

EFICACIA Y SEGURIDAD DE TENELIGLIPTINA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS

Efficacy and Safety of Teneligliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus:
A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.
Li X, Huang X, Bai C, et al. *Frontiers in Pharmacology*, Mayo 2018

INVESTI

Teneglucón

Teneligliptina

Eficacia y Seguridad de Tenueligiptina en Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2: Revisión Sistemática y Metanálisis.

Efficacy and Safety of Tenueligiptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.

Li X, Huang X, Bai C, et al. *Frontiers in Pharmacology*, Mayo 2018

LA TENUELIGIPTINA ES UN INHIBIDOR DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA-4 CLASE 3. SE DISEÑÓ ESTE ESTUDIO PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE TENUELIGIPTINA EN MONOTERAPIA O COMO TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 CON UN CONTROL GLUCÉMICO NO ADECUADO.

INTRODUCCIÓN

En todo el mundo, aproximadamente 425 millones de personas adultas viven con Diabetes, permaneciendo sin diagnóstico uno de cada dos adultos (2017). Los casos de Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) representan más del 90%. La DM2 lleva a complicaciones micro y macrovasculares, las cuales representan una importante carga para pacientes, cuidadores y sistemas de salud (Chatterjee et al., 2017). Las Normativas para la Atención Médica de personas con Diabetes de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), recomiendan como tratamiento inicial metformina en monoterapia tras la modificación inadecuada del estilo de vida, seguido por sulfonilureas, tiazolidinedionas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2-i), agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) e insulino terapia sola o en combinación (American Diabetes Association, 2017). A pesar de esto, todavía es difícil encontrar un agente que permita un adecuado control de la glucosa a largo plazo, que genere mínima hipoglucemia, sin ganancia de peso y a un precio accesible (Liao, 2011).

Los inhibidores de la DPP-4 han sido considerados la piedra angular en el manejo de DM2 debido a su mayor eficacia y a un perfil de tolerabilidad favorable (Deacon, 2011).

En este metanálisis se incluyeron diez ensayos clínicos controlados aleatorizados con 2119 pacientes. Además de mejorar el control glucémico, los inhibidores de la DPP4 tienen un bajo riesgo de hipoglucemia con efecto neutro a nivel del peso corporal, logrando un perfil de seguridad favorable (Inzucchi et al., 2012; Garber et al., 2015). Los estudios clínicos evidencian que los eventos adversos más comunes de los inhibidores de la DPP4 son los síntomas gastrointestinales, nasofaringitis, infecciones respiratorias superiores y cefalea. (Filippatos et al., 2014).

Estudios clínicos mostraron que la tenueligiptina mejora significativamente el control glucémico, es bien tolerada y genera

una baja incidencia de hipoglucemia cuando se usa como monoterapia o en terapia combinada (Eto et al., 2012; Kadowaki y Kondo, 2013a, b, c; Kim et al., 2015; Bryson et al., 2016; Hong et al., 2016; Kadowaki et al. 2017a). Sin embargo, hubo pocos informes de los perfiles beneficiosos y riesgos de la tenueligiptina en pacientes con DM2 hasta la fecha. Se realizó una revisión sistemática y metanálisis para evaluar la eficacia y seguridad de tenueligiptina en el manejo de DM2 como monoterapia o como tratamiento complementario. En adultos, la tenueligiptina se metaboliza principalmente por el citocromo P450 (CYP) 3A4 y flavinas monoaminooxidasas (FMO) (Patel et al., 2016). Aproximadamente el 34% de cada dosis administrada se excreta sin cambios por vía renal, mientras que el 66% se metaboliza y elimina por vía hepática y renal (Sharma et al., 2016). Se administra vía oral a una dosis de 20 mg por día, aumentado la dosis a 40 mg una vez al día, si es insuficiente (Kishimoto, 2013). Se evaluó en este estudio la dosis de 20 mg/día para el tratamiento de pacientes con DM2.

MECANISMO DE ACCIÓN

La tenueligiptina tiene una estructura química única con cinco anillos consecutivos. Ejerce cinco veces mayor inhibición enzimática que la sitagliptina al inhibir competitivamente de forma reversible la DPP-4 y disminuir la degradación de incretinas, especialmente la GLP-1, en consecuencia, se estimula la secreción de insulina y se suprime la secreción de glucagon dependiente de glucosa (Gallwitz, 2010).

La tenueligiptina actúa en el subsitio S2 extenso de las DPP-4; esta interacción realiza su potencia y selectividad (Yoshida et al., 2012; Nabeno et al., 2013; Abubaker et al., 2017). Por lo tanto, es efectiva y segura para los pacientes con DM2 e insuficiencia renal, incluso en estadio terminal, sin requerimiento de ajuste de dosis (Abubaker et al., 2017).

MÉTODOS

De acuerdo con los elementos preferenciales para los informes y publicación sobre protocolos de revisiones sistemáticas y metanálisis (PRISMA) (Liberati et al., 2009), se realizó una búsqueda de estudios controlados aleatorizados en PubMed, Medline, Embase y The Cochrane Library entre 01.2000 – 03.2018 de teneligliptina en comparación con placebo, en pacientes con DM2 que recibían monoterapia o tratamiento complementario.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Según los criterios diagnósticos de la OMS, se incluyeron los pacientes que cumplían con los siguientes criterios:

1. Pacientes: de cualquier etnia con edad mayor a 18 años.
2. Intervenciones: Uso de teneligliptina tanto como monoterapia o en terapia combinada, con una duración de tratamiento de al menos 4 semanas.
3. Comparación: placebo o comparadores activos con o sin terapia previa.
4. Resultados: al menos uno de los siguientes indicadores fue reportado:
 - a. hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c),
 - b. glucemia plasmática en ayunas (GPA),
 - c. glucemia a las 2 horas postprandial (2 h GP),
 - d. área bajo la curva de 0 a 2 h (AUC0–2h) de la glucemia postprandial,
 - e. modelo homeostático de evaluación de funcionalidad de las células (HOMA-B), modelo homeostático de evaluación de resistencia a la insulina (HOMA RI), y (f) eventos adversos (EAs) como hipoglucemia.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se agruparon los resultados utilizando el software de revisiones sistemáticas RevMan 5.3. Se evaluó la eficacia mediante la diferencia media ponderada (DMP) junto con intervalos de confianza del 95% (IC). La seguridad se evaluó por los índices de riesgo (RR, incidencia de EA o hipoglucemia), junto con IC del 95%.

La heterogeneidad fue evaluada con la prueba de Chi-cuadrado y la estadística I². Si la I² era <50%, se utilizaba el modelo de efectos fijos con el método estadístico de Mantel-Haenszel; de lo contrario, se adoptaba el modelo de efectos aleatorios. Si faltaba la desviación estándar (DE) de los datos de los resultados primarios o estaban incompletos, se enviaban correos electrónicos a los autores correspondientes o patrocinadores para obtenerlos. Cuando fue necesario, se calcularon los va-

lores de desviación estándar (SD) de los errores estándar (SE) como está descrito en el Manual de Cochrane.

RESULTADOS

Se encontraron 251 publicaciones en cuatro bases de datos y se seleccionaron un total de 10 ECAs que cumplían con los criterios finales de inclusión para este metanálisis (Eto et al., 2012; Kadowaki y Kondo, 2013; Kim et al., 2015; Bryson et al., 2016; Hong et al., 2016; Kadowaki et al., 2017) (n = 2119).

Todos los ensayos incluidos fueron ECAs doble ciego; dos de fase II (Kadowaki y Kondo, 2013; Bryson et al., 2016), seis de fase III (Kadowaki y Kondo, 2013; Kim et al., 2015; Hong et al., 2016; Kadowaki et al., 2017), y uno de fase IV (Kadowaki et al., 2017). Con una duración entre 4 y 24 semanas. El porcentaje de HbA1c media basal de las poblaciones de estudio osciló entre 7,72% y 8,73%; el promedio de glucosa plasmática en ayunas

(GPA basal) varió de 143.0 a 165.1 mg/dL. La mayoría de los participantes de los ensayos eran principalmente de mediana edad y adultos con sobrepeso y diagnóstico de DM2 por más de 4 años. La edad media fue entre 55.9 y 60.4 años. El índice de masa corporal (IMC) varió de 24.8 a 26.5 kg/m². Se administró teneligliptina antes de una comida estándar a una dosis de 20 mg/día y se comparó la eficacia y seguridad con placebo, en todos los ensayos. Cuatro ensayos fueron con monoterapia y seis con tratamiento adicional, siendo las terapias de base con canagliflozina, insulina, metformina, pioglitazona y glimepirida.

HbA1c

La teneligliptina comparada con placebo redujo significativamente la HbA1c (DMP diferencia de medias ponderada -0.82%, p <0,00001); en monoterapia (DMP -0,86%, p <0.00001), y como tratamiento combinado (DMP -0.79%, p <0.00001).

La mayoría de los pacientes que recibió teneligliptina logró el objetivo de HbA1c <7% (RR 3,99 p <0,00001) en comparación con placebo.

TFG (Tasa de Filtrado Glomerular)

Con respecto a los valores basales hubo una disminución significativa en el nivel de la fracción de filtrado glomerular, que estaban elevados en el grupo de teneligliptina comparado con placebo (DMP -18.32%, p <0.00001) como monoterapia (DMP -17.47%, p <0,00001), o como tratamiento combinado (DMP -18.85%, p <0.00001).

2 h GPP y AUC0–2h (área bajo la curva de concentración de glucemia de 0 a 2 horas)

La teneligliptina disminuyó significativamente la glucemia postprandial a las 2 horas (DMP -46.94% , IC 95% $[-51.58$ a $-42.30]$, $p < 0.00001$) y el AUC0–2h de glucemia postprandial (DMP -71.50% , IC 95% $[-78.09$ a $-64.91]$, $p < 0.00001$) en comparación con placebo. Se observó una reducción de 2 h GPP de 47.28 mg/dl en monoterapia (DMP, IC 95% $[-54.26$ a $-40.29]$, $p < 0.00001$) y de -46.67 mg/dl en terapia combinada (DMP, IC 95% $[-52.88$ a $-40.46]$, $p < 0.00001$). Del mismo modo, el AUC0–2h de la GPP disminuyó 73.75 mg · h/dl en el grupo de teneligliptina comparado con placebo como monoterapia (DMP, IC 95% $[-83.54$ a $-63.96]$, $p < 0.00001$) y 69.64 mg · h/dl en terapia combinada (DMP, IC 95% $[-78.54$ a $-60.74]$, $p < 0.00001$).

HOMA-β y HOMA-IR

Los pacientes tratados con teneligliptina exhibieron un aumento de índice HOMA β (evalúa la funcionalidad de las células) de 9.31 cuando se incluyeron todos los regímenes (DMP, $p < 0.00001$), de 9.18 cuando se utilizó la teneligliptina en monoterapia (DMP, $p < 0.00001$) y 9.35 cuando se utilizó en tratamiento combinado (DMP, $p < 0.00001$). Solo el tratamiento combinado fue significativamente estadístico, con disminución del HOMA IR (modelo homeostático que evalúa resistencia a la insulina) de -0.25 (DMP, $p = 0.03$).

SEGURIDAD

El riesgo de hipoglucemia fue similar entre teneligliptina y placebo: 0.34 (RR, $p = 0.34$) como monoterapia y 1.36 (RR, $p = 0.40$) como tratamiento combinado.

Debido a su alta selectividad, la mayoría de los eventos adversos (EA) de la teneligliptina fueron leves y llevaron a pocas interrupciones del tratamiento en el metanálisis.

Las incidencias de EA no fueron significativamente diferentes entre los pacientes tratados con teneligliptina y placebo. Aunque la hipoglucemia fue el principal evento adverso en los pacientes con DM2 (Sharma et al., 2016), la teneligliptina condujo a un bajo riesgo de hipoglucemia.

DISCUSIÓN

La teneligliptina fue eficaz y segura en el tratamiento de la DM2. El nivel de HbA1c es el objetivo principal para el control glucémico (Koren y Rapoport, 2014). Los pacientes tratados con teneligliptina presentaron mayor disminución de los niveles de HbA1c respecto a los valores basales que el grupo placebo cuando se utilizó como monoterapia o en terapia combinada con insulina u otros fármacos antidiabéticos.

Es razonable considerar que el rango de HbA1c de 5.7 – 6.4% (39 – 47 mmol/mol) es un factor que aumenta aún más el riesgo de desarrollar diabetes (Asociación Americana de Diabetes, 2018). Idealmente, el mejor control glucémico para el paciente diabético es con el nivel de HbA1c lo más cerca posible al normal. Sin embargo, el valor umbral de HbA1c comúnmente satisfactorio para el control glucémico en la mayoría de los pacientes es del 7% .

Este valor, y menos comúnmente un valor de 6.5% , aparece en las guías de los Estados Unidos, Canadá, Europa, Australia y muchos otros países (Koren y Rapoport, 2014).

Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con teneligliptina alcanzaron un nivel de HbA1c $< 7\%$ en comparación con placebo, lo que sugiere que la teneligliptina es eficaz en el tratamiento de pacientes con DM2.

Los inhibidores de la DPP-4 se asocian con un aumento en la funcionalidad de la célula β, por lo que son una buena opción terapéutica en enfermedad temprana para pacientes que aún mantienen niveles suficientes de estas células (Kutoh et al., 2014).

El modelo HOMA ha demostrado ser una importante herramienta clínica y epidemiológica en la evaluación de la fisiopatología de la diabetes (Wallace et al., 2004).

Según este metanálisis, el HOMA-β mejoró significativamente cuando se utilizó teneligliptina ya sea en monoterapia o tratamiento combinado, lo que sugiere que la teneligliptina tiene un efecto beneficioso en las células pancreáticas y podría mejorar la función pancreática.

Los efectos cardiovasculares de los inhibidores de la DPP-4 resultan controvertidos, mientras que un inhibidor de la DPP-4 (saxagliptina) aumentó el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en el grupo poblacional; otro hipoglucemiante (alogliptina) mostró efectos inconsistentes en hospitalización por insuficiencia cardíaca en subgrupos de pacientes, y un tercero (sitagliptina) no tuvo efecto en la insuficiencia cardíaca (Secrest et al., 2017). El efecto de la teneligliptina sobre complicaciones cardiovasculares aún no está claro. Por lo tanto, es necesario un período de dosificación más largo y más ECAs para llegar a conclusiones más confiables.

El presente estudio es el primer metanálisis sobre la teneligliptina, que incluye 10 ECAs de alta calidad.

Se necesitan más estudios para evaluar el efecto terapéutico de la teneligliptina en comparación con los efectos de otros agentes activos. Adicionalmente, hacen falta estudios de costo-efectividad.

CONCLUSIONES

La teneligliptina no sólo disminuyó los niveles de HbA1c, sino también otros parámetros de interés, como TFG, 2 h GPP y AUC0-2h.

Estos resultados encontrados indican que la teneligliptina mejora el índice de control glucémico y sugiere que podría ser una opción útil para el tratamiento de pacientes con DM2 que presentan un control glucémico inadecuado.

Con respecto a los niveles de hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) la teneligliptina mostró reducciones absolutas en los niveles de HbA1C en comparación con placebo. También presentó mayor disminución del nivel de glucosa plasmática en ayunas versus placebo.

La glucemia postprandial a las 2 horas (2 h GPP) disminuyó significativamente en comparación con placebo.

Estos efectos se asociaron con mejorías significativas en la funcionalidad de las células pancreáticas.

Además, los eventos adversos no fueron significativos en los pacientes tratados con teneligliptina cuando se comparó con placebo.

Este metanálisis sugiere que el tratamiento con teneligliptina en pacientes con DM2 proporciona reducciones clínica y estadísticamente significativas en los niveles de HbA1c y TFG.

Por lo tanto, con el presente estudio se demostró que la teneligliptina logró efectos beneficiosos en pacientes con DM2.

Teneglucón

Teneligliptina

Teneglucón

Teneligliptina



Tres pilares fundamentales
para alcanzar la normoglucemia.

DESCARGUE LA APLICACIÓN



TABLA DE VALORES GLUCEMICOS

 App Store

 Google play

 Windows Phone

INVESTI

Investi Farma S.A. | Fray Justo Sarmiento 2350, B1636AKJ, Olivos, Bs. As.
Tel: (54.11) 4346.9913 - 0810.333.5431 | info@investi.com.ar
www.investi.com

