando la piruvato cinasa, disminuyéndose así la glucólisis.
- 3- Bloqueando la enzima glucógeno sintetasa e inhibiendo la glucogenoneogénesis y,
- 4- Fosforilando a la enzima fructosa 2,6 bifosfato fosfatasa (FBPase-2) inactivando a su vez a la fosfofructosa cinasa-2 (PFK-2). Cabe mencionar que esta inactivación da como resultado la disminución de la fructosa 2,6 bifosfato inhibiendo así la glucólisis. ⁽¹³⁾

El desarrollo de la hiperglucemia en la diabetes tipo II, es el resultado de una serie de defectos metabólicos como fallas en la producción de la insulina por las células β pancreáticas, la resistencia a la insulina por tejidos periféricos y el aumento en la producción de glucosa hepática. Estos desórdenes no sólo se expresan en los pacientes con la enfermedad, si no que también se presentan

en el paciente con un estado “prediabético” (los niveles de glucosa son más bajos que los requeridos para su diagnóstico).⁽¹⁾

La resistencia a la insulina es un estado en el cual la respuesta normal de un tejido a una cantidad determinada de insulina es reducida. La obesidad y la inactividad física contribuyen a la resistencia a la insulina. Actualmente, se relaciona la resistencia a la insulina con el depósito visceral o intra-abdominal de tejido adiposo (mal llamada panza), debido a que una alta concentración de ácidos grasos en sangre interfieren con el uso de la glucosa en el músculo. En contraste, cuando la función de las células β es normal, la producción de insulina se incrementa para superar la disminución en la sensibilidad de los tejidos dependientes de insulina manteniéndose así, las concentraciones normales de glucosa en plasma. Este fenómeno explica porque no todos los individuos con resistencia a la insulina y fallas en la tolerancia a la glucosa desarrollan DM II. Cuando las células β son incapaces de producir insulina en respuesta a los cambios en la sensibilidad de la insulina factores como la hiperglucemia, la prediabetes y por último la DM II pueden aparecer.⁽¹³⁾

Aunque el mecanismo de la aparición de la resistencia a la insulina no es bien conocido se han encontrado algunas causas que pueden producirla; factores como el sobrepeso, el exceso de glucocorticoides (síndrome de Cushing's o Terapia de corticoides), la lipodistrofia (adquirida o por herencia genética asociada con la acumulación de lípidos en el hígado), los auto-anticuerpos para el receptor de la insulina, las mutaciones del receptor de la insulina y las

mutaciones del receptor γ activado para la proliferación de peroxisomas (PPAR γ), son algunos factores asociados a la resistencia de de la hormona. ⁽¹³⁾

La regulación del metabolismo de la glucosa en pacientes con DM II es deficiente. Esta desregulación puede ser provocada por múltiples factores por lo que, es necesario conocer los síntomas, recomendaciones y opciones farmacológicas con las que se cuenta para el tratamiento control y/o prevención de la enfermedad. ⁽¹³⁾

Las manifestaciones clínicas de la diabetes se deben a las alteraciones metabólicas que ocasiona la falta de insulina. Todos los fenómenos metabólicos descritos en los párrafos anteriores producen una pérdida de los depósitos, tanto de carbohidratos como de proteínas y grasas, induciendo así uno de los principales síntomas de la diabetes: la pérdida de peso. ⁽¹³⁾

Otros síntomas fundamentales son:

1. Aumento de apetito (polifagia)
2. Exceso de orina (poliuria).
3. Levantarse durante la noche a orinar (nicturia).
4. Boca y piel seca.
5. Sed excesiva (polidipsia).
6. Cambios en la visión.
7. Glucosa en sangre mayor de 200 mg/dL en cualquier momento.

Complicaciones metabólicas de la diabetes

La diabetes es una enfermedad degenerativa asociada con un gran número de complicaciones clínicas. Estas complicaciones pueden ser agudas o crónicas.

Las complicaciones agudas se presentan de manera repentina y son:

1. *Hipoglucemia*. Es una disminución de glucosa en sangre (valores menores a 50 mg/dL) y se manifiesta por síntomas como temblor, nerviosismo, sudoración, angustia, taquicardia, hambre e irritabilidad.
2. *Cetoacidosis Diabética*. Es una alteración provocada por falta de insulina y la consecuente utilización de ácidos grasos como fuente de energía. Se presenta principalmente en DM I, pero puede producirse también en DM II.
3. *Coma Hiperosmolar*. Se caracteriza por importantes elevaciones de la glucosa en sangre y deshidratación. A diferencia del coma cetoacidótico no tiene síntomas de alerta por lo que la mortalidad de estos pacientes es muy elevada. Es presentada por pacientes con DM II y es más frecuente en pacientes con más de 40 años.

Por otra parte, las complicaciones metabólicas crónicas se presentan después de incrementarse la concentración de glucosa en sangre durante períodos prolongados (años) y son:

1. *Retinopatía Diabética*. Es la complicación vascular más frecuente en los pacientes diabéticos tanto de tipo 1 como de tipo 2. La prevalencia de esta complicación está directamente relacionada con los años de evolución de la

diabetes. Después de 20 años, casi todos los diabéticos tipo 1 y aproximadamente el 60% de los diabéticos tipo 2 tienen algún grado de retinopatía, la cual se caracteriza por visión borrosa (catarata o edema macular), cuerpos flotantes o luces brillantes en el campo visual, dolor ocular (glaucoma) o visión doble (mononeuropatía).

2. *Nefropatía Diabética*. Es la principal causa de enfermedad renal terminal en Europa y Estados Unidos de Norte América. La primera evidencia clínica es la aparición de la albúmina en la orina (≥ 30 mg/día, microalbuminuria) por lo tanto, los pacientes desarrollan nefropatía.
3. *Neuropatía Diabética*. Se produce por un deterioro del sistema neurológico a consecuencia de la exposición prolongada a valores altos de glucemia. Se manifiesta por dolor, quemazón, hormigueo o calambres que suelen ser de predominio nocturno y mejoran al ponerse de pie o caminar. Cuando afecta a la zona de los pies se denomina *pie diabético* y se caracteriza por hiperqueratosis, callos, deformidades, fisuras, grietas y úlceras.
4. *Complicaciones Cardiovasculares*. Los problemas cardiovasculares son las complicaciones de mayor prevalencia en los pacientes diabéticos. Los factores de riesgo relacionados con estos problemas son la hiperglucemia, dislipidemia, sobrepeso, obesidad, hipertensión arterial estrés oxidativo y problemas de coagulación.

La Sociedad Americana de Diabetes (ADA) recomienda que personas de 45 años de edad o más se realicen una revisión clínica cada 3 años a fin de descartar o detectar la diabetes tipo II. Otra de las recomendaciones es,

mantener su nivel de glucosa plasmática en el ayuno en no más de 120 mg/dL y verificar que la cantidad de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) no sea mayor o igual a 7.0 %.⁽¹⁴⁾

Estudios realizados por Jiménez y colaboradores⁽¹⁶⁾ realizados en la zona fronteriza con México indicaron que todas estas alteraciones pueden ser prevenidas y controladas por medio de la dieta y el ejercicio, sin la necesidad de una terapia farmacológica.⁽¹⁶⁻¹⁷⁾

Actualmente, los medicamentos utilizados para el tratamiento de la DM II se clasifican en cinco categorías: la sulfonilureas, las metiglinidas, las biguanidas, las tiazolidinedionas y los inhibidores de la enzima α -glucosidasa.

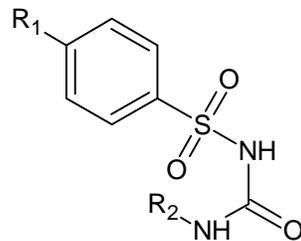
Las sulfonilureas (Cuadro 1) son agentes terapéuticos que incrementan la secreción de insulina (secretagogos) a través del bloqueo de los canales de potasio dependientes de ATP en las células β pancreáticas. El canal de potasio dependiente de ATP está constituido por 2 subunidades, una de ellas contiene los sitios de unión para las sulfonilureas y el ATP y se denomina SUR1. La segunda subunidad es el canal de potasio propiamente dicho y es sensible a cambios de ATP/ADP. Así cuando el ligando se une al receptor o aumentan los niveles de ATP, la membrana celular se despolariza y se incrementa el influjo de Ca²⁺. El aumento intracelular de Ca²⁺ estimula la translocación de los gránulos secretores de insulina hacia la membrana plasmática y libera la insulina por exocitosis.⁽¹²⁾

Cabe mencionar que la eficacia terapéutica de estos fármacos es limitada ya que, ocasiona la pérdida progresiva de las células β con el paso del tiempo.

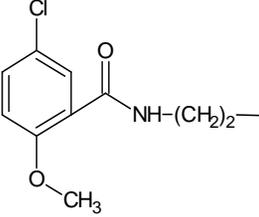
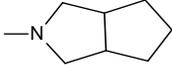
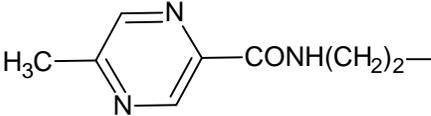
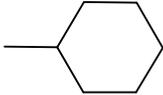
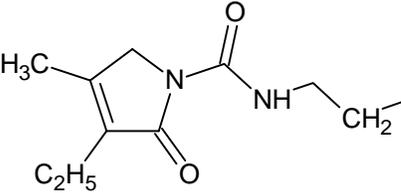
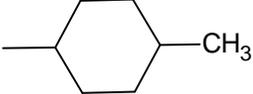
Después de diez años de terapia, las sulfonilureas son incapaces de estimular de manera eficiente la secreción de insulina, limitando por lo tanto, su uso en el tratamiento de la DM II, el ejemplo claro de estos fármacos es la glibenclamida. Las sulfonilureas se clasifican en dos tipos: las de primera y las de segunda generación (Cuadro 1).

Cuadro 1. Estructura de las sulfonilureas

Formula general



Primera generación	R ₁	R ₂
Acetohexomida	H ₃ C—	—C ₄ H ₉
Clorpropamida	Cl—	—C ₃ H ₇
Tolazamida	H ₃ C—	
Tolbutamida		

Segunda generación	R ₁	R ₂
Glibenclamida		
Gliclazida	$\text{H}_3\text{C}-$	
Glipizida		
Glimepirida		

Debido a que el control de los niveles de glucosa sanguínea es por medio de la estimulación directa de las células β del páncreas, son catalogados como secretores de la insulina.

Las acciones de las sulfonilureas se inician por medio de la unión al canal de K^+ sensible a ATP y el bloqueo del mismo, la conductancia reducida del ión K^+ origina la despolarización de la membrana produciendo el flujo del Ca^{2+} hacia dentro de la célula, gracias a los canales sensibles al voltaje. El canal de potasio sensible a ATP comprende 2 subunidades, una de ellas contiene los sitios de unión para las sulfonilureas y ATP denominado SUR1. La otra subunidad es el canal de potasio, el cual actúa como controlador de la cantidad de potasio intracelular y es sensible a los cambios de ATP/ADP intracelulares, ya que

cuando el radio de estos aumenta (es decir aumenta la cantidad de ATP) o el ligando se une al receptor, el canal se cierra; esto, como ya se mencionó, despolariza la membrana plasmática de la célula blanco provocando la apertura de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje, incrementando la entrada del ión causando la estimulación de la traslocación de los gránulos secretores de la insulina a la membrana plasmática y la liberación por exocitosis de la insulina.

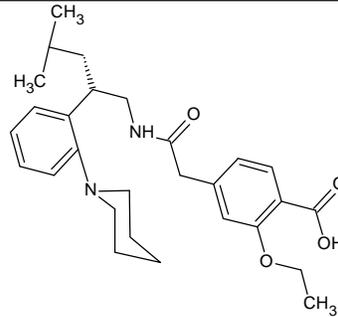
(17)

Estos tipos de fármacos disminuyen la glucosa de 60-70 mg/dL y la $\text{HbA}_{1\text{C}}$ de 1.5-2 %. Dentro de los efectos adversos de las sulfonilureas, esta la hipoglucemia y en algunos casos llegan a la hiponatremia (clorpropamida).^(12,17)

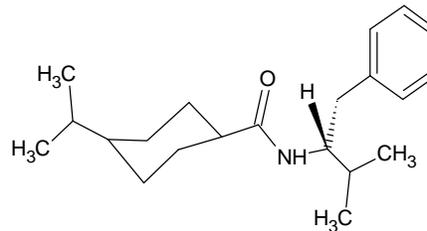
Las metiglinidas (Cuadro 2) y los derivados de la D-fenilalanina son fármacos secretagogos de insulina relativamente nuevos. Los derivados de la D-fenilalanina tienen la capacidad de “restaurar”, parcialmente, la liberación inicial de la insulina en respuesta a la glucosa. Esta propiedad constituye una ventaja ya que, la restauración de la secreción de la insulina puede suprimir la liberación temprana de glucagón al momento de la ingesta de alimentos ocasionando por tanto, una menor producción de glucosa hepática.^(12,17)

Cuadro 2. Estructura de las metiglinidas

Repaglinida



Nateglinida



El mecanismo de acción de las metiglinidas es similar al de las sulfonilureas (bloqueo de los canales de potasio dependientes de ATP). Ejemplos de ese tipo de fármacos son la repaglinida y la nateglinida. La repaglinida es aproximadamente cinco veces más potente que la gliburida en cuanto a la estimulación de insulina. Comparada con la repaglinida, la nateglinida, inicia de forma más rápida la liberación de insulina a pesar de poseer un perfil farmacocinético *in vivo* similar. La repaglinida utilizada en monoterapia disminuye la glucosa sanguínea a 60-70 mg/dL y el 1.7% de HbA_{1C}. Por otro lado, cuando se utiliza en combinación con la metformina disminuye la glucosa plasmática en el ayuno a 40 mg/dL y el HbA_{1C} entre 6.9-8.3%. Los efectos secundarios reportados para este tipo de fármacos incluyen hipoglucemia, infección del tracto respiratorio, rinitis, bronquitis, dolor de cabeza y en algunos casos aumento de peso. (11, 12, 17)

La metformina es un análogo sintético de la guanidina y constituye el primer fármaco de prescripción oral para el tratamiento de la DM II. A la metformina se le atribuyen dos acciones principales y clínicamente importantes: el aumento en la sensibilidad de los tejidos muscular y graso a la acción de la insulina y la disminución de la gluconeogénesis. Por ello, se considera un antihiper glucémico. También reduce las lipoproteínas de baja (LDL) y de muy baja densidad (VLDL).

(17)

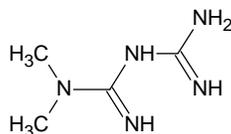


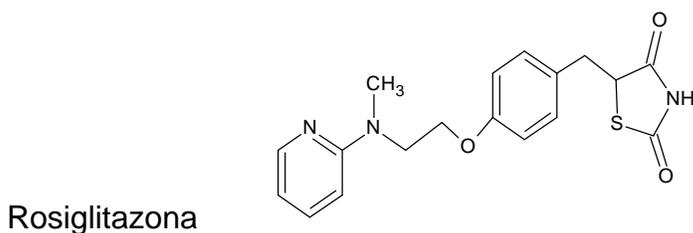
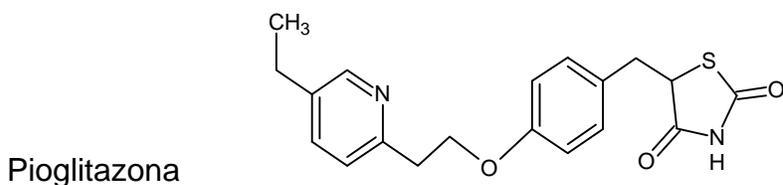
Figura 4. Estructura de la metformina.

El mecanismo exacto de como la metformina logra la sensibilización de la insulina aún esta bajo investigación, sin embargo, se menciona en algunos estudios *in vitro* e *in vivo* que la metformina activa la proteína cinasa activadora del AMPc (PKA), que regula el metabolismo de lípidos y glucosa, disminuyendo la actividad de la acetil CoA carboxilasa e induciendo la oxidación de los ácidos grasos. (12,17)

Cuando la metformina es usada como monoterapia disminuye la glucosa plasmática en el ayuno entre 60-70 mg/dL y la HbA_{1C} entre 1.5 - 2.0 %. Entre los efectos secundarios de la metformina están: las molestias gastrointestinales, diarrea y la presencia de lactoacidosis en pocos pacientes.

Las tiazolidinedionas, conocidos también como glitazonas, (Cuadro 3) son fármacos que disminuyen la producción de la glucosa en el hígado. Éstas incrementan la disposición de la glucosa periférica, disminuyen los niveles de ácidos grasos en sangre y activan la acción de la enzima fosfoenolpiruvato carboxicinas, incrementando así la síntesis de precursores de gliceroneogénesis. Los fármacos pertenecientes a este grupo son: la pioglitazona y la rosiglitazona. (11, 12, 17)

Cuadro 3. Estructuras de las tiazolidinedionas



Las tiazolidinedionas son agonistas del receptor γ activado proliferador de peroxisomas (PPAR γ). Los PPAR γ son receptores nucleares expresados principalmente en el hígado y en tejido adiposo. El mecanismo de acción de las tiazolidinedionas comprende la activación del PPAR γ , éste, al ser activado forma heterodímeros con otro receptor nuclear llamado receptor retinoide X (RXR) y se unen a regiones DNA regulatorias cercanas a los genes que controlan la

diferenciación de fibroblastos y los genes que codifican las proteínas requeridas para la síntesis y almacenaje de lípidos en el adipocito. ⁽¹¹⁾

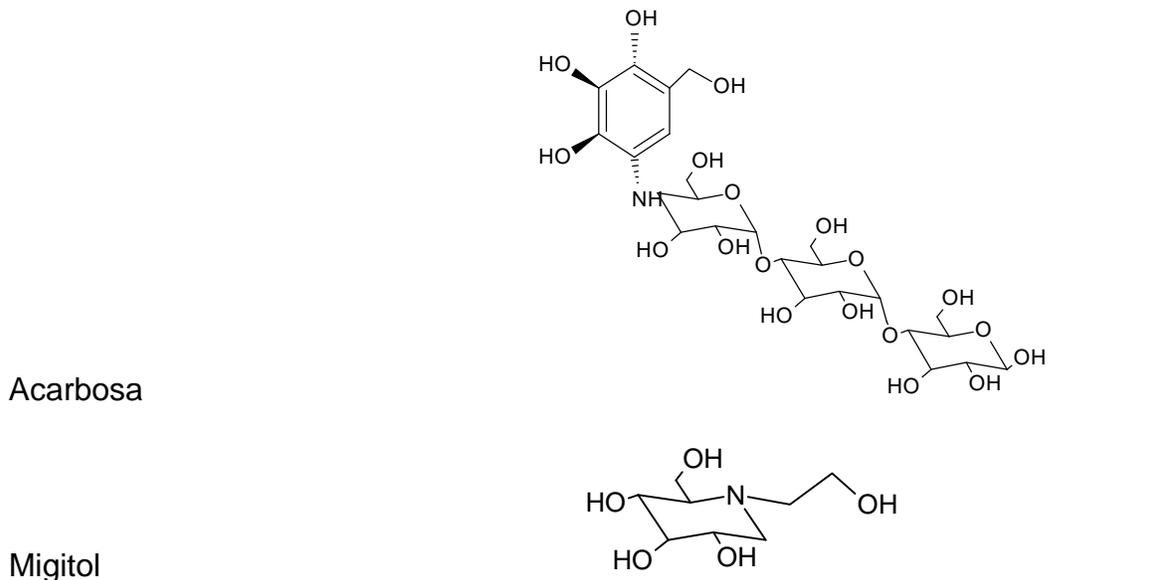
La habilidad de la rosiglitazona y pioglitazona para disminuir la cantidad de ácidos grasos es porque incrementan la expresión y el nivel circulante de adiponectina (Acrp30), un derivado proteínico del adipocito el cual sensibiliza la actividad de la insulina.

El tratamiento de pacientes diabéticos tipo II con una dosis de 4mg/día de rosiglitazona reduce los niveles de HbA_{1C} entre 0.8 y 1.0% así como los niveles de glucosa plasmática en ayuno entre 40-65 mg/dL. La pioglitazona por su parte a dosis de 15 mg/día disminuye la HbA_{1C} entre 1.00 y 1.60 % en tanto que la disminución de la glucosa plasmática en el ayuno está entre 39.1 y 65.3 mg/dL. ⁽¹²⁾

Los principales efectos secundarios de estos fármacos son el aumento de peso, edema, elevada (pero reversible) actividad de alanina aminotransferasa, disminución del hematocrito y de hemoglobina. ⁽¹⁷⁾

Otra familia de fármacos indicados para el tratamiento de la diabetes tipo II son los inhibidores de la enzima α glucosidasa (Cuadro 4). Estos tipos de fármacos tienen como función principal bloquear la degradación enzimática de los carbohidratos complejos en el intestino delgado. Los fármacos inhibidores de la enzima α glucosidasa son: el migitol y la acarbosa.

Cuadro 4. Estructuras de los inhibidores de la enzima α -glucosidasa



Estos compuestos disminuyen la glucosa posprandial y mejoran el control glucémico sin incrementar el riesgo de aumento de peso o hipoglucemia. Su uso como monoterapia reducen de manera significativa la glucosa plasmática, la glucosa posprandial y de HbA_{1c}. Además la acarbosa fue aprobada para usarse en combinación con la insulina, metformina o una sulfonilurea. ⁽¹²⁾

Los inhibidores de la enzima α glucosidasa son inhibidores competitivos y reversibles de la enzima α -amilasa pancreática y de la enzima α -glucosidasa intestinal. La acarbosa y el miglitol tienen un mecanismo similar pero no idéntico, esto es porque compiten por el sitio de unión de la enzima α -glucosidasa. La acarbosa tiene afinidad para unirse preferente a las enzimas glicoamilasa, sucrasa y dextranasa, por su parte el miglitol, tiene mayor afinidad por la maltasa y la sucrasa. El principal mecanismo es que se unen competitivamente a los sitios de unión de los oligosacáridos en la enzima α -glucosidasa, previniendo la hidrólisis de los mismos. ⁽¹⁷⁾

Los principales efectos secundarios de los inhibidores de la enzima α -glucosidasa están relacionados con molestias gastrointestinales como: flatulencia, diarrea y cólicos. Esos efectos secundarios pueden ser minimizados cuidando la dosificación. ⁽¹⁷⁾

Los efectos adversos asociados con los fármacos utilizados para el tratamiento de la diabetes tipo II representan una limitante para el óptimo control glicémico. Por esta razón la investigación sobre nuevos fármacos que mejoren la calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad ha llevado a los investigadores a buscar nuevos horizontes en el blanco molecular, este es el caso de las hormonas incretinas, las cuales son producidas por el intestino delgado y tienen como principal mecanismo de acción estimular la secreción de la insulina por medio de las células β pancreáticas. Para comprender mejor estos nuevos fármacos es necesario conocer algunos conceptos.

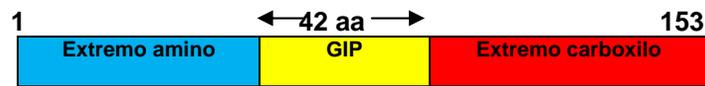
En 1932, La Barre ⁽¹⁸⁾ y colaboradores propusieron, por vez primera, el término incretina para denominar a las hormonas secretadas por la mucosa intestinal que inducían hipoglucemia. Sin embargo, fue hasta los años 60's cuando McIntyre observó que en los individuos sanos, la concentración de insulina posterior a la administración de una carga de glucosa en el yeyuno casi duplicaba la concentración de insulina secretada en respuesta a una carga de glucosa intravenosa. A los efectos metabólicos, hormonales y neuronales del intestino delgado en el páncreas, se le denominó eje entero insular. ⁽¹⁸⁻²⁰⁾

Investigaciones posteriores permitieron identificar dos hormonas secretadas por el intestino delgado. Una de ellas fue denominada como GLP-1 (glucagon like

peptide 1) debido a su semejanza estructural con el glucagon y la otra, fue designada como GIP (glucose insulintropic peptide) por su mecanismo de acción. Dichas incretinas regulan la velocidad a la cual los nutrientes viajan a través del intestino debido al efecto que ejercen sobre la motilidad gastrointestinal y el vaciamiento gástrico. Ambas hormonas estimulan además, la producción de insulina en el páncreas y disminuyen la producción de la glucosa hepática (aumentan la gluconeogénesis).⁽²⁰⁾

GLP-1 y GIP son miembros de una familia de péptidos análogos al glucagón. GIP es un péptido constituido por 42 aminoácidos y proviene de un precursor de 153 aminoácidos (proGIP) localizado en el cromosoma 17, figura 5, actúa inhibiendo el vaciamiento y la secreción gástrica. Esta hormona es secretada en forma bioactiva en las partes superiores del intestino (duodeno y yeyuno proximal) por las células K. En contraste, GLP-1 es un péptido constituido por 30 aminoácidos y es un producto del proglucagon, dicho precursor es codificado en el brazo largo del cromosoma 2. El GLP-1 es secretado por las células L que se encuentran localizadas en la parte distal del íleon y el colon. Ambos péptidos tienen un tiempo de vida media corto (1-2 min) y son inactivadas rápidamente por la enzima dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV). La literatura científica describe la presencia de receptores para GLP-1 en el estómago, el intestino, el riñón, los pulmones, el sistema nervioso central y periférico y, en las membranas plasmáticas de las células α y β pancreáticas.^(19,22)

ProGIP



Proglucagon

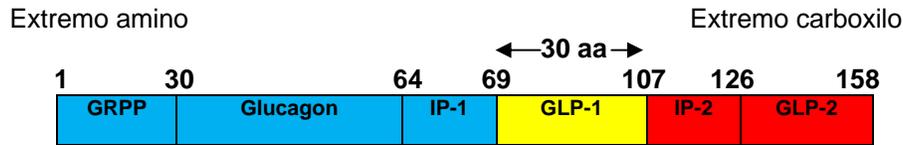


Figura 5. ProGIP y proglucagón

Por otra parte, la DPP-IV es una enzima compleja que se encuentra anclada en la membrana celular. En la superficie de la célula actúa como peptidasa (hctoenzima) y se puede encontrar en forma soluble en la circulación. Originalmente, la DPP-IV fue conocida como un marcador de la superficie celular del linfocito CD26 o, como una proteína de unión a la adenosina desaminasa (ADA). Cabe mencionar, que sobre la superficie celular la enzima se encuentra como un homodímero glucosilado, sin embargo, la glucosilación no parece ser esencial para su actividad enzimática o para unirse con la ADA. La DPP-IV es una serina proteasa de 766 aminoácidos que rompe preferentemente los enlaces peptídicos de las hormonas con una alanina o una prolina en la posición número dos. En el hombre, el gen que codifica para la expresión de esta enzima se localiza en el cromosoma dos (locus 2q24.3). La mayoría de la DPP-IV es extracelular y posee en la membrana secuencias transmembranales hidrofóbicas (aminoácidos 7 a 28) seguidas, de una corta secuencia intracelular de seis aminoácidos ⁽²³⁾. La región catalítica abarca los aminoácidos 511-766 y esta presente en la forma soluble de la enzima (sDPP-IV). ⁽²⁴⁾

Estudios realizados en roedores permitieron establecer que numerosos péptidos endócrinos, quimiocinas y neuropéptidos que contienen una alanina o prolina en la posición 2 y son presuntos sustratos fisiológicos y/o farmacológicos de la enzima DPP-IV. Para lo cual se define que un sustrato fisiológico de la enzima DPP-IV es un péptido en el cual ocurre un cambio en el radio de sus niveles fisiológicos activos versus su forma inactiva por la inhibición de la enzima (inclinándose preferentemente hacia la forma activa); esto es, se produce un aumento de la actividad fisiológica del sustrato como es el caso de la GIP y GLP. ^(24, 25)

Por otro parte un sustrato farmacológico es aquel péptido en el que aún habiendo inhibición de la enzima, los cambios en el radio de su forma activa versus su forma inactiva no producen cambios biológicos en tejidos blancos específicos. (Tabla 2).

(24)

Tabla 2. Sustratos de la DPP-IV

Farmacológicos		Fisiológicos
Aprotinina, Bradicidina	MDC (Quimiocina derivada de macrófagos), β -Casomorfina	GLP-1 (Péptido similar al glucagón-1)
CG (Cromogranina)		GLP-2 (Péptido similar al glucagón -2)
CLIP(Péptido del lóbulo intermedio parecido a la corticotropina)	MCP-1 (Proteína quimiotáctica del monocito-1)	GIP (Péptido insulínico por glucosa)
GCP-2 (Proteína quimiotáctica del granulocito-2)	MCP-2 (Proteína quimiotáctica del monocito-2)	SDF-1 α/β (Factor derivado de la célula del estroma).
GRP (Péptido liberador de gastrina)	MCP-3 (Proteína quimiotáctica del monocito-3), Endomorfina-2	Sustancia P
RANTES(Regulador de la activación de las células T normalmente secretadas y expresadas)	Tirosina-melanostatina	
Tripsinógeno pro- péptido Colipasa	Enterostatina, α 1-microglobulina	
IL-1 β (Interleucina 1 β), IL-2 (Interleucina), IP-10 (Interferon-10)	Eotaxina, NPY (Neuropéptido Y)	
PYY(Polipéptido YY), Prolactina	PHM(Péptido Histidina- Metionina)	
Tripsinógeno.		

En los últimos años la FDA ha aprobado algunos fármacos inhibidores de la enzima DPP-IV para mejorar el control glucémico permitiendo la acción de las incretinas antes mencionadas, mejorando así, el control glucémico en pacientes con diabetes tipo II.

Así los fármacos desarrollados con este novedoso mecanismo de acción son: la sitagliptina, la vildagliptina, la saxagliptina, la alogliptina y la denagliptina.

Por último es importante mencionar que la sitagliptina y la vildagliptina están aprobadas por la FDA; la saxagliptina y alogliptina se encuentran en trámites de aprobación y la denagliptina se encuentra en fase III.

METODOLOGÍA

1. Se realizó la búsqueda de datos sobre los nuevos fármacos inhibidores de la enzima DPP-IV en buscadores de revistas indexadas tales como: *Nature*, *Pubmed*, *Medline*, *Scifinder* y *Elsevier* y, en libros de farmacología, bioquímica, fisiología y diabetes.
2. Para llevar a cabo la investigación del tópico se realizó una búsqueda de artículos relacionados con los fármacos inhibidores de la enzima DPP-IV. Para ello, se indicó en las diferentes bases de datos palabras clave como: diabetes, *GLP-1*, *GIP*, *incretins*, *effect of incretin*, *Sitagliptin*, *Vildagliptin*, *Denagliptin*, *Alogliptin*, *Saxagliptin*, *Efficacy and Safety of incretins*, *Efficacy and tolerability of incretins*, *Pharmacokinetics of Vildagliptin and Sitagliptin*, *Januvia*, *Galvus*, *Efficacy and safety of Galvus*, *Redona*, *Efficacy and safety of Januvia*. Los artículos más relevantes y los enlaces a las revistas fueron revisados.

Criterios de inclusión

- Artículos de fármacos inhibidores de la enzima DPP-IV hasta la fecha.
- Artículos provenientes de revistas indexadas en línea con contenido referente a fármacos inhibidores de la enzima DPP-IV.
- Los libros y publicaciones impresas, así como revistas electrónicas publicadas entre los años 2002 a 2009.

Criterios de exclusión

- Artículos, libros, revistas electrónicas o contenido que no tuvieran una fecha de publicación entre los años 2002-2009.

5. RESULTADOS

Los fármacos inhibidores de la enzima DPP-IV encontrados fueron: la vildagliptina, la sitagliptina, la saxagliptina, la denagliptina y la alogliptina. Un total de treinta y cuatro artículos fueron encontrados. Se incluyeron un total de treinta y cuatro artículos. Estos artículos contienen información acerca de estudios preclínicos, estudios con animales, estudios de farmacocinética y farmacodinamia, estudios de eficacia, seguridad y tolerabilidad de los nuevos fármacos inhibidores de la enzima DPP-IV los cuales, están resumidos en las tablas 3 a la 6.

VILDAGLIPTINA

Conocida con el nombre comercial de Galvus® (disponible comercialmente en México desde el 2008). El nombre químico de la vildagliptina es: (2S)-1-{2-[3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil} pirrolidina -2-carbonitrilo; su fórmula condensada es $C_{17}H_{25}N_3O_2$ y su peso molecular es 303.399 uma. ⁽²⁹⁾ La vildagliptina acompañada con dieta y ejercicio esta indicada para el mejoramiento del control glucémico en pacientes con DM II.

La vildagliptina (Figura 6) es un inhibidor selectivo y reversible de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV); enzima que inactiva a las hormonas incretinas GLP-1 (péptido parecido al glucagón 1) y GIP (polipéptido insulínico dependiente de la glucosa). Ambas hormonas son liberadas en el intestino delgado después de la ingesta de alimentos y contribuyen de manera importante, al

mantenimiento de la homeostasis de la glucosa a través de la regulación de los islotes pancreáticos.⁽³⁰⁾

Las dos hormonas incrementan la secreción de insulina dependiente de la glucosa pero sólo la GLP-1 inhibe la secreción inapropiada de glucagón. Debido a que de dichas hormonas se inactivan rápidamente por la acción de la DPP-IV, la inhibición de ésta última enzima, por parte de la vildagliptina permite incrementar entonces, el grado y la duración de las incretinas endógenas. Es decir, a mayor disponibilidad de las incretinas mayores serán los efectos fisiológicos destinados a mejorar la secreción de la insulina dependiente de la glucosa reduciendo la secreción inapropiada de glucagón.

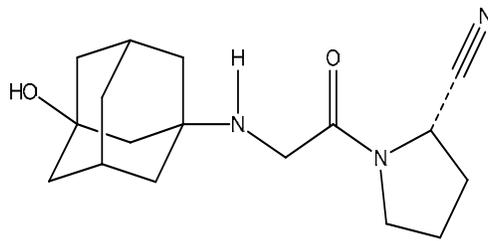


Figura 6. Estructura química de la vildagliptina.

En un estudio de farmacodinamia realizado por Ahren y colaboradores (2005) se demostró que la administración de la vildagliptina a ratas Zucker (obesas) induce un aumento de la concentración del GLP-1 después de una sobrecarga oral de glucosa. La conservación de la forma intacta y biológicamente activa de esta incretina se relacionó, a su vez, con una mayor secreción de insulina por parte de las células β pancreáticas con la consiguiente disminución de la glucemia. En el mismo estudio encontraron que el factor nuclear del hepatocito 1α (HNF- 1α), esta involucrado en la señalización y mejoramiento de la respuesta de las

células β pancreáticas al estímulo de glucosa, debido a que, la respuesta de la insulina en dichas células aumenta al mutarse dicho factor. ⁽³¹⁾

Por otra parte, los estudios de farmacodinamia de dosis única o múltiple en voluntarios sanos o en pacientes con diabetes mellitus tipo II se encuentran circunscritos en la evaluación de los mecanismos involucrados en la disminución de los niveles de HbA_{1c}. Los resultados de estos estudios indicaron que la vildagliptina a una dosis de 100 mg diarios:

1. Inhibe la actividad de la enzima DPP-4 incrementándose por lo tanto, las concentraciones de las incretinas GLP-1 y GIP. Este incremento de hormonas permite que las células de los islotes pancreáticos de Langerhans presenten una mejor sensibilidad y una respuesta apropiada al aumento de las concentraciones de glucosa.
2. El aumento en las concentraciones de las hormonas de la incretina permiten una mejora en el control de la glucosa posprandial y en ayuno. Esto es, se presenta un aumento de la secreción de insulina, se reducen las concentraciones de glucagón y se suprime la producción hepática nocturna de glucosa.
3. Finalmente, la vildagliptina disminuye las concentraciones postprandiales de los triglicéridos plasmáticos pero no tiene efecto sobre el vaciado gástrico.

En este último rubro Ahrén y colaboradores (2002), propusieron dos posibilidades para explicar el probable mecanismo de acción involucrado en la disminución de la producción del glucagón, el cual parece estar directamente

ligado con la disminución de la glucemia después de la administración de los inhibidores de la DPP IV: El primer mecanismo propuesto especifica que la inhibición de la DPP-IV disminuye el vaciado gástrico y la absorción de aminoácidos afectando por lo tanto, la secreción del glucagón. El segundo mecanismo explica que la inhibición de la DPP-IV inhibe directamente las células α pancreáticas originando una disminución en la producción del glucagón. En este mismo estudio se especula además, que la DPP-IV degrada otros péptidos que pueden ser útiles para el mejoramiento de la secreción de la insulina como la GIP y el polipéptido hipofisario activador de la adenilato ciclasa (PACAP).⁽³³⁾

En la Tabla 3 se resumen los diferentes estudios realizados con la vildagliptina en pacientes con DM II.

Tabla 3. Estudios realizados con la vildagliptina.

Autor, año	Diseño del estudio	Duración (Semanas)	Número de sujetos	Vildagliptina mg/día	Otro tratamiento	Línea Base de HbA _{1c}	Efecto en el control glucémico
Bosi E et al 2007 (42)	MACPC**	24	185	50 mg (una vez al día), 100 mg (una vez al día)	Metformina (1,500 mg/día)	7.5-11 %	↓HbA _{1c} 0.7 % en 50 mg ↓HbA _{1c} 1.1% 100 mg
Vella A et al. 2007 (41)	ADCPC*	2	14	50 (dos veces al día)	Placebo	7.0%	↓ FPG*** 0.6 mmol/L
Dejager et al 2006 (40)	ADCPC*	52	526	50 mg (Dos veces al día)	Metformina (2,000 mg/día)	8.7%	↓ HbA _{1c} 1.4%
Rosenstock et al 2006 (39)	ADCPC*	24	166	50 mg (dos veces al día)	Rosiglitazona (8 mg)	9.0%	↓ HbA _{1c} 1.8% ↓ HDL, VDL, LDL, triglicéridos
Pratley et al 2006 (38)	ADCPC*	12	98	25 mg (dos veces al día)	Placebo	(8.0-9.5%)	↓ HbA _{1c} 0.6% ↓ HbA _{1c} 1.2% En pacientes con alta HbA _{1c} ↓ FPG 1.1 mmol/L
Mari et al 2006 (37)	ADCPC*	4	9	150 (2 veces al día)	Placebo	(6.5-10%)	↓ FPG 1.6 mmol/L

Tabla 3. Continuación.

Autor, año	Diseño del estudio	Duración (Semanas)	Número de sujetos	Vildagliptina mg/día	Otro tratamiento	Línea Base de HbA1C	Efecto en el control glucémico
Ristic <i>et al</i> 2005 (36)	ADCPC*	12	279	25,50 y 100 mg (una vez al día) 25 mg (dos veces al día)	Placebo	7.7%	↓ HbA _{1C} 0.5% (una vez al día) ↓ HbA _{1C} 0.6% (dos veces al día)
Ahrén Bo et al 2004 (35)	ADCPC*	12	107	50 (dosis única)	Metformina (1,500-3,000 mg/día)	7.9 %	↓ HbA _{1C} 0.7% ↓ FPG 1.2 mmol/L
					Placebo	7.7	↓ HbA _{1C} 0.7
		52			Metformina	7.9%	↓ HbA _{1C} 1.1%
Ahrén Bo <i>et al</i> 2004 (34)	MACPC**	4	18	100	Dieta	7.2 %	↓ HbA _{1C} 0.038% ↑ GLP-1 5.5 pmol/L ↓ PFG 0.7 mmol/L
Ahrén B et al 2002 (33)	MACPC**	4	93	100mg (tres veces al día) 150 mg (dos veces al día)	Placebo	7.4 %	↓ Glucosa a las 24hrs 1.0 mmol ↓ FPG 1.0 mmol HbA _{1C} no significativa

*ADCPC: estudio doble ciego, aleatorio con placebo, **MADCPC: estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorio con placebo, ***FPG glucosa plasmática en ayuno.

Los estudios farmacocinéticos fueron realizados en pacientes sanos y con DM II.

Absorción

La vildagliptina se absorbe rápidamente (1.75 horas) y presenta una biodisponibilidad absoluta del 85%.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es baja (9.3%) y se distribuye equitativamente entre el plasma y los eritrocitos. Su volumen de distribución es de 71 L.

Metabolismo

La vildagliptina es metabolizada por citocromo P450, su metabolito principal es inactivo y es el resultado de la hidrólisis del grupo ciano.

Eliminación

Aproximadamente el 85% de la dosis es excretada por orina y el 15% restante por las heces. El tiempo de vida media de eliminación de la vildagliptina es de 3 horas.

La administración combinada de la vildagliptina con tiazolidinedionas y metformina fue bien tolerada y muestra una mejora en la respuesta de la insulina. ^(33, 37, 41)

Los principales efectos secundarios de la vildagliptina son dolor de cabeza, mareos, ocasionalmente diarrea e hipoglucemia.

SITAGLIPTINA

Conocida con el nombre comercial de Januvia (disponible en México desde 2006), la sitagliptina es también un fármaco inhibidor de la enzima DPP-IV que junto con el ejercicio está indicada para el tratamiento de la DMII. La sitagliptina es el primer fármaco inhibidor de la enzima DPP-IV en ser aprobado para su uso en humanos. ⁽⁴⁴⁻⁵⁰⁾ Su nombre químico es: 7-[-(3R)-3-amino-1-oxo-4-(2,4, 5-trifluorofenil) butil]-5, 6, 7, 8-tetrahidro-3-(trifluorometil)-1, 2, 4-triazolo[4, 3-a]

piracina, tiene un peso molecular de 407.314 uma y su fórmula condensada es $C_{16}H_{15}F_6N_5O$.⁽⁴⁹⁻⁵⁴⁾

La sitagliptina (Figura 7), fue descubierta a través de la optimización de inhibidores de la enzima DPP-IV derivados de β -aminoácidos.⁽⁵¹⁾

En un estudio realizado en ratones por Zhi-Liang Chu (2008) y colaboradores se reveló que la administración de 1mg / kg de sitagliptina esta involucrado en la activación del receptor acoplado a proteínas G119 (GPCR119), también llamado receptor insulínico dependiente de glucosa, dicho receptor está involucrado en el control glicémico ya que, potencializa la liberación de la GLP-1 desde las células L del intestino delgado. El GPCR119 también es expresado en las células β pancreáticas por lo que, la respuesta y liberación de la insulina también se ve mejorada.⁽⁵⁵⁾

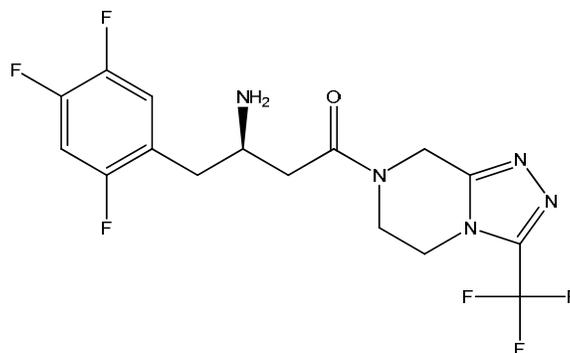


Figura 7. Estructura química de la sitagliptina.

En un estudio de Mu James y colaboradores (2006) la desfluoro sitagliptina, se comprobó que un análogo de la sitagliptina, aumenta significativamente la masa de las células β pancreáticas, mejorando así la función celular.⁽⁵⁶⁾

De manera general, los estudios de farmacocinética y farmacodinamia demostraron que la administración de 100 mg de sitagliptin en pacientes con DM

II la enzima DPPIV es inhibida por un periodo de 24 horas después de su administración y que el tiempo de vida media de la sitagliptina esta en el rango de 8 a 14 horas además, la biodisponibilidad de la sitagliptina no se ve afectada si se administra junto con los alimentos. Los estudios de farmacocinética y farmacodinamia con la sitagliptina fue determinada en personas sanas y en pacientes con diabetes mellitus tipo II se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Estudios de Farmacocinética y farmacodinamia

Autor, año	Objetivo del estudio	Duración (Días)	Número de sujetos	Sitagliptina mg/día	Otro tratamiento	Resultados obtenidos
Narita H <i>et al</i> 2006 (61)	Estudios de tolerabilidad farmacocinética y farmacodinamia	10	60*	25,50, 100, 200 y 400 mg (una vez al día) 50 mg (dos veces al día)	Placebo	↑ Inhibición de la DPP-IV ↑ GLP-1 por múltiples dosis
Herman <i>et al</i> 2006 (60)		28	32***	200 mg (dos veces al día).		$t_{1/2}$ = 6.03 h, t_{max} =2 h, ABC=20.4 μ M.h, C_{max} = 2920nM
Bergman <i>et al</i> 2005 (59)		10	22**	25,50,100,200 o 400 mg (una vez al día)		↑ Inhibición de la DPP-IV ↑ GLP-1
Xiao-Yan <i>et al</i> 2007 (58)	Estudio in vitro			N.A.		↑ Afinidad por hOAT3, OATP4C1, MDR-Pgp. Interacción con probenecid, ibuprofeno, furosemida y cimetidina.

*Japoneses masculinos, ** No japoneses masculinos, *** No japoneses y obesos. N.A. no aplica

Absorción

Seguida de una administración de 100 mg, la sitagliptina fue rápidamente absorbida, con una t_{max} de 1 a 4 horas. La biodisponibilidad de la sitagliptina es de aproximadamente 87%. Los niveles del área bajo la curva (ABC) se incrementaron de manera proporcional a la dosis, (aunque la $C_{máx}$ y la C_{24hrs} no cumplieron este comportamiento).

Distribución

El volumen de distribución fue de 198 litros en individuos sanos y la fracción de la sitagliptina que se une reversiblemente a proteínas es baja (38%).

Metabolismo

Aproximadamente el 79% de la sitagliptina se excretó en su forma inalterada por orina, y los estudios indican que la sitagliptina es metabolizada por CYP3A4, con la contribución de CYP2C8.

Excreción

La eliminación de la sitagliptina se lleva a cabo principalmente por vía renal aproximadamente 87% y por vía fecal aproximadamente el 17%, en donde esta envuelta la secreción tubular activa. El tiempo de vida media de eliminación fue de 12.4 horas. En un estudio realizado por Chu, X. y colaboradores (2007) identificaron que existe una afinidad entre la sitagliptina por los transportadores renales hOAT3, OATP4C1, MDR-PgP, mismos por los que compete con el probenecid, ibuprofeno, furosemide y cimetidina. ⁽⁵⁸⁾

Los estudios realizados a pacientes a los cuales se les administraron dosis de 5 hasta 200 mg de sitagliptina señalan que:

1. La HbA_{1C} puede disminuirse hasta alcanzar valores basales de 6.5%.
2. La inhibición de la enzima DPP-IV disminuye los niveles de glucosa plasmática en el ayuno, así como también los de la glucosa posprandial.
3. Al adicionarse otro agente antidiabético (metformina, glipizida, pioglitazona) al tratamiento con sitagliptina, los niveles de HbA_{1C},

glucosa plasmática en el ayuno y glucosa posprandial disminuyen notablemente. Por esta razón, se potencializa la inhibición de la enzima DPP-IV.

4. La terapia combinatoria entre la sitagliptina y los agentes antidiabéticos también ayuda a evitar los efectos adversos de éstos últimos, tales como: el aumento de peso y la hipoglucemia.
5. Por último, la inhibición de la enzima DPP-IV aumento la secreción de las hormonas GLP1 y GIP mostrando una mejoría en las células β -pancreáticas así como, una disminución de la resistencia periférica a la insulina.

Tabla 5. Estudios de eficacia y seguridad con la sitagliptina.

Autor, Año	Diseño del estudio	Duración (Semanas)	Número de sujetos	Sitagliptina mg/día	Otro tratamiento	Línea Base de HbA _{1c}	Efecto en el control glucémico
Nonaka et al 2008(72)	MACPC**	12	151	100	Placebo	6.5-10%	↓HbA1C 0.65%
Brazg et al. 2007 (71)	ADCPC*	4	28	100	Metformina	6.5 -9.6%	↓ FPG 1.1 mmol/L
Nauck et al 2007 (70)	ADCPC*	24	1172	100	Metformina	6.5 -10%	↓ HbA1C 0.67% ↓ FPG 0.56 mmol/L
Goldstein et al 2007 (69)	ADCPC*	24	1091	100	Dieta	6.3-11.9%	↓ HbA1C 0.83 ↓ FPG 1.29 mmol/L ↓ PPG 2.9 mmol/L
Scott et al 2007.(68)	ADCPC*	12	743	5, 12.5, 25 o 50 mg dos veces al día	Glipizida 5 mg/día	7.9 %	Sitagliptina ↓ HbA1C 0.38-0.77 Glizipida ↓ 1.00 %
Charbonnel et al. 2006(67)	ADCPC*	24	701	100	Metformina	6.4 -11%	↓ HbA1C 0.65% ↓ FPG 1.4 mmol/L ↓ PPG 2.8 mmol/L
Rosenstock et al 2006 (66)	ADCPC*	24	353	100	Pioglitazona	7-10%	↓ HbA1C 0.7 ↓ FGP 0.98 mmol/L

Tabla 5. continuación

Autor, Año	Diseño del estudio	Duración (Semanas)	Número de sujetos	Sitagliptina mg/día	Otro tratamiento	Línea Base de HbA _{1C}	Efecto en el control glucémico
Ascher et al 2006(65)	ADCPC*	24	741	100, 200	Dieta	7-10%	↓ HbA _{1C} 0.79 (100 mg) ↓ HbA _{1C} 0.94 (200 mg) ↓ FPG 1.0 mmol/L ↓ PPG 2.6 mmol/L (100mg) ↓ PPG 3.0 mmol/L (200 mg)
Raz et al 2006 (64)	ADCPC*	18	521	100	Dieta	7-10%	↓ HbA _{1C} 0.6 ↓ FPG 1.09 mmol/L ↓ PPG 2.97 mmol/L
				200			↓ HbA _{1C} 0.48 ↓ FPG 0.94 mmol/L ↓ PPG 2.92 mmol/L
Nonaka et al 2006 (63)	ADCPC*	12	151	100	Dieta	6.5-10%	↓ HbA _{1C} 1.05 ↓ FPG 1.77 mmol/L ↓ PPG 4.49 mmol/L
Hanefeld et al 2005 (62)	ADCPC*	12	552	100	Dieta	5.8-10.4%	↓ HbA _{1C} 0.7 ↓ FPG 0.95 mmol/L

*ADCPC: estudio doble ciego, aleatorio con placebo, **MADCPC: estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorio con placebo, FPG: glucosa plasmática en ayuno, PPG: nivel de glucosa posprandial. HbA_{1C}: Hemoglobina glucosilada.

La combinación de la sitagliptina con tiazolidinedionas, sulfonilureas o metformina incrementan la mejora en los pacientes la respuesta de la insulina, la disminución de la HbA_{1C}. La secreción de las hormonas incretinas activas e incluso disminuyen los algunos de los efectos adversos de estos agentes, como el aumento de peso (pioglitazona).⁽⁶⁶⁾

Los principales efectos adversos reportados por la administración de la sitagliptina fueron: Infección de las vías respiratorias altas, gastritis, dolor de cabeza, fluido nasal y dolor de garganta y ocasionalmente diarrea.

La sitagliptina no debe ser administrada a pacientes con diabetes tipo I, con diabetes asociada a una cetoacidosis y/o con algún historial de insuficiencia renal crónica o severa. ^(50, 54, 55, 73-75) En ninguno de los tratamientos se reporta un aumento de peso en pacientes o en animales como resultado de la administración de la sitagliptina. Hasta el momento no se ha encontrado efecto de la sitagliptina en la presión arterial. ⁽⁷⁶⁾

Saxagliptina

La saxagliptina (Figura 8), es un fármaco inhibidor de la enzima DPP-IV (también conocida como BMS-477118). Su nombre químico es (1S, 3S, 5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroxi-1-adamantil) acetil]-2-azobicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo, su peso molecular de 315.41 uma y su fórmula condensada es $C_{18}H_{25}N_3O_2$. ⁽⁷⁷⁾

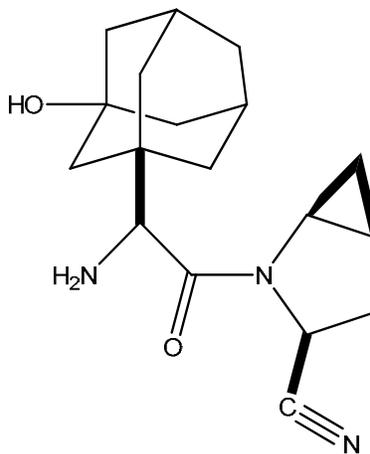


Figura 8. Estructura química de la saxagliptina.

En el estudio de Augeri y colaboradores (2005) se muestra como la saxagliptina fue desarrollada por medio de estudios de relación estructura actividad (SAR) a partir de β -aminoácidos cuaternarios. Posteriormente la saxagliptina fue

sintetizada a partir de un 4,5-metanoprolininitrilo (Figura 9) hasta formar una cianometanopirrolidina. Éste fármaco aún está bajo investigación de fase III ⁽⁷⁸⁾

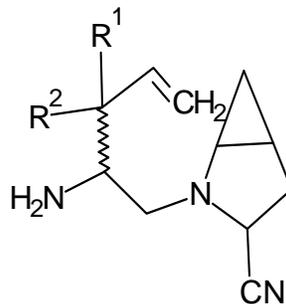


Figura 9. Precursor de la saxagliptina.

Alogliptina

La alogliptina (Figura 10), también conocida como SYR-322, es también otro fármaco diseñado para inhibir la actividad de la enzima DPP-IV y es desarrollada por Takeda Pharmaceutical, su nombre químico es 2-({6-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il}metil)benzonitrilo, con un peso molecular de 339.39 uma. y su fórmula condensada es C₁₈H₂₁N₅O₂. ⁽⁷⁹⁻⁸⁰⁾

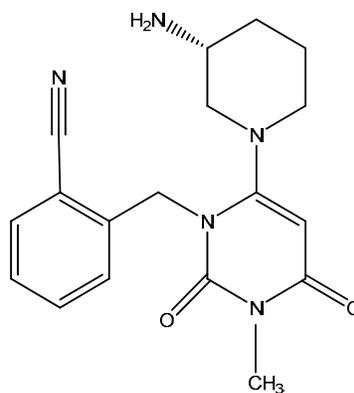


Figura 10. Estructura química de la alogliptina.

En un estudio realizado por Feng y colaboradores (2007), se evaluó la posibilidad de diseñar un fármaco a partir de la estructura de la enzima DPP-IV, en dicho estudio los autores diseñaron una quinazolinona que podía interaccionar con el sitio de acción de la enzima dando como efecto la inhibición de dicha enzima; a partir de este hecho se sintetizaron análogos de la quinazolinona encontrada (Figura 11) descubriendo que una pirimidinadiona (Alogliptina) era más efectiva inhibiendo a la enzima DPP-IV que los demás compuestos sintetizados. ⁽⁷⁹⁾

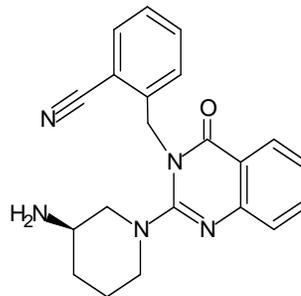


Figura 11. Estructura química de la quinazolinona

Por otra parte estudios de Lee y colaboradores (2008) en ratas, perros y monos demuestran que la concentración inhibitoria (CI_{50}) fue de 6.9 nM, lo que significa que es 10,000 veces más selectivo sobre la enzima DPP-IV que otras enzimas proteasas ⁽⁸¹⁾.

En su estudio Moritoh y colaboradores (2009) la alogliptina en combinación con la pioglitazona, inhibe en un 80% la acción de la enzima DPP-IV en ratones *ob/ob*, disminuyendo de manera significativa los niveles de HbA_{1c} (2.3%), triglicéridos (67%) y ácidos grasos (25%) no esterificados así como los niveles de adiponectina son elevados como resultado de la combinación. ⁽⁸²⁾

Estudios de farmacocinética y farmacodinamia (Tabla 8) demuestran que el tiempo de absorción es de 1-2 horas, el tiempo de inhibición de la enzima DPP-IV fue de 12.5-21.1 horas, CI_{50} fue muy similar a la encontrada en animales (6.6 nmol/L) la inhibición máxima fue de 93-99 % al administrarse las dosis y después de 24 horas de 74-97% y el volumen de distribución de 42 L. ⁽⁸¹⁻⁸²⁾ La alogliptina es bien tolerada cuando es administrada por vía oral. Los principales efectos adversos presentados por la alogliptina fueron: mareo, hipoglucemia, náusea, visión borrosa, estos efectos adversos se presentan de 1 a 2 casos por paciente. Este fármaco continúa en fase III.

Tabla 6. Estudios de farmacocinética y farmacodinamia del alogliptin.

Autor, año	Objetivo del estudio	Duración (Días)	Número de sujetos	Alogliptina mg/día	Otro tratamiento	Resultados obtenidos
Covington P., et al 2008 (84)	Estudios de tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinamia Estudios de tolerabilidad farmacocinética y farmacodinamia	14	56	25, 100 o 400 mg una vez al día	Placebo	-T abs 1 hora - t1/2 de eliminación 12.5 a 21.1 hrs -Vol de distribución 42 L -IC ₅₀ 6.6 nmol/L - 60.8-63.4% fueron excretados a las 24 horas
Cristopher R., et al 2008(83)		21	36	25, 50, 100, 200, 400, 800	Placebo	-IC ₅₀ 6.9 -T abs 1-2 horas - IC ₅₀ 6.9 nmol/L - Inhibición de 93-99 % a las 24 hrs.

Denagliptina

Conocida con el nombre comercial de Redona® la denagliptina es el fármaco inhibidor de la enzima DPP-IV mas reciente del que se tiene conocimiento, ésta es desarrollada por Glaxo Smith Kline. Químicamente la denagliptina es (1R, 4S)-4-fluoro-2-[(2S)-3-(4-flourociclohexa-2,4-dien-1-il)-3-(4-florofenil)-2-metilpropanol] ciclopentanocarbonitrilo, su fórmula porcentual es de $C_{18}H_{21}N_5O_2$ y su masa molecular es de 461.2063 uma. Este fármaco también se encuentra bajo investigación. ⁽⁸⁵⁾

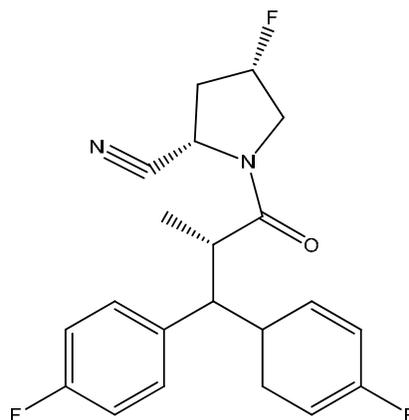


Figura 12. Estructura química de la denagliptina.

DISCUSIÓN

Los nuevos fármacos inhibidores de la enzima DPP-IV son: la sitagliptina, vildagliptina, la saxagliptina, la alogliptina y la denagliptina. De éstos, la sitagliptina y la vildagliptina se encuentran a la venta en México desde el año 2006 y 2008 respectivamente.

La vildagliptina y la sitagliptina disminuyen los niveles de HbA_{1C}, glucosa posprandial y glucosa plasmática los suficiente para mantener la homeostasis de la glucosa en los pacientes diabéticos. Algunos estudios afirman que las hormonas incretinas estimulan el síntesis de la masa celular en las células β pancreáticas e inhiben la apoptosis celular de las mismas mejorando así, la respuesta de la insulina por el estímulo de glucosa. En este marco de referencia, estudios en ratones proponen que dentro del mecanismo de acción y liberación de estas hormonas en el intestino delgado y las células β pancreáticas, está involucrado el receptor de membrana acoplado a proteínas G 119.

Algunos de sus efectos son que estos fármacos retardan el vaciado gástrico e interaccionan con receptores en el hipotálamo aumentando en la saciedad, esto puede deberse a que al ser inhibida la enzima algunos sustratos farmacológicos de esta enzima aumentan sus niveles activos.

Una de las principales ventajas de esta nueva familia de fármacos, es que al combinarse con los fármacos tradicionales (tiazolidinedionas, metformina, sulfonilureas) los efectos secundarios de éstos últimos disminuyen (hipoglucemia, aumento de peso) además, el efecto de la combinación es la

sinergización de los efectos terapéuticos de las gliptinas, que cuando ambos tratamientos se utilizan por separado.

Los estudios farmacocinéticos demostraron que la administración de 100 mg de sitagliptina y vildagliptina a pacientes diabéticos y no diabéticos, es eficaz al inhibir la acción de la enzima DPP-IV aumentando así, los niveles de incretinas activas (GLP-1, GIP).

De manera general éstos fármacos presentan una biodisponibilidad de entre 85-87%, la unión a proteínas es baja (9.3-38%). El metabolismo se llevaba a cabo por el citocromo P450. Por otro lado, los inhibidores de la enzima DPP-IV son eliminados principalmente por orina (87%) y es el riñón donde se encuentran algunos transportadores que pueden intervenir con su eliminación debido a que algunos fármacos como la furosemide (el cual es dado a pacientes con hipertensión) que compiten por el mismo transportador. Algunos estudios recomiendan no utilizar este tipo de fármacos cuando el paciente presenta una disfunción renal.

Dentro de la revisión se encontraron datos de relación estructura-actividad con las moléculas de los fármacos en estudio. La base principal de estos fármacos en sus estructuras moleculares es una cianometanopirrolidina, con la excepción de la alogliptina la cual, es derivada de una quinazolinona.

Con lo que respecta a la saxagliptina, la alogliptina, la denagliptina aún se encuentran bajo investigación de fase III para su posterior aprobación en su uso en humanos para el tratamiento de la DM II.

CONCLUSIÓN

Aunque las gliptinas han demostrado disminuir los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1C}) (0.038-1.2%) dentro de los niveles recomendados por la Asociación Americana de Diabetes ($\leq 7.0\%$) así como, los niveles de glucosa plasmática en el ayuno y la glucosa posprandial con una dosis de 100 mg una vez al día, esto no parece ser mejor que la metformina (1.5-1.9%).

Además de su efecto terapéutico principal, las incretinas tienen la habilidad de estimular la secreción de la insulina por medio de las células β pancreáticas, disminuyendo así la resistencia a la insulina en los tejidos periféricos. Entre sus beneficios se encuentran también: la inhibición del vaciado gástrico, el cual es importante en la absorción de fármacos, la inhibición de la producción del glucagón, disminuyendo los casos de hiperglucemia, la preservación de las células β pancreáticas y la inhibición de la apoptosis de las mismas.

El mecanismo de acción de estas hormonas no está aún bien definido por lo que se propone que, al inhibir a la enzima DPP-IV los niveles activos de las hormonas incretinas aumentan y estas a su vez activan al receptor de membrana acoplado a proteína G 119 aumentando la liberación de insulina, todo este mecanismo es dependiente de la cantidad de glucosa en plasma.

La desventaja en estos fármacos es que al estar todavía bajo investigación los efectos adversos no han sido totalmente identificados. Un punto importante que

hay que considerar es, que aunque esta claro que la enzima DPP-IV inactiva sustratos con residuos de prolina o alanina en la posición 2, algunos de estos sustratos aumentan sus niveles al ser inactivada esta enzima, aunque existe una clasificación de sustratos farmacológicos y fisiológicos, el metabolismo entre cada individuo es diferente por lo que, pueden llegar a tener efectos adversos no controlables, para lo cual habrá que esperar los estudios de fase IV.

El tratamiento con los nuevos fármacos de la enzima DPP-IV es una nueva opción para los pacientes que padecen la diabetes tipo II haciendo énfasis en la terapia combinatoria con los fármacos tradicionales mejorando así los efectos terapéuticos del tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lawrence, B.; Rosenstock, J.; Triplitt, C. (2006). What are incretins, and how will they influence the management of type 2 diabetes?, *J Manag Care Pharm*, **12**(suppl S-a), S2-S12.
2. Diabetes Federation, 2003, versión disponible en línea en www.idf.org/e-atlas
3. Consejo Nacional de Población (CONAPO) (2007), www.conapo.gob.mx
4. Instituto Nacional de Estadística y Geografía e Informática (INEGI), 2007 página electrónica www.inegi.gob.mx
5. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) 2007 página electrónica www.imss.gob.mx
6. Vázquez, J. (2006) Resultados de la encuesta de salud 20001, *Rev Med del IMSS*, **44**,13-26.
7. Programa Nacional de Salud (el impacto económico de la diabetes) 2002-2006. Recurso electrónico disponible en:www.invdes.com.mx/antiores/Febrero2002/htm/impacto.html
8. Gómez, V.; Navarrete, A.; García, M.; Galván, F. (2004). Diabetes mellitus e hipertensión arterial, Costo en estudios de laboratorio, *Rev Med IMSS*, **42**, 331-335.
9. Guyton, A.C.; Hall, J.E. (2006). Chapter 78, Insulin, glucagon, and diabetes mellitus. En *Textbook of medical physiology*. Eleventh edition, Elsevier Sanders, pages 961-977.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

10. Murray, R.K.; Granner D.K.; Mayes, P.A.; Rodwell V.W. (2003) Chapter 17, Glycolysis & the oxidation of pyruvate, Chapter 19, Gluconeogenesis & control of the blood glucose. En Harper's illustrated biochemistry, Twenty-sixth edition, Mc-Graw-Hill, pages 136-144, 153-162.
11. Nelson, L.D.; Cox, M.D. (2006). Chapter 14, Glycolysis, gluconeogenesis, and the penthose phosphate pathway, Chapter 15 Principles of metabolic regulations: glucose and glycogen. En Lehninger principles of biochemistry. Fourth edition, Mc Graw Hill, pages 522-615.
12. Brunton, L.; Parker, K.; Blumenthal, D.; Buxton, I. (2006). Chapter 60, Insulin, oral hypoglycemia agents, and the pharmacology of the endocrine pancreas. En Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. Eleventh edition, McGraw-Hill, pages 1679-1714.
13. Di Piro, J.; Talbert, R. (2005) Section 8 Endocrinologic Disorders, Triplititt, C.; Reasner, C.; Isley, W. Chapter 72, Diabetes mellitus pharmacotherapy a pathophysiologic approach, , Mc Graw Hill Medical Publishing Division, pages 1333-136
14. American Diabetes Association, página electrónica www.ada.com.
15. Jiménez, A.; Bacardí, M.; Rosales, P.; Herrera, J., Willis, O. (2003). A culturally sensitive tool for Mexican people with diabetes "La Manzana de la Salud", *Rev Biomed*, **14**, 51-59.
16. Martorrel, R. (2005). Diabetes and Mexicans: Why the two are linked, *Prev Chron Dis*, **2**, A04-A09.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

17. Evans, L.J.; Roshakoff, R. J. Chapter 14, Oral pharmacological agents for type 2 diabetes: sulfonylureas, metformin, thiazolidinediones, α -glucosidase inhibitors, and emerging approaches. *Endocrinology Sources* disponible en línea en:
<http://www.endotext.org/diabetes/diabetes16/diabetes16.html>.
18. Gallwitz, B. (2005). New therapeutic strategies for treatment of type 2 diabetes mellitus based on incretins, *Rev Diabetics Stud*, **2**, 61-69.
19. Gautier, J. F.; Fetita, S.; Salaün-Martin, C. (2005). Biological actions of the incretins GIP and GLP-1 and therapeutics perspectives in patients with type 2 diabetes, *Diabetes Metabol*, **31**, 233-242.
20. Padwal, R.; Majumdar, S.; Johnson, J.; Varney, J.; McAlister, F. (2005). A systematic review of drug therapy to delay or prevent type 2 diabetes, *Rev Diabetes Care*, **28**, 736-744.
21. Geelhoed-Dujvestijn, L. M. (2007). Incretins: a new treatment option for type 2 diabetes, *J Med Rev*, **65**, 60-64.
22. Idris, I.; Donnelly, R. (2007). Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors: a mayor new class of oral antidiabetic drug, *Diabetes Obes Metab*, **9**, 153-165.
23. Fonseca, V. (2006). Targeting the incretin system: dipeptidyl peptidase IV inhibitors for the treatment of type 2 diabetes, *Diabetes & Endocrinol*, **54**, 1424-1928
24. Drucker, D. (2007). Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes, preclinical biology and mechanism of action, *Diabetes Care*, **30**, 1335-1343.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

25. Pereira, D. A.; Gomes, L.; El-Cheikh, M. C.; Borojevic, R.(2003). Dipeptidyl peptidase IV (CD26) activity in the hematopoietic system: a difference between the membrane-anchored and the released enzyme activity, *Braz J Med Biol Res*, **36**, 567-578.
26. Ryskjær, J.; Deacon, C.; Carr, R.; Krarup, S.; Holst, J.; Visbøll, T. (2006). Plasma dipeptidyl peptidase-IV activity in patients with type-2 diabetes mellitus correlates positively with HbA1c levels, but is not acutely affected by food intake, *Europ J Endocrinol*, **155**, 485-493.
27. Wa, C. S.; He, J.; Ge, L.; Rudd, J.; Yamamoto, K. (2007). Action of GLP-1 (7-36) amide and exendin-4 on *Suncus murinus* (house musk shrew) isolated ileum, *Europ J Pharm*, **566**, 185-191.
28. Barnett, A. (2006). DPP-4 Inhibitors and their potential role in the management of type 2 diabetes. *J Clin Pract*, **60**, 1454-70.
29. Novartis, New evidence reinforces efficacy and tolerability of Galvus® as a new once-daily oral treatment option for patients with type 2 diabetes, 2006 Recurso electrónico disponible en <http://www.novartis.com>
30. Hummel, M.; Fuchtenbusch, M. (2006). Vildagliptin-an oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for type 2 diabetes, *US End Dis*, **2**, 75-82
31. Ahrén, B.; Winzell, M.; Burkey, B.; Hughes, T. (2005). Beta-cell expression of a dominant-negative HNF-1 alpha compromises the ability of inhibition of dipeptidyl peptidase-4 elicit a long-term augmentation of insulin secretion in mice, *Eur J Pharm*, **521**, 164-168.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

32. Subhasis, R. Khana, V.; Mittra, S.; Dhar, A.; Singh, S.; Dipak, C. M.; Priyadarsiny, P.; Davis, A. J.; Sattigeri, J.; Saini, K. S.; Bansal, V. S. (2007). Combination of dipeptidyl peptidase IV inhibitor and low dose thiazolidinedione: Preclinical efficacy and safety in db/db mice, *Life Sciences*, **81**, 72-79.
33. Ahrén, B.; Simonsson, E.; Larsson, H.; Landin-Olsson, M.; Torgeirsson, H.; Jansson, P.; Sandqvist, M.; Bavenholm, P.; Efendic, S.; Eriksson, J. W.; Dickinson, S.; Holmes, D. (2002). Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4-week study period in type 2 diabetes, *Diabetes Care*, **25**, 869-875.
34. Ahrén, B.; Landin-Olsson, M.; Jansson, P.; Svensson, M.; Colmes, D.; Schweizer, A. (2004). Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes, *J Clin Endocrinal Metab*, **89**, 2078-2084.
35. Ahrén, B.; Gomis, R.; Standl, E.; Mills, D.; Schweizer, A. (2004). Twelve- and 52- week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes, *Diabetes Care*, **27**, 2874-2880.
36. Ristic, S.; Byiers, S.; Foley, J.; Holmes, D. (2005). Improved glycaemic control with dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes: vildagliptin (LAF237) dose response, *Diabetes Obes Metab*, **7**, 692-698.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

37. Mari, A.; Sallas, W.M.; He, Y.L.; Watson, C.; Ligueros,-Saylan, M.; Dunning, B.E.; Deacon, C.F.; Holst, J.J.; Foley, J.E. (2005). Vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, improves model-assessed β -cell function in patients with type 2 diabetes, *J Clin Endocrinol Metab*, **90**, 4888-4894.
38. Pratley, R.; Jauffret-Kamel, S.; Galbreath, E.; Holmes, D. (2006). Twelve-week monotherapy with the DPP-4 inhibitor LAF237 improves glycemic control in patients with type 2 diabetes (T2DM). *Horm and Metabol Res*, **38**, 423-428.
39. Rosenstock, J.; Brazg, R.; Andryuk, P.; Lu, K.; Stein, P. (2006). Vildagliptin is as effective as rosiglitazone in lowering HbA_{1c} but without weight gain In Drug-Naïve patients with type 2 diabetes (T2DM), *Diabetes*, **55**, (supp1):A133.
40. Dejager, S.; Lebeaut, A.; Couturier, A.; Schweizer, A. (2006). Sustained reduction in HbA_{1c} during one-year treatment with vildagliptin in patients with type 2 diabetes (T2DM), *Diabetes* 2006, **55**, (suppl 1):A29
41. Vella, A.; Bock, G.; Giesler, P. D.; Burton, D. B.; Serra, D. B.; Ligueros, S. M.; Dunning, B. E.; Foley, J. E.; Rizza, R. A.; Camilleri, M. (2007). Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition on gastrointestinal function, meal appearance, and glucose metabolism. *Diabetes*, **56**, 1475-1480.
42. Bosi, E.; Camisasca, P.; Collober, C.; Rochotte, E.; Garber, A. (2007). Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin, *Diabetes Care*, **30**, 890-895.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

43. Pratley, R. E.; Salsali, A.; Matfin, G. (2006). Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with vildagliptin: a potential new treatment for type 2 diabetes, *Br J Diabetes Vasc Dis Rev*, **6**,150-156.
44. Sitagliptin in type 2 diabetes, On Horizon post Launch Update, May 2007 Monograph number 1 pages 1-4.
45. Deacon, C.; Holst, J. (2006). DPP-4 Inhibition as a newly emerging therapy for type 2 diabetes, *US End Dis*, **2**, 66-74.
46. Campell, I. W.; Day, C. (2007). Sitagliptin-enhancing incretin action, *Br J Diabetes Vasc Dis*, **7**: 134-139.
47. Prescott, L.; Prescott, S. (2005). 65th Scientific sessions of the American diabetes association, *American Diabetes Association*, **30**, 514-517
48. Kimmel, B.; Inzucchi, S. (2005). Oral Agents for type 2 diabetes: An Update, *Clin diabetes*, **2**, 64-76
49. Cada, D. J.; Levien, T.; Baker, D. E. (2007). Sitagliptin Phosphate, *Hosp Pharm*, **42**,133-140.
50. Patient I information Januvia™, Merck 2007, recurso electrónico disponible en www.merck.com
51. Drucker, D.; Easley, C.; Kirk, P. (2007). Sitagliptin, *Nature Rev*, **6**, 109-110.
52. Wasan, M.; Looije, N. (2005). Emerging pharmacological approaches to the treatment of obesity, *J Pharm Pharmaceut Sci*, **8**, 259-271.
53. Committee for medicinal Products for human use summary of positive opinion for Januvia 2007, European Medicines Agency (EMA) January 2007.
54. DIS News Colleague of Health Professions and Biomedical Sciences Drug Information Service, Januvia™ (Sitagliptin) A new treatment option for

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- type 2 diabetes mellitus, January 2007 Anexo 1 Características del Producto Xelevia®, 2007, recurso electrónico disponible en www.emea.europa.eu/
55. Chu, Z-L.; Carroll, C.; Alfonso, J.; Gutierrez, V.; He, H.; Lucman, A.; Pedraza, M.; Mondala, H.; Gao, H.; Bagnol, D.; Chen, R.; Jones, R. M.; Behan, D. P.; Leonard, J. (2008) A role for intestinal endocrine cell-expressed G protein-coupled receptor 119 in glycemic control by enhancing glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic peptide release, *Endocrinology*, **149**, 2038-2047.
56. Mu, J.; Woods, J.; Zhou, Y. P.; Roy, R. S.; Li, Z.; Zycband, E.; Feng, Y.; Zhu, L.; Li, C.; Howard, A. D.; Moller, D. E.; Thornberry, N. A.; Zhang, B. B. (2006). Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic β -cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes, *Diabetes*, **55**, 1695-1704.
57. Summary of product characteristics Januvia. Recurso electrónico disponible en www.merck.com
58. Chu, X. Y.; Bleasby, K.; Yabut, J.; Cai, X.; Hoyee, G. H.; Hafey, M. H.; Xu, S.; Bergman, A. J.; Braun, M. P.; Dean, D. C.; Evers, R. (2007). Transport of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by human renal transporters hOAT3, OATP4C1, and MDR P-glycoprotein, *Ame Soc Pharm Exp Ther*, 2007, recurso electrónico disponible en www.merck.com
59. Bergman, A.J.; Stevens, C.; Zhou, Y.; Yi, B.; Laethem, M.; De smet, M.; Snyder, K.; Hilliard, D.; Tanaka, W.; Zeng, W.; Tanen, M.; Wang, A.Q.;

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chen, L.; Winchell, G.; Davies, M.J.; Ramael, S.; Wagner, J. A.; Herman, G. A. (2006). Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of multiple oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-iv inhibitor: a double blind, randomized, placebo-controlled study in healthy male volunteers, *Clin Ther*, **28**, 55-72.
60. Herman, G. A.; Bergman, A.; Lui, F.; Stevens, C.; Wang, A. Q.; Zeng, W.; Chen, L.; Snyder, K.; Hilliard, D.; Tanen, M.; Tanaka, W.; Meehan, A. G.; Lasseter, K.; Dilzer, S.; Blum, R.; Wagner, J. A. (2006). Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of the oral DPP-4 inhibitor sitagliptin in middle-aged obese subjects, *J Clin Pharmacol*, **46**, 876-886.
61. Narita, H.; Nonaka, K.; Stevens, C.; Okuyama, K.; Fujimoto. G.; Snyder, K.; Hilliard, D.; Tanaka, W.; Takubo, T.; Hara, K.; Ishii Y.; Wagner, J. A.; Herman, G. A. (2006). Multiple Dose Administration of Sitagliptin, A Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitor, in Healthy Japanese subjects, Merck Copyright © Recurso disponible en www.merck.com
62. Hanefeld, M.; Hermann, G.; Mickel, C.; McGowan, A.; Wu, M.; Zhao, P.; Stein, P. (2005). Effect of MK-0431, a dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitor, on glycemic control after 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, **49** (Suppl. 1): A287
63. Nonaka, K. ; Kakikawa, T. ; Sato, A. (2006). Twelve-week efficacy and tolerability of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 (DPP-IV) inhibitor, in

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, **49**, (supp1):Abstract 0038.
64. Raz, I.; Hanefeld, M.; Xu, L.; Caria, D.; Williams, H.D. (2006). Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, **49**, 2564-2571.
65. Aschner, P.; Kipnes, M.; Lunceford, J.; Sanchez, M.; Mickel, C.; Williams, H. D. (2006). Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes, *Diabetes Care*, **29**, 2632-2637.
66. Rosenstock, J.; Brazg, R.; Andryuk, P.; Lu, K.; Stein, P. (2006). Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study, *Clin ther*, **28**, 1556-1568.
67. Charbonnel, B.; Karasik, A.; Wu, M. (2006). Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone, *Diabetes care*, **29**, 2628-2643.
68. Scott, R.; Wu, M. ; Sanchez, M. ; Stein, P. (2007). Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes, *Int J Clin Pract*, **61**, 171-180.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

69. Goldstein, B.J.; Feinglos, M.N.; Lunceford J.K.; Johnson, J.; Williams-Herman, D.E. (2007). Effect of initial combination therapy with therapy with sitagliptin type 2 diabetes. *Diabetes Care*, **30**, 1979-1987
70. Nauck, M.A.; Meininger, G.; Sheng, D.; Terranella, L.; Stein, P.P. (2007). 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*, **9**, 194-205.
71. Brazg, R. ; Xu, L.; Dalla Man, C. ; Cobelli, C. ; Thomas, K. ; Stein, P.P. (2007). Effect of adding sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, to metformin on 24-h glycemic control and b-cell function in patients with type 2 diabetes, *Diabetes Obes Metab*, **9**, 186-193.
72. Nonaka, K.; Kakinawa, T.; Sato, A.; Okuyama, K.; Fujimoto, G.; Kato, N.; Suzuki, H., Hirayama, Y.; Ahmed, T.; Davies, M. J.; Stein, P. P. (2008) Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy in japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, **79**, 291-298.
73. Highlights of prescribing information JANUMET, 2007, recurso electrónico disponible en www.fda.gov
74. Highlights of prescribing information Januvia, Merck 2007, recurso electrónico disponible en www.fda.gov
75. Bergman, A.J.; Cote, J.; Yi, B.; Marbury, T.; Swan, S.K.; Smith, W.; Gottesdiener, K.; Wagner, J.; Herman, G.A. (2007). Effect of renal

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, *Diabetes Care*, **7**, 1862-1964.
76. Mistry, G. C.; Maes, A. L.; Lasseter, K. C.; Davies, M. J.; Gottesdiener, K. M.; Wagner, J. A.; Herman, G. A. (2008). Effect of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on blood pressure in nondiabetic patients with mild to moderate hypertension, *J Clin Pharmacol*, **48**, 592-598.
77. AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb Announce worldwide collaboration to develop and commercialize diabetes compounds, www.bristolmyerssquibbs.com
78. Augeri, D. J.; Robl, J. A.; Betebenner, D. A.; Magnin, D. R.; Khanna, A.; Robertson, J. G.; Wang, A.; Simpkins, L. M.; Taunk, P.; Huang, Q.; Han, S.; Abboa-Offei, B.; Cap, M.; Xin, L.; Tao, L.; Tozzo, E.; Welzel, G. E.; Egan, D. M.; Marcinkeviciene, J.; Chang, S. Y.; Biller, S. A.; Kirby, M. S.; Parker, R. A.; Hamann, L. G. (2005). Discovery and preclinical profile of saxagliptin (BMS-477118): A highly potent, long-acting, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes, *J Med Chem*, **48**, 5025-5037.
79. Feng, J.; Zhang, Z.; Wallace, M. B.; Stafford, J. A.; Kaldor, S. W.; Kassel, D. B.; Navre, M.; Shi, L.; Skene, R. J.; Asakawa, T.; Takeuchi, K.; Xu, R.; Webb, D. R.; Gwaltney, S. L. (2007). Discovery of alogliptin: A potent, selective, bioavailable, and efficacious inhibitor of dipeptidyl peptidase IV, *J Med Chem*, **10**, 2297-2300.
80. Sitio web del fabricante www.takeda.com/alogliptin

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

81. Lee, B.; Shi, L.; Kassel, D. B.; Asakawa, T.; Takeuchi, K.; Christopher, R. J. (2008). Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and efficacy profiles of alogliptin, a novel inhibitor of dipeptidyl peptidase-4, in rats, dogs, and monkeys, *Europ J Pharmacol*, **589**, 306-314.
82. Moritoh, Y.; Takeuchi, K.; Asakawa T.; Kataoka, O.; Odaka, H. (2009). The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in combination with pioglitazone improves glycemic control, lipid profiles, and increases pancreatic insulin content in ob/ob mice, *Europ J Pharma*, **602**, 448-454.
83. Covington, P.; Christopher, R.; Davenport, M.; Fleck, P.; Mekki, Q. A.; Wann, E. R.; Karim, A. (2008). Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and tolerability profiles of the dipeptidil peptidase-4 inhibitor alogliptin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study in adult patients with type 2 diabetes, *Clin Ther*, **3**, 499-512.
84. Christopher, R.; Covington, P.; Davenport, M.; Fleck P.; Mekki, Q. A.; Wann, E. R.; Karim, A. (2008). Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of single increasing doses of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in healthy male subjects, *Clin Ther*, **3**, 513-527.
85. Sitio web del fabricante www.gsk.com/denagliptin.

Anexo de Abreviaturas

ADA	Adenosina desaminasa
ADCPC	Estudio doble ciego, aleatorio con placebo
ADP	Adenosina difosfato
AMPc	Adenosina monofosfato cíclico
ATP	Adenosina trifosfato
DE₅₀	Dosis Efectiva 50
DL₅₀	Dosis Letal 50
DM	Diabetes Mellitus
DPP-IV	Dipeptidil peptidasa-IV
FBPase-2	Fructosa 2,6 -bifosfato fosatasa
FDA	Administración de Fármacos y Alimentos
FPase-1	Frutosa 1-fosfato fosfatasa
FPG	Glucosa plasmática en el ayuno
G-6-P	Glucosa-6- fosfato
GIP	Péptido insulínico dependiente de Glucosa o Péptido inhibidor del vaciado gástrico
GLP-1	Péptido similar al glucagon-1
GPCR	Receptor acoplado a proteína G
HbA_{1c}	Hemoglobina glucosilada-1C
HDF	Dieta alta en grasa
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HDL-c	Colesterol unido a lipoproteína de alta densidad
IDL	Lipoproteína de densidad intermedia
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
ISSSTE	Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LPL	Lipoproteína lipasa
MADCPC	Estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorio con placebo
NADPH	Nicotinamida adenina di nucleótido fosfato reducido
PA-1	Plastinógeno Activado-1
PACAP	Polipéptido hipofisario activador de la adenilato ciclasa
PEP	Fosfoenol piruvato
PFB-2	Fructosa 2,6-bifosfato
PFK-1	Fructosa fosfato cinasa-1
PKA	Proteína cinasa A
PPARγ	Receptor γ activado de la proliferación de peroxisomas
PPG	Glucosa pospandrial
SUR	Receptor de sulfonilureas
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad