

EVALUACIÓN DEL EFECTO DE FÁRMACOS HIPOGLUCEMIANTES Y EL PERFIL DE LÍPIDOS EN PACIENTES CON DIABETES

Vázquez Hernández María Fernanda (1), Camargo Segovia Ana Laura (2), Deveze Álvarez Martha Alicia (3), Alonso Castro Ángel Josabad (3), Orozco Castellanos Luis Manuel (3), Alba Betancourt Clara (3)

1 [Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato] | [vazquezhdzfernanda@gmail.com]

2 [Clínica Hospital del ISSSTE, Guanajuato, Gto.] | [ana.camargo@issste.gob.mx]

3 [Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | [c.albabetancourt@ugto.mx]

Resumen

La diabetes mellitus es una de las principales enfermedades crónicas que aquejan a la población mexicana, cuyo principal abordaje de tratamiento es la terapia farmacológica, además de cambios de hábitos. Se ha desarrollado un gran interés en evaluar cómo es que ciertos fármacos, principalmente los de reciente introducción al mercado, pueden alterar o modificar parámetros relacionados con el metabolismo de estos pacientes para control de la enfermedad. Es este trabajo se realizó un estudio de cohorte histórico de enero a septiembre de 2017 en 39 pacientes que de manera mensual surtieron los medicamentos sitagliptina y linagliptina, inhibidores de la DPP4, así como de los análisis de laboratorio. Se observó un aumento en los parámetros de perfil de funcionamiento hepático y de lípidos, sin embargo, los incrementos en estos últimos valores no estaban relacionados con la administración de estos hipoglucemiantes; el aumento en las transaminasas está más en función de la administración de medicamentos para patologías concomitantes como la hipertensión y la neuropatía diabética. El aumento significativo de triglicéridos y VLDL puede tener relación entre el mecanismo de acción de estos fármacos debido a la acción dual que tiene la hormona incretina GIP en el metabolismo de carbohidratos y lípidos.

Abstract

Diabetes mellitus is one of the main chronic diseases from Mexican population, and the pharmacological treatment is the most frequently used in combination with some habits changes. Big interest has been raised regarding some recently introduced pharmaceuticals, since they can modify patients' metabolic parameters to control the disease. In this work we evaluated 39 patients in a cohort study, from January to September 2017, who were monthly prescribed with linagliptin and sitagliptin, DPP4 inhibitors, as well as their laboratory results. An increase in the hepatic and lipid profiles were observed, although they were not related with the DPP4 drugs; the increased observed in the transaminases are more affected by the hypertension and diabetic neuropathy prescribed drugs. Triglycerides and VLDL were significantly increased and this could be related to the dual action the GIP incretin hormone exerts in the carbohydrates and lipids metabolism.

Palabras Clave

Perfil metabólico, inhibidores DPP-4, Estudio cohorte histórico, incretinas.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es un desorden metabólico crónico bien estudiado [1], caracterizada por hiperglucemia, como resultado de defectos en la secreción de insulina, la acción de insulina, o ambas; que si no se trata o se trata de manera ineficiente puede causar complicaciones microvasculares y macrovasculares. Varios procesos patogénicos están involucrados en el proceso de la diabetes; estos van desde la destrucción autoinmune de las células β pancreáticas con la consecuente deficiencia de insulina, hasta anomalías que resultan en resistencia a la acción de la insulina. La base de las anomalías en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas es la acción deficiente de la insulina en los tejidos diana; ésta resulta de secreción inadecuada de insulina y/o disminución de las respuestas tisulares a la insulina. La gran mayoría de los casos de diabetes se dividen en dos grandes categorías etiopatogénicas: en la diabetes tipo 1 la causa es una deficiencia absoluta de secreción de insulina, en la otra categoría, mucho más prevalente, la diabetes tipo 2: la causa es una combinación de resistencia a la acción de la insulina y una inadecuada respuesta secretora de la insulina compensadora, en esta última categoría un grado de hiperglucemia suficiente puede causar cambios patológicos y funcionales en varios tejidos diana pero sin síntomas clínicos [2]. En México la diabetes constituye la segunda causa de mortalidad, presente en un 15.4% de la población, sólo por encima de las enfermedades cardíacas [3].

El perfil de lípidos es un importante determinante del riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 2. Los agentes hipoglucemiantes disponibles pueden afectar los niveles de lípidos. Se ha reportado que los inhibidores de Dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) reducen el colesterol total, pero los resultados son inconsistentes entre los ensayos [4].

La regulación de los niveles de glucosa se logra mediante una interacción compleja de hormonas, principalmente insulina, glucagón, amilina e incretinas. Las incretinas se secretan desde el tracto gastrointestinal en respuesta a la ingesta de alimentos y tienen varios efectos sistémicos, incluida la estimulación dependiente de la glucosa de la secreción de insulina por las células beta pancreáticas. Se han identificado dos incretinas: péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), derivado de las células L del intestino delgado distal y el intestino grueso, y polipéptido insulínotropo dependiente de glucosa (GIP), derivado de las células K del intestino delgado proximal. Los efectos adicionales de GLP-1 incluyen la supresión de la secreción de glucagón posprandial de las células alfa pancreáticas.

La enzima Dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), también conocida como adenosina desaminasa, degrada GLP-1 y GIP a sus metabolitos inactivos [1], ejerce sus efectos biológicos a través de dos mecanismos de acción distintos: como una proteína que atraviesa la membrana, en la que se une a la adenosina desaminasa y cuando se activa transmite señales intracelulares a través de dimerización y activación de vías de señalización intracelular y como una enzima [4].

La inhibición farmacológica competitiva de la enzima DPP-4 aumenta la vida media y la biodisponibilidad de incretinas activas, mejorando su efecto fisiológico [1]. La mayoría de los inhibidores hasta la fecha han incorporado una prolina o prolina mimética, con un isómero electrofílico reversible o irreversible para interactuar con el sitio activo de la enzima. Los inhibidores de DPP-4 mejoran el control glucémico al evitar la rápida degradación de las hormonas incretinas, lo que resulta en aumentos posprandiales en niveles de GLP-1 intacta, biológicamente activa que reducen la producción de glucosa del hígado mediante la inhibición del glucagón de las células α del páncreas y aumentar la producción de insulina [4].

Los inhibidores de la DPP-4 actualmente disponibles incluyen sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina y vildagliptina [1].

La diabetes, en la actualidad, es una de las principales enfermedades crónicas que aquejan a la población mexicana, debido a esta alta incidencia, principalmente de Diabetes Mellitus tipo 2, y aunado a su vez a los diferentes tipos de terapias a base de fármacos que hoy en día se están implementando para controlar los niveles de glucosa en sangre, se ha desarrollado un gran interés en evaluar cómo es que estos fármacos,

principalmente los de reciente introducción al mercado, pueden alterar o modificar parámetros relacionados con el metabolismo o funcionamiento de distintas macromoléculas y órganos que poseen roles importantes dentro del organismo y que al verse alterados pudieran tener repercusiones tanto para la salud en general como en el control de la diabetes en el paciente.

En este trabajo se realizó la evaluación del efecto entre la administración de los fármacos linagliptina y sitagliptina, cuyo mecanismo de acción radica en inhibir a la enzima Dipeptidilpeptidasa-4 (DPP-4), en pacientes que padecen Diabetes Mellitus 2 y el perfil de lípidos y de funcionamiento hepático de estos. Esta evaluación se llevó a cabo mediante un análisis estadístico de los resultados de laboratorio pertinentes que se han realizado a los pacientes a evaluar, con la finalidad de establecer una correlación entre los dos perfiles analizados.

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio que se llevó a cabo fue un estudio de cohorte histórico en el cual se le dio un seguimiento a pacientes que cursan con Diabetes Mellitus tipo 2; por medio de la revisión de los registros de la farmacia de la clínica-hospital del ISSSTE en la ciudad de Guanajuato, Gto. Se realizó una selección teniendo como criterios de inclusión a los pacientes que surtieran los hipoglucemiantes linagliptina y sitagliptina durante los meses consecutivos desde enero hasta septiembre del 2017, y que en los 3 meses anteriores al inicio del seguimiento (enero), no aparecieran en los registros de la farmacia.

De los pacientes seleccionados, se buscaron los resultados de laboratorio en la misma institución, correspondientes al perfil de lípidos y del perfil de funcionamiento hepático. Se registraron los resultados de 2 fechas diferentes de perfil de lípidos y de funcionamiento hepático, la primera medición corresponde a la obtenida al inicio del tratamiento con estos hipoglucemiantes, y la segunda correspondía a mediciones realizadas durante el transcurso del tratamiento con estos 2 fármacos, con un espacio de entre 8 o 10 meses entre cada una de ellas.

Una vez recabados todos los datos se procedió a realizar el análisis estadístico con ayuda del software StatsDirect versión 3.1.20, mediante el cálculo de porcentajes de las pruebas de laboratorio durante el transcurso del tratamiento, considerando la primera medición como el 100% debido a que ésta se realizó al inicio del tratamiento; se calcularon también la media y la desviación estándar de estos porcentajes para obtener un panorama general de los efectos que pudieran tener la administración de estos hipoglucemiantes y los parámetros de laboratorio así como la dispersión de estos datos entre los pacientes evaluados. Los resultados de los parámetros de laboratorio se analizaron con una T de Student, para muestras pareadas, tomando la primera medición como valores basales.

Para hacer más completo el análisis de los resultados se les realizó a los pacientes una entrevista con la finalidad de saber si presentaban otras enfermedades, así como para conocer si estaban tomando algún otro fármaco diferente que pudiera alterar los parámetros de laboratorio que son de interés para este estudio.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Durante el seguimiento de los pacientes mediante el registro de la farmacia, siguiendo los criterios de inclusión, se obtuvo un número de 42 pacientes. De esos 42 pacientes seleccionados, 39 tenían información del perfil de lípidos y de funcionamiento hepático en el laboratorio de la misma institución, 9 eran pacientes que tomaban linagliptina y 30 sitagliptina.

Los valores de los porcentajes del perfil de lípidos de los pacientes con linagliptina se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Promedio de los porcentajes del perfil de lípidos de los pacientes tratados con linagliptina

n = 9	Colesterol	TRG	HDL	LDL	VLDL
Promedio	126.9	164.8	109.3	130.5	166.2
Desviación Estándar	39.9	65.6	9.4	64.8	68.2

Se observó un aumento en todos los parámetros del perfil de lípidos, siendo significativo el aumento en los triglicéridos y en el VLDL ($p=0.04$). En la medición de los valores del perfil de funcionamiento hepático de los mismos pacientes, se observó un aumento, aunque no fue significativo, de los valores de las transaminasas (TGO 4.1 y TGP 16.4%) y la relación A/G (8.6%). Los valores de glucosa aumentaron en un 37% en los pacientes analizados, mientras que los de hemoglobina glicosilada (HbA1c) disminuyeron en un 3%, dichos aumentos no fueron significativamente diferentes. Cabe mencionar, que a algunos de los pacientes que toman este fármaco, les son recetados otros medicamentos, el más prescrito es el losartán para la hipertensión y la pregabalina para la neuropatía, además de AINES para cualquier tipo de dolor. En el caso del perfil de lípidos, estos fármacos no juegan un papel relevante, pero en el perfil de funcionamiento hepático pudieran relacionarse con el aumento de las transaminasas observado.

En el caso de los pacientes tratados con sitagliptina, en la Tabla 2 pueden observarse los promedios de los porcentajes de los valores del perfil de lípidos. Particularmente se observa un aumento en los valores de triglicéridos y LDL, aunque no son significativos. En el caso del perfil de funcionamiento hepático, se observó un aumento en los valores de las bilirrubinas (BT 6.9%, BD 22.2%, BI 12.5%), las transaminasas (TGO 12.9%, TGP 18.2%) y la GGT (20.9%), pero tampoco fueron significativos. Los valores de glucosa aumentaron en un 7.2% mientras que los de HbA1c se mantuvieron constantes. A estos pacientes se les prescriben otro tipo de medicamentos como el propanolol para la hipertensión, la pregabalina y los AINES.

Tabla 2: Promedio de los porcentajes del perfil de lípidos de los pacientes tratados con sitagliptina

n = 30	Colesterol	TRG	HDL	LDL	VLDL
Promedio	102.9	115.3	90.1	106.9	100.2
Desviación Estándar	24.6	66.6	23.8	64.5	41.0

El aumento en los valores de glucosa se observó en ambos fármacos, no obstante los valores de la HbA1c disminuyeron o se mantuvieron constantes en la sitagliptina y linagliptina respectivamente, y debido a que es el valor de este último parámetro el que determina si hay o no un control de esta enfermedad[5], se puede decir que estos medicamentos mantienen los niveles de glucosa en sangre de estos pacientes dentro de los valores normales, ya que un aumento en la glucosa está en función de muchas más variables (como el ayuno, la actividad física o una alteración en la persona).

El aumento en los parámetros del perfil de funcionamiento hepático, aunque no son significativos, no puede ser atribuido únicamente a la administración de los inhibidores de la DPP-4, debido a dos factores de importancia fundamental, el primero es que el metabolismo del primer paso de estos fármacos como tal se produce en una tasa baja[6], lo que quiere decir que el paso de estos fármacos por el hígado se da de forma disminuida y su influencia en el aumento de los parámetros como las transaminasas no es relevante, sin embargo, también se observó la presencia, en los pacientes estudiados, de un conjunto de patologías simultáneas a la diabetes como lo son la hipertensión arterial y neuropatías diabéticas que venían acompañadas con su farmacoterapia correspondiente; misma que tiene un alto metabolismo a nivel hepático,

principalmente de los antihipertensivos y los AINES, lo que sí podría estar asociado al aumento de las transaminasas en estos pacientes pero no de forma significativa.

Sin embargo el aumento en los parámetros del perfil de lípidos sí pudiera estar relacionado con la administración de los inhibidores de la DPP-4, esto debido a que uno de los efectos de estos fármacos es aumentar el tiempo de circulación de los péptidos GIP y GLP-1, esto con la finalidad de incrementar la producción de insulina en las células β del páncreas, y se ha demostrado que el péptido GIP puede regular el metabolismo lipídico posprandial, siendo anabólico en el tejido adiposo subcutáneo, promoviendo así, mediante la reesterificación de ácidos grasos no esterificados, el depósito de triacilglicerol y según un estudio realizado, parece ser que el péptido GIP puede promover la acumulación de grasa exacerbando la obesidad y la resistencia a insulina en la DM2, recalcando así que este efecto se ve en personas con DM2 y obesidad [7]. Esta aseveración pudiera ser la base que sustenta los resultados obtenidos en este trabajo, sobre todo para la justificación del aumento significativo en triglicéridos y VLDL en pacientes que toman linagliptina.

CONCLUSIONES

Se observó un aumento en los parámetros de perfil de funcionamiento hepático y perfil de lípidos de pacientes con DM2 estudiados en este trabajo, sin embargo, no todos los incrementos en estos valores estaban relacionados con la administración de hipoglucemiantes; el aumento en las transaminasas y otros valores relacionados con el funcionamiento del hígado están más en función de la administración de medicamentos para patologías concomitantes como la hipertensión y la neuropatía diabética, no obstante sí puede existir una relación entre el mecanismo de acción de los inhibidores de la DPP-4 y el aumento significativo de triglicéridos y VLDL debido a la acción dual que tiene la hormona incretina GIP en el metabolismo de carbohidratos y lípidos.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración del Q.F.B. Edgar Román Alfaro Ruíz por proporcionar los archivos de resgistro de medicamentos, al Dr. Alan Joel Ruíz Padilla por la asesoría brindada para llevar a cabo las entrevistas a los pacientes, a María de los Ángeles Rodríguez Salazar por el apoyo técnico brindado en la realización de este trabajo. A mis compañeras Sara Guadalupe Alcocer García y Valeria Monserrat Rodríguez Felipe por haberme ayudado en la recopilación de información de los pacientes.

REFERENCIAS

- [1] Monami, M., Lamanna, C., Desideri, C. & Mannucci, E. (2012). DPP-4 Inhibitors and Lipids: Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in therapy*, 29(1), 14-25. doi 10.1007/s12325-011-0088-z.
- [2] American Diabetes Association. (2014). *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*, 37, S82-S90. doi: 10.2337/dc14-S081.
- [3] Federación Mexicana de Diabetes, A. C. (2016). *Estadísticas en México*, INEGI. Recuperado de <http://fmdiabetes.org/estadisticas-en-mexico/>
- [4] Yousefzadeh, P & Wang, X. (2013). The Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Cardiovascular Disease Risks in Type 2 Diabetes Mellitus. *Hindawi Publishing Corporation*, 2013, 1-7. doi:10.1155/2013/459821.
- [5] WebMD.(2016). Prueba de hemoglobina A1c (HbA1c) para la diabetes. Recuperado de <https://www.webmd.com/diabetes/guide/glycated-hemoglobin-test-hba1c>
- [6] Ávila, L., L.(2010). Inhibidores DPP-IV. Recuperado de <http://www.grupodiabetessamfyc.es/index.php/guia-clinica/guia-clinica/tratamiento/antidiabeticos-orales/148.html>
- [7] Sravan, K., Thondam, K., Daousi, C., Wilding, P.H., Holst, J., Ameen, G.I., Yang, C., Whitmore, C., Mora, S & Cuthbertson S. (2017). Glucose-dependent insulinotropic polypeptide promotes lipid deposition in subcutaneous adipocytes in obese type 2 diabetes patients: a maladaptive response. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 312, E224 –E233. doi:10.1152/ajpendo.00347.2016.