



Artículo original

Inhibidores DPP-4 en el tratamiento de la hiperglucemia inducida por el uso crónico de esteroides

Héctor Eloy Taméz-Pérez,*,** María Dolores-Gómez,** Alejandra Lorena Tamez,* Dania Lizet Quintanilla,* José Miguel Cisneros-Franco,* Mayra Ivonne Hernández-Coria,* José Gerardo González-González*

Resumen

Antecedentes: Una de los efectos adversos más temidos del uso crónico de los glucocorticoides es la aparición de hiperglucemia. No existen recomendaciones clínicas específicas para su manejo. **Objetivo:** Evaluar la eficacia de la sitagliptina, un inhibidor de DPP-4, en una serie de casos de pacientes con hiperglucemia inducida por esteroides (HIE). **Métodos:** Utilizamos sitagliptina 100 mg vía oral cada 24 horas durante 6 meses en un grupo de 19 pacientes con HIE. Los glucocorticoides habían sido indicados como tratamiento para diversas patologías reumatólogicas y neurológicas. La eficacia fue determinada mediante la cuantificación de glucosa en ayunas y hemoglobina glucosilada (HbA1c) previas y al término del tratamiento con el inhibidor de DPP-4. **Resultados:** Se incluyeron 19 pacientes, 5 hombres y 14 mujeres; su edad promedio fue 42 ± 7 años, con un índice de masa corporal de $31 \pm 1.37 \text{ kg/m}^2$. El nivel promedio de glucosa de ayuno y HbA1c previas al inicio de tratamiento fue de $184 \pm 16 \text{ mg/dL}$ y de $8.1 \pm 0.84\%$, respectivamente. Estos valores se modificaron posterior al tratamiento con niveles de $124 \pm 13 \text{ (p} \leq 0.001\text{)}$ para glucosa en ayuno y $6.1 \pm 0.18\%$ ($p \leq 0.001$) para la hemoglobina glucosilada. No se documentaron efectos adversos importantes. **Conclusiones:** Los inhibidores de la DPP-4, en particular la sitagliptina, constituyen una opción eficaz y segura en el tratamiento de la HIE.

Palabras clave: Hiperglucemia inducida por esteroides, inhibidores de DPP-4, sitagliptina.

Introducción

Los esteroides son drogas ampliamente utilizadas en la medicina, tanto en hospitalización como en pacientes ambulatorios, para el tratamiento de múltiples patologías

Abstract

Background: One of the most common and feared side effects of glucocorticoid treatment is the induction of hyperglycemia. Yet, there are no specific clinical guidelines in regards to its management. **Objective:** To evaluate the efficacy of sitagliptine, a DPP-4 inhibitor in a group of patients with steroid-induced hyperglycemia (SIH). **Methods:** Sitagliptine, 100 mg per day was administered to 19 patients with SIH. Glucocorticoid therapy had been indicated for several rheumatological and neurological conditions. Efficacy of the intervention was established by means of measuring fasting blood glucose and glycosylated hemoglobin (HbA1c) before and after 6 months of treatment with the DPP-4 inhibitor. **Results:** Nineteen patients were included in the study; the mean age was 42 ± 7 years, and the mean body mass index $31 \pm 1.37 \text{ kg/m}^2$. Prior to the initiation of treatment the mean fasting blood glucose and HbA1c levels were $184 \pm 16 \text{ mg/dL}$ and $8.1 \pm 0.84\%$, respectively; these values decreased significantly at the end of therapy to $124 \pm 13 \text{ mg/dL}$ and $6.1 \pm 0.18\%$, respectively ($p \leq 0.001$). **Conclusions:** DPP-4 inhibitors in general and sagliptine in particular, constitute an effective and safe treatment of SIH.

Key words: Steroid-induced hyperglycemia, DPP-4 inhibitors, sitagliptine.

reumatólogicas, neurológicas e inmunológicas, entre otros.^{1,2} Una de las consecuencias más conocidas de la terapia con esteroides es su efecto deletéreo sobre el metabolismo de los carbohidratos, exacerbando una diabetes tipo 2 o precipitando una hiperglucemia previamente no documentada.^{1,3}

* Subdirección de Investigación, Facultad de Medicina y Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González» UANL, Monterrey N.L., México.

** Departamento de Ciencias Clínicas, Universidad de Monterrey y Hospital de Especialidades Núm. 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey N.L., México. Facultad de Medicina y Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González», UANL Subdirección de Investigación.

Fecha de recepción: 01-Julio-2011

Fecha de aceptación: 25-Julio-2011

Es poco conocida su prevalencia; sin embargo, se ha observado que varía entre el 5 y 15%. Los mecanismos responsables son diversos, así por ejemplo, se menciona que existe una disminución de la captación periférica de la glucosa y una menor secreción de insulina por las células β del páncreas. Todo esto condiciona la aparición de hiperglucemia inicialmente postprandial. A pesar de que éste es un problema importante, no existen recomendaciones específicas para el escrutinio y tratamiento de esta entidad porque no se dispone de estudios que comparan las diferentes estrategias de manejo.¹

En nuestro país tenemos desde el 2006 un nuevo tipo de tratamiento para DM tipo 2 denominado «basado en incretinas»: los análogos de GLP-1 exenatide y liraglutide, y los inhibidores selectivos de la enzima DPP-4 como sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina. Estos fármacos producen un incremento de las concentraciones séricas de la hormona GLP-1, de ese modo, promueven una mayor liberación de insulina dependiente de glucosa, inhibiendo la secreción de glucagón y mejorando su captación en tejidos periféricos, además de un aumento de la velocidad de vaciamiento gástrico, con disminución del apetito y la ingesta calórica.^{4,5}

En el presente estudio damos a conocer la eficacia de un inhibidor DPP-4 (sitagliptina) en una serie de casos de pacientes con DM previamente no documentada.

Material y métodos

El estudio corresponde a una serie de casos de la consulta externa del Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González» en la ciudad de Monterrey N.L. durante el año 2009. Se incluyeron aquellos pacientes adultos con glucemias en ayunas normales al inicio de tratamiento con esteroides y que durante el seguimiento realizado por su médico tratante mostraron glucemias en ayunas diagnósticas para DM, de sexo indistinto y con edad mayor a 18 años. Fueron excluidas pacientes embarazadas y aquéllos con menos de seis meses de tratamiento con esteroides.

Se determinaron variables demográficas que incluyeron: edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), dosis y tiempo de evolución del uso de esteroides. Se corroboró el diagnóstico de DM mediante el nivel de glucosa en ayunas y hemoglobina glucosilada (HbA1c) de acuerdo a los criterios vigentes recomendados por la Asociación Americana de Diabetes.⁶ Se indicaron cambios generales en el estilo de vida que incluían modificaciones en la alimentación y actividad física.

Todos los pacientes aceptaron participar por escrito mediante un consentimiento informado, previamente autorizado por el Comité de Ética Local. Se utilizó sitagliptina

100 mg vía oral cada 24 horas durante un periodo de 6 meses. El objetivo primario del estudio fue determinar la eficacia de la sitagliptina mediante la cuantificación de glucosa en ayunas y hemoglobina HbA1c previas y posteriores al tratamiento.

Los resultados para las variables continuas se presentan en promedio con una desviación estándar. Para las comparaciones se utilizó la prueba T de Student y se consideró significativa una $p \leq 0.05$. El análisis se realizó a través del paquete estadístico Minitab 16.

Resultados

Se evaluaron 19 pacientes. La distribución por sexo fue la siguiente: 5 hombres y 14 mujeres; la edad promedio fue de 42 ± 7 años, con un IMC de 31 ± 1.37 kg/m².

Todos los pacientes utilizaban prednisona en dosis promedio de 15 ± 10 mg y tenían más de un año con este esquema de tratamiento. La tolerancia y el apego al medicamento fue adecuada, y no se documentaron efectos adversos severos.

La glucosa basal de los individuos fue de 184 ± 16 mg/dL, con una HbA1c de $8.1 \pm 0.84\%$; al finalizar el estudio, estos valores se modificaron a 124 ± 13 mg/dL y $6.1 \pm 0.18\%$. En ambas situaciones existió una Δ de reducción del 32.6 y 24.6%, respectivamente.

En el cuadro I se resumen los datos demográficos y las modificaciones en el nivel de glucosa y HbA1c, en ambos casos, éstos fueron significativos ($p \leq 0.001$).

Discusión

En la práctica clínica la HIE es un problema importante y prevalente. Las fluctuaciones de glucosa se han relacionado

Cuadro I. Características clínicas y demográficas (n = 19).

Género				
H (n)		5		
M (n)		14		
Edad, años				
(promedio \pm DE)	42 \pm 7			
IMC (kg/m ²)	31 \pm 1.37			
	Basal	Postratamiento		p
Glucosa de ayuno				
(mg/dL)	184 \pm 16	124 \pm 13		≤ 0.001
Hemoglobina				
A1c (%)	8.1 \pm 0.84	6.1 \pm 0.18		≤ 0.001
IMC: Índice de masa corporal.				

con un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular; éstas, por ser transitorias, pasan inadvertidas o se subestima su diagnóstico y tratamiento.^{7,8}

El mecanismo predominante responsable de la hiperglucemia después de la administración de glucocorticoides es la reducción de la captación de glucosa hepática y periférica, con lo que se incrementa la resistencia a la insulina.^{1,9} Al mismo tiempo se genera una mayor gluconeogénesis hepática con un incremento de hormonas contrareguladoras,² lo cual se observa más evidente con dexametasona que con prednisona o prednisolona.^{3,8,9} Además se han descrito otros fenómenos en el islote pancreático como falla en la secreción de célula β (dosis-dependiente), apoptosis acelerada a través de receptores adrenérgicos alfa 2, y en forma más reciente se ha vinculado también una disfunción del efecto incretina.¹⁰

Cuando el uso del esteroide es inferior a un mes, existe controversia al ofrecer medicamentos antihiperglucémicos, a pesar de que existen publicaciones en las que las fluctuaciones agudas de glucosa por corto tiempo o una hiperglucemia postprandial se han asociado con datos de inflamación aguda y disfunción endotelial.³ Por lo tanto, consideramos que deben realizarse esfuerzos para minimizar estos cambios.

Los criterios diagnósticos aceptados para DM incluyen: la determinación de glucosa en ayunas, hemoglobina glucosilada, glucosa postprandial y glucosa al azar.⁶

La referencia para la inclusión de nuestros pacientes fue la glucosa en ayunas repetidamente superior a 126 mg/dL; sin embargo, al observar el nivel basal de hemoglobina glucosilada se comprobó que ya existía una hiperglucemia crónica no documentada. Una explicación factible es que dado el mecanismo fisiopatológico de los esteroides, el examen de escrutinio, quizás el que deba proponerse, es la determinación de glucosa postprandial, ya que con esto se realizaría un diagnóstico y tratamiento más temprano minimizando la aparición de complicaciones secundarias.

Existen diversas opciones para el tratamiento de la HIE, y de acuerdo a la decisión del médico se debe individualizarla dependiendo de las características clínicas del paciente, el grado de hiperglucemia, el tipo, la dosis y la frecuencia del corticoide indicado.^{1,8} En el momento actual, el manejo basado en incretinas incluye dos principales variedades de fármacos: por un lado se encuentran los miméticos como el exenatide y el liraglutide, y por el otro, los inhibidores selectivos de DPP-4 como sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina.

En el presente estudio utilizamos la sitagliptina, el primer fármaco oral de esta clase aceptado en nuestro país. Este grupo de drogas ha mostrado un enorme potencial terapéutico tanto en glucosa en ayunas, glucosa postpran-

dial y hemoglobina glucosilada.^{4,11} 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 β) y su enorme flexibilidad en la terapia de combinación con otros agentes (metformina, glitazonas, sulfonilureas, insulina), los convierte en medicamentos atractivos en la HIE, cuya indicación precisa e inocuidad a largo plazo requerirá estudios intensos en los próximos años.⁴

Nuestro trabajo ofrece una alternativa terapéutica para la HIE ya que fue posible observar una disminución considerable de los niveles séricos de glucosa en ayunas y de la HbA1c, parámetros indispensables en el momento actual para considerar un control metabólico en un paciente con DM, además de ser factores predictivos para la morbilidad cardiovascular. Por otro lado, la tolerancia del fármaco y el apego terapéutico fueron adecuados en todos los individuos.

El presente estudio tiene como limitaciones que no se trata de un ensayo clínico controlado, sino que es sólo una serie de casos, así como la corta duración del seguimiento de los pacientes.

Las futuras directrices deben encaminarse a otorgar la importancia a la detección temprana de HIE ya que la glucosa en ayunas es poco sensible. Se debe considerar el tratamiento con inhibidores de la DPP-4 (sitagliptina) como una estrategia efectiva para el tratamiento de la HIE.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Sergio Lozano Rodríguez de la Subdirección de Investigación de la Facultad de Medicina de la UANL por su colaboración en la preparación de este documento.

No se reportaron otros potenciales conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Saigi I, Pérez A. Manejo de la hiperglucemia inducida por esteroides. *Rev Clin Esp* 2010; 210: 397-403.
2. Delaunay F, Khan A, Cintra A, Davani B, Ling ZC, Andersson A, Ostenson AG, Gustafsson JA, Efendic S, Okret A. Pancreatic β cells are important targets for the diabetogenic effects of glucocorticoids. *J Clin Invest* 1997; 100: 2094-2098.
3. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract* 2009; 15: 469-474.
4. Girolamo GD, Tamez-Peña AL, Taméz-Pérez HE. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4: farmacodinámica, farmacocinética y seguridad. *Med Int Méx* 2008; 24: 142-147.
5. Bayon C, Barriga MA, Litwak L. Incretinas, incretinomiméticos, inhibidores de DPP IV-1era parte. *RAEM* 2010; 47: 36-51.

6. Position Statement: American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2010. *Diabetes Care* 2010; 33: S11-S61.
7. Davidson JA. Advances in therapy for type 2 diabetes; GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *Cleve Clin J Med* 2009; 76: S28-S38.
8. Guillford MC, Charlton J, Latinovic R. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population. *Diabetes Care* 2006; 29: 2728-2729.
9. Qui A, Rodrigues B. Glucocorticoids produce whole body insulin resistance with changes in cardiac metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292: E654-E667.
10. Hansen KB, Vilsbøll T, Bagger JI, Holst JJ, Knop FK. Reduced glucose tolerance and insulin resistance induced by steroid treatment, relative physical inactivity, and high-calorie diet impairs the incretin effect in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3309-3317.
11. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycemia. *Lancet* 2009; 373: 1798-1807.

Correspondencia:

Dr. Eloy Taméz Pérez
Dr. Aguirre Pequeño S/N Col. Mitras Centro,
Monterrey N.L., México 64460
Tel: 8329-4050 ext. 2870 a 74
Fax: 8329-4050 ext. 2870 a 74
E-mail: hectoreloytamez@aol.com