



Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4: farmacodinamia, farmacocinética y seguridad

Guillermo Di Girolamo,* Alejandra Lorena Tamez Peña,** Héctor Eloy Tamez Pérez***,***

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica de distribución mundial, con elevada morbilidad y mortalidad. El tratamiento primario consiste en mantener la glucemia en límites normales, con hemoglobina glucosilada del 6 al 7%, sin efectos adversos como hipoglucemias. Actualmente existe una terapéutica que ha demostrado ser eficiente e inocua en la mayoría de los casos, pero sólo en forma temporal debido al curso progresivo de la enfermedad. Recientemente se incorporó una nueva clase de medicamentos conocidos como inhibidores de DPP-4, que impiden la degradación de las incretinas, péptidos 1 similares al glucagón y al péptido insulinotrópico dependiente de glucosa. Las incretinas tienen efectos benéficos en el control glucémico a través de efectos pancreáticos (función y masa celular) y extrapancreáticos. En esta revisión se analizan la farmacocinética, la farmacodinamia y la inocuidad de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa y se comenta el impacto significativo que pudieran tener en el tratamiento de la diabetes.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, inhibidores de DPP-4, incretinas.

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is a worldwide distributed chronic disease, with a high morbimortality. The primary treatment is to maintain a glycemia within normal limits, with glycemic hemoglobin from 6 to 7%, without hypoglycemia. Current treatment has shown to be efficient and safe in most of the cases, but only temporarily due to the progressive course of the disease. Recently, there is a new class of medicinal agent known as DPP-4 inhibitors which prevent the degradation of the incretin, glucagon-like peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic peptide. Incretins have beneficial effects in the glycemic control through pancreatic (function and cellular mass) and extrapancreatic effects. The present review analyzes the pharmacokinetic, pharmacodynamic and safety of inhibitors of dipeptidyl peptidase and comments the significant impact they could have in the treatment of diabetes.

Key words: type 2 diabetes mellitus, DPP-4 inhibitors, incretin.

* Profesor titular de Farmacología de la Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina. Profesor adjunto de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

** Subdirección de Investigación, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León.

*** Jefatura de Endocrinología, IMSS, Monterrey, Nuevo León.

Correspondencia: Guillermo Di Girolamo. Facultad de Medicina, Segunda Cátedra de Farmacología, piso 16, Paraguay 2155, CP C1121ABC, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. E-mail: gdigiralamo@arnet.com.ar

Solicitud de sobretiros: Héctor Eloy Tamez Pérez. Subdirección de Investigación, Facultad de Medicina, UANL, avenida Francisco I. Madero y Dr. Aguirre Pequeño s/n. CP 64460, Monterrey, Nuevo León, México. E-mail: hectoreloytamez@aol.com

Recibido: septiembre, 2007. Aceptado: noviembre, 2007.

Este artículo debe citarse como: Girolamo G, Tamez PAL, Tamez PHL. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4: farmacodinamia, farmacocinética y seguridad. Med Int Mex 2008;24(2):142-7.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica de elevada prevalencia en todo el mundo, que causa morbilidad y mortalidad importantes. La meta del tratamiento glucémico es mantener una hemoglobina glucosilada del 6 al 7%, dependiendo de las recomendaciones de las diversas asociaciones médicas, sin inducir hipoglucemias.¹

Se han documentado algunos factores etiopatogénicos, como el aumento en la producción hepática de glucosa, el incremento en la resistencia periférica a la insulina, y un deterioro progresivo en la función y masa celular beta.² Esta reducción se ha atribuido a un proceso acelerado de apoptosis, en el que se han incluido factores como: glucotoxicidad, lipotoxicidad, citocinas proinflamatorias, leptina y depósitos de amiloide. En períodos tempranos de la enfermedad pudiera existir reversibilidad de este proceso, con intervenciones que preserven la función

celular beta, como el tratamiento con insulina en forma intensiva en pacientes de reciente diagnóstico, con tiazolidinedionas, a las cuales se les ha atribuido un efecto anti-apoptótico y, en forma más reciente, los inhibidores de DPP-4, los cuales en estudios preclínicos promovieron la proliferación, neogénesis e inhibición de la apoptosis en las células beta.^{1,2}

Las incretinas son un conjunto de enterohormonas capaces de incrementar la secreción insulínica de manera glucosa-dependiente; se caracterizan, además, por muchas otras propiedades fisiológicas importantes. Dentro de esta familia, en especial el péptido semejante al glucagón tipo 1 (*Glucagon Like Peptide-1* o GLP-1) y el péptido insulíntrópico dependiente de glucosa (*Glucose-dependent insulinotropic peptide* o GIP) son actualmente los miembros mejor conocidos y más relevantes del grupo. El GLP-1 producido en las células L del intestino a partir de proglucagón, tiene un poderoso efecto secretagogo de la insulina y estimula, asimismo, de manera notable, la biosíntesis de insulina. El GLP-1 también inhibe la secreción de glucagón, y en tal forma reduce la producción hepática de glucosa, la velocidad de vaciamiento gástrico, el apetito y la ingestión calórica.¹ En modelos animales e *in vitro*, la administración de GLP-1 promueve el incremento de la masa betacelular, probablemente por inhibición de la apoptosis de las células beta, y un incremento de la diferenciación y de la neogénesis a partir de células de los conductos pancreáticos. En pacientes diabéticos tipo 2, la actividad del GLP-1 con frecuencia se encuentra reducida y la infusión continua del GLP-1 mejora la función secretora de insulina y deprime la secreción de glucagón (frecuentemente incrementada en estos pacientes). Sin embargo, tanto el GLP-1 como el GIP tienen una vida media plasmática sumamente corta, que hace poco práctico su uso terapéutico en diabetes tipo 2. En efecto, ambos péptidos se inactivan en pocos minutos, por la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), de manera que no es posible que su administración produzca un efecto sostenido, a menos que se utilicen en infusión continua.

Para el desarrollo de una terapia eficaz basada en las incretinas como blanco farmacológico se han empleado dos estrategias: 1) el desarrollo de análogos del GLP-1 resistentes a la degradación por la DPP-4; 2) el desarrollo de inhibidores de la DPP-4, para elevar las concentraciones endógenas del GLP-1. Entre los análogos pueden mencionarse a la exenatida y a la liraglutida (de administración

subcutánea). Entre los inhibidores de la enzima DPP-4 hay dos tipos de agentes, todos de administración oral: *a*) agentes “péptido-miméticos”, que mimetizan el dipéptido N-terminal de los sustratos de la enzima; *b*) inhibidores no peptidomiméticos. Entre los miembros del primer grupo figuran la vildagliptina y la saxagliptina; entre los del segundo, la sitagliptina.³ Sólo la sitagliptina y la vildagliptina han alcanzado el mercado en algunos países de América. Los medicamentos tienen algunas características farmacológicas similares y otras que las diferencian. El objetivo de la presente revisión es dar a conocer el análisis de las particularidades farmacodinámicas, cinéticas y de inocuidad de estos fármacos.

FARMACODINAMIA

Selectividad

La enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) es una serinoproteasa cuya inhibición da por resultado incremento considerable de las concentraciones de GLP-1 y GIP. La DPP-4 pertenece a una amplia familia de peptidasas, con diversas funciones biológicas, entre las que figuran: DPP-8, DPP-9, la proteína de activación de fibroblastos (FAP), QPP (*Quiescent Cell Proline Peptidase*), la amineopeptidasa P y la prolidasa.⁴ La inhibición farmacológica de algunas de estas enzimas (especialmente, DPP-8 y DPP-9) ha demostrado elevada toxicidad en modelos experimentales,⁴ pero estos efectos no se observan cuando se inhibe selectivamente la DPP-4. Entre los efectos tóxicos preclínicos relatados con inhibidores DPP-8/9 figuran: alteración en la funcionalidad de los linfocitos T, alopecia, trombocitopenia, reticulocitopenia y esplenomegalia en ratas, y diarrea sanguinolenta en perros.⁵ Por ello, la selectividad de los fármacos inhibidores de DPP-4 es un aspecto farmacodinámico de enorme importancia para elegir su indicación terapéutica. De los agentes actualmente disponibles en el mercado, la sitagliptina muestra la mayor selectividad farmacodinámica por la DPP-4, con una concentración inhibitoria 50 (IC_{50}) para la DPP-4 de 18 nM, *vs* una IC_{50} cercana a 48.000 nM para la DPP-8 y una IC_{50} mayor de 100,000 nM tanto para la DPP-9 como para la QPP.⁴ La sitagliptina es más de 2,600 veces más selectiva para DPP-4 que para DPP-8 o DPP-9;⁴ para vildagliptina las IC_{50} son de 120 nM para DPP-4 y 9000 nM para DPP-9 (es decir, resulta 32 a 250 veces más selectiva para DPP-4 que para DPP-8 y DPP-9).²⁰ De acuerdo con lo

demostrado hasta el momento, los inhibidores selectivos de la DPP-4 no afectan la activación de las células T ni inducen modificaciones inmunológicas de relevancia.

Inhibición enzimática: naturaleza, duración y dosis-dependencia

En ratones obesos, una inhibición de la DPP-4 mayor del 80% de su actividad normal eleva dos a tres veces los niveles posprandiales de GLP-1. Los datos de ensayos clínicos confirman esta relación en humanos.⁶ Los inhibidores DPP-4 actualmente disponibles (sitagliptina y vildagliptina) reducen la actividad enzimática de manera dosis dependiente.^{7,8}

La duración de la acción inhibitoria (que guarda correlación con la duración del efecto clínico de los agentes disponibles) parece deberse a dos factores importantes: 1) la vida media plasmática del fármaco; 2) la naturaleza de la interacción entre el fármaco y la enzima. La vida media de la sitagliptina es mayor que la de la vildagliptina (vida media terminal de 8 a 15 horas para sitagliptina vs 2 a 3 horas para vildagliptina).^{8,9,10} Respecto a la naturaleza de la interacción entre fármaco y enzima, la sitagliptina se comporta como un inhibidor competitivo; la inhibición media de la actividad plasmática de la DPP-4 en 24 horas es $\geq 80\%$ para dosis iguales o superiores a 50 mg.^{3,7,10} La interacción de vildagliptina es más compleja. En efecto, vildagliptina es un sustrato de la DPP-4 que produce degradación parcial del fármaco y muestra lenta disociación de su ligadura con la enzima (la vida media de disociación es cercana a 1 hora).⁸ Esta interacción con la enzima podría explicar la mayor duración del efecto inhibitorio de la vildagliptina, que cabría esperarlo sólo por su vida media plasmática. Tras 12.5 horas de la administración de 100 mg de vildagliptina, la tasa de inhibición enzimática permanece cercana al 90% y a las 16 horas se halla alrededor el 80%. Sin embargo, a las 24 horas de la toma, la tasa de inhibición enzimática sólo alcanza 35%.⁸ La relevancia clínica comparativa de estos niveles de inhibición a 24 horas es todavía difícil de estimar con claridad y deberá explorarse en el futuro *versus* sitagliptina y otros inhibidores de la DPP-4. No obstante, un metaanálisis recientemente publicado mostró mayor efectividad de la sitagliptina en el control de la glucemia plasmática en ayunas cuando se compara con la vildagliptina; ello podría atribuirse a la menor duración de la inhibición enzimática por parte de esta última, que no alcanza las 24 horas.¹⁹ El tiempo

medio de permanencia de la inhibición de la DPP-4 con vildagliptina es cercano a diez horas con la dosis de 100 mg/día.

FARMACOCINÉTICA

Absorción y biodisponibilidad oral

Los agentes disponibles en el mercado se absorben con rapidez y facilidad. No muestran depuración presistémica importante. La biodisponibilidad oral de la sitagliptina es de alrededor del 87%.^{3,10} El tiempo para alcanzar la concentración máxima (T_{max}) es de una a cuatro horas, tiempo que no se modifica con la comida.³ La biodisponibilidad oral de la vildagliptina también es cercana al 85%, con un T_{max} entre una y dos horas. La absorción de la vildagliptina se afecta poco por las comidas, lo que puede reducir la concentración máxima (C_{max}) en 20% y retrasar el T_{max} a dos horas y media. Este comportamiento farmacocinético no parece causar modificaciones clínicas de importancia.

Distribución

La sitagliptina muestra una ligadura proteica cercana al 38%; la de la vildagliptina se aproxima al 10%. El volumen de distribución de la sitagliptina en estado estacionario, tras una dosis intravenosa de 100 mg, se acerca a 198 litros. El volumen de distribución de la vildagliptina en estado de equilibrio, tras su administración endovenosa, se acerca a 70 litros, lo que sugiere también una distribución extravascular.

Metabolización y excreción

Aproximadamente 80% de la dosis administrada de sitagliptina se elimina sin cambios, principalmente por la orina. La ligera tasa de metabolización del fármaco se debe al CYP3A4 y en menor medida al CYP2C8.³ El filtrado renal del agente se acerca a 388 mL/min, de modo que se supone cierta eliminación por secreción tubular (dado que su filtrado supera en magnitud a la tasa de filtración glomerular).³ La secreción tubular de la sitagliptina parece estar mediada por los transportadores: OAT3 (*Organic Anion Transporter-3*) –el más importante–, OATP4C1 (*Organic Anion Transporting Polypeptide 4C1*) y por MDR1 Pgp (*Multidrug Resistance P-glycoprotein*). Sin embargo, la interacción farmacológica potencial con otros fármacos, a este nivel, ha mostrado ser muy baja.¹²

De hecho, la ciclosporina, un reconocido inhibidor de la glucoproteína P no altera el filtrado de la sitagliptina. La vida media terminal aparente de la sitagliptina es entre 8 y 15 horas.

Se ha estudiado el comportamiento cinético de la sitagliptina en pacientes con disminución de la función renal. En sujetos con filtrado de creatinina igual o superior a 50 mL/min no se han descrito cambios en la exposición a la sitagliptina de importancia clínica. En pacientes con filtrados entre 30 y 50 mL/min los niveles plasmáticos se elevan 2.3 veces; en los que muestran valores por debajo de 30 mL/min se incrementan 3.8 veces y en los pacientes en hemodiálisis, 4.5 veces. Por tanto, puede recomendarse una dosis de 50 mg por día en pacientes cuya filtración renal de creatinina se ubica entre 30 y 50 mL/min y de 25 mg por día en individuos con valores inferiores a 30 mL/min; ello da valores similares a los hallados en personas normales con una dosis de 100 mg/día.^{13,14} En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh entre siete y nueve), el área bajo la curva concentración-tiempo aumenta aproximadamente 20% y la C_{max} , 13% respecto de controles sanos tras una dosis única de sitagliptina de 100 mg.¹⁵ Estas modificaciones no son importantes desde el punto de vista clínico. No existe gran experiencia con los efectos de este medicamento en pacientes con acentuada insuficiencia hepática.

La vildagliptina se elimina principalmente por hidrólisis, sobre todo en el hígado y en menor medida en el riñón y en el intestino a un metabolito que carece de efecto hipoglucemiante (LAY151). La hidrólisis es responsable de la eliminación del 69% de la dosis suministrada.¹⁴ La vida media es de dos a tres horas. El aclaramiento plasmático total del fármaco es aproximadamente 683 mL/min; 216 mL/min se deben al filtrado renal. En pacientes con insuficiencia renal, la exposición al medicamento aumenta comparada con sujetos normales; sin embargo, la gravedad de la insuficiencia renal no parece correlacionarse con los cambios en el área bajo la curva y en la C_{max} de la vildagliptina.^{17,18} La vida media de la vildagliptina tampoco se altera mayormente en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Sin embargo, las concentraciones del metabolito LAY151 sí aumentan mientras más grave es la insuficiencia renal;^{17,18} el área bajo la curva concentración/tiempo puede ser hasta 6.7 veces mayor en los pacientes más graves. El metabolito carece de actividad hipoglucemiante y se supone que no tiene otros efectos tóxicos; por

ello, en los países donde se comercializa el fármaco no se exige ajuste de la dosis en la insuficiencia renal leve o moderada. No se recomienda en pacientes con insuficiencia renal aguda o en pacientes con hemodiálisis.^{17,18} Los cambios en las concentraciones séricas de la vildagliptina en la insuficiencia hepática leve a moderada no son importantes clínicamente; sin embargo, no se recomienda su uso en la insuficiencia hepática aguda.^{17,18}

Dosificación

De acuerdo con las características farmacocinéticas y farmacodinámicas descritas, la dosis recomendada de sitagliptina es de 100 mg diarios en una sola toma, como monoterapia o asociada con otros medicamentos, como metformina o tiazolidinedionas. En pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración renal de creatinina entre 30 y 50 mL/min) se recomiendan 50 mg diarios; cuando el valor es menor de 30 mg/min, es decir en presencia de insuficiencia renal aguda, pueden administrarse 25 mg una vez al día. Ello implica que en pacientes con insuficiencia renal pueden obtenerse niveles plasmáticos similares a los que se logran en personas sanas pero con menores dosis, sin que afecte la inocuidad.

La dosis recomendada de vildagliptina en monoterapia o en combinación con metformina o con una tiazolidinediona es de 50 o 100 mg por día. Cuando se asocia a una sulfonilurea, el instructivo del producto en México recomienda una dosis de 50 mg diarios. Cuando se asocia a insulina, en pacientes con diabetes mal controlada, se sugiere una dosis de 100 mg diarios, como dosis única por la mañana o en dos tomas diarias de 50 mg (por la mañana y por la noche). Cuando sólo se administran 50 mg diarios, la toma debe ser matutina.

Potencial para interacciones farmacocinéticas

Tanto para la sitagliptina como para la vildagliptina el potencial para inducir interacciones medicamentosas farmacocinéticas es bajo. No ocurren modificaciones de importancia en la absorción ni por alimentos ni por otros fármacos. La interacción con el sistema CYP450 no parece ser significativa clínicamente. Respecto de la excreción renal, la secreción tubular de la sitagliptina no parece afectarse por la ciclosporina; tampoco es probable que agentes capaces de competir con los mecanismos de transporte de aniones tengan interacción farmacológica relevante a dosis usuales o incluso elevadas.

INOCUIDAD

En un reciente metaanálisis se evaluaron los resultados de estudios llevados con inhibidores de la DPP-4 en lo que respecta a eficacia e inocuidad.¹⁹ El empleo de estos agentes produjo mayor riesgo de nasofaringitis, infección urinaria y cefalea. Los incrementos de riesgo relativo fueron modestos; por lo general, inferiores al 50% cuando se compararon con el control y en la mayor parte de los casos no fueron estadísticamente significativos cuando se analizaron por separado la sitagliptina *vs* la vildagliptina.¹⁹ La mayor parte de estos estudios fueron de corta duración, por lo que la inocuidad a largo plazo seguirá siendo objeto de estudio.

La tasa de hipoglucemia con sitagliptina o con vildagliptina es baja cuando se indican como monoterapia y en la mayoría de los ensayos clínicos es apenas superior a la del placebo. No se han informado cambios del QTc ni alteraciones electrocardiográficas con ninguno de los dos agentes.

En la terapia combinada con tiazolidinedionas (glitazonas) se evaluó específicamente la frecuencia de cuadros de edema; no aumentó la frecuencia de edema con la sitagliptina; cuando se adicionó vildagliptina a pioglitazona en pacientes que recibían la tiazolidinediona, la tasa de edema periférico aumentó cerca de 2.5 veces (7.0 *vs* 2.5%). Sin embargo, cuando la terapia combinada se suministró desde un principio, no aumentó la frecuencia de edema (6.1% para la combinación *vs* 9.3% para pioglitazona sola).^{17,18} Es difícil concluir en definitiva sobre este fenómeno.

Algunos pacientes que recibieron vildagliptina mostraron elevación de las enzimas hepáticas, lo que podría considerarse un efecto específico del fármaco. En estudios de hasta un año de duración, la elevación de la AST o ALT tres o más veces mayor del límite normal (establecida en dos análisis consecutivos o en la visita final del tratamiento) fue de 0.9% en pacientes tratados con vildagliptina 100 mg/día –en dosis única o dividida–, *versus* 0.3% para los tratados con placebo.^{17,18} Por ello, en los países donde se comercializa se recomienda evaluar las concentraciones de enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y periódicamente tras su inicio.^{17,18} Apareció exantema ocasionalmente en pacientes que recibieron vildagliptina, con una frecuencia entre 0.1 y 1.0%.¹⁸ Aunque este evento fue infrecuente, su eventual relación con la selectividad de la inhibición de la DPP-4 debiera explorarse. La *Food*

and Drug Administration en Estados Unidos (FDA) ha solicitado información adicional acerca de la inocuidad de la vildagliptina antes de ser aprobada.

CONCLUSIONES

Los inhibidores de la DPP-4 tienen un enorme potencial en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Su eficacia respecto al control metabólico, su neutralidad al no modificar el peso corporal, sus efectos benéficos sobre la funcionalidad betacelular (probablemente sobre la masa de células beta) y su enorme flexibilidad en la terapia de combinación con otros agentes (metformina, glitazonas, sulfonilureas, insulina), los convierte en fármacos atractivos, cuya inocuidad a largo plazo requerirá un estudio intenso en los años por venir. Los agentes disponibles muestran similitudes y diferencias en sus comportamientos farmacodinámicos y farmacocinéticos. Aspectos como su selectividad, duración del efecto inhibitorio sobre la enzima DPP-4, comportamiento biológico de sus metabolitos (aun los que carecen de efecto hipoglucemiantes), sus diferencias en eficacia e inocuidad a largo plazo, requerirán futuros estudios cuyos resultados deben incrementar nuestros conocimientos en este campo y finalmente orientar nuestra decisión terapéutica.

REFERENCIAS

1. Wajchenberg BL. Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev* 2007;28(2):187-218.
2. Choy M, Lam S. Sitagliptin: a novel drug for the treatment of type 2 diabetes. *Cardiol Rev* 2007;15(5):264-71.
3. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase 4 inhibition with sitagliptin: a new therapy for type 2 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16(4):533-45.
4. Kim D, Kowalchick JE, Edmondson SD, Mastracchio A, Xu J, et al. Triazolopiperazine-amides as dipeptidyl peptidase IV inhibitors: close analogues of JANUVIA (sitagliptin phosphate). *Bioorg Med Chem Lett* 2007;17(12):3373-7.
5. Lankas GR, Leiting B, Roy RS, Eiermann GJ, Beconi MG, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: potential importance of selectivity over dipeptidyl peptidases 8 and 9. *Diabetes* 2005;54(10):2988-94.
6. Herman GA, Bergman A, Stevens C, Kotey P, Yi B, et al. Effect of single oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on incretin and plasma glucose levels after an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(11):4612-9.
7. Bergman AJ, Stevens C, Zhou Y, Yi B, Laethem M, De Smet M, et al. 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* 2006;28(1):55-72.
8. He YL, Wang Y, Bullock JM, Deacon CF, Holst JJ, et al. Pharmacodynamics of vildagliptin in patients with type 2 diabetes during OGTT. *J Clin Pharmacol* 2007;47(5):633-41.
 9. Gallwitz, B. Sitagliptin: Profile of a novel DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs Today ((Barc)* 2007;43(1):13-25.
 10. Herman GA, Stevens C, Van Dyck K, Bergman A, Yi B, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sitagliptin, an inhibitor of dipeptidyl peptidase IV, in healthy subjects: results from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with single oral doses. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78(6):675-88.
 11. Bergman A, Ebel A, Liu F, Stone J, Wang A, et al. Absolute bioavailability of sitagliptin, an oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in healthy volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 2007;28(6):315-22.
 12. Chu XY, Bleasby K, Yabut J, Cai X, Chan GH, et al. Transport of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by human organic anion transporter 3, organic anion transporting polypeptide 4C1, and multidrug resistance P-glycoprotein. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;321(2):673-83.
 13. Herman G, Bergman A, Wagner JA. Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor: an overview of the pharmacokinetic (PK) profile and the propensity for drug-drug interactions (DDI). *Diabetologia* 2006;49(suppl 1):abstract 0795.
 14. Package Insert. JANUVIA™. USA. Versión vigente al momento de la edición.
 15. Stevens C, Bergman AJ, Liu Q, Lou W, Wang AQ, et al. Lack of clinically significant effect of moderate hepatic insufficiency on the pharmacokinetics of MK-0431 (sitagliptin), a dipeptidyl-peptidase-IV (DPP-IV) inhibitor. *Clin Pharm Ther* 2006;79:49(abstract).
 16. He YL, Sabo R, Campestrini J, Wang Y, Ligueros-Saylan M, et al. The influence of hepatic impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase IV (DPP-4) inhibitor vildagliptin. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63(7):677-86.
 17. Inserto del producto Galvus®. Novartis Brasil. Versión vigente al momento de la edición.
 18. Inserto del producto Galvus®. Novartis México. Versión vigente al momento de la edición.
 19. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298(2):194-206.
 20. Deacon CF, Holst JJ. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors: a promising new therapeutic approach for the management of type 2 diabetes. *Int J Biochem Cell Biol* 2006;38(5-6):831-44.