

# Expertos Destacados Tratamiento de la Diabetes

## Comentario

### Implementación de Evogliptina en Pacientes con Diabetes

**Dra. Carla Musso**

Coordinadora de Diabetes, Fundación Favaloro. Miembro del Servicio de Endocrinología, Unidad Asistencial Dr. César Milstein. Ciudad de Buenos Aires, Argentina

## Entrevista

### Uso de Inhibidores de la Dipeptidil Peptidasa-4

**Dra. Cristina Faingold**

Jefa del Servicio de Endocrinología, Unidad Asistencial Dr. César Milstein. Ciudad de Buenos Aires, Argentina

## Resumen

### Eficacia y Seguridad de la Evogliptina para el Tratamiento de Pacientes con Diabetes Tipo 2

Diabetology & Metabolic Syndrome  
11(1):1-8, Dic 2019



Comentario destacado

## Implementación de Evogliptina en los Pacientes con Diabetes

**Dra. Carla Musso**

Médica endocrinóloga. Coordinadora de Diabetes, Fundación Favaloro. Miembro del Servicio de Endocrinología, Unidad Asistencial Dr. César Milstein. Miembro del Consejo de Cardiometabolismo (SAC); codirectora de la Diplomatura en Diabetes, SAD UNNE 2022; codirectora de la Diplomatura en Cirugía Metabólica, SAD SACO AUSTRAL, 2022. Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Considerando que la diabetes es una enfermedad progresiva, es importante establecer, en el momento del diagnóstico, los cambios en los hábitos de vida con la implementación de un plan de alimentación saludable y actividad física acorde con las posibilidades de cada paciente, teniendo presente también la necesidad del requerimiento de tratamiento farmacológico. Su elección debe realizarse teniendo en cuenta múltiples factores, como la enfermedad cardiovascular, la enfermedad renal, la edad, las complicaciones, las otras comorbilidades, el tiempo de evolución de la enfermedad y la expectativa de vida, entre otras variables.

La metformina, discutida ahora como primer fármaco de elección, logra el mantenimiento de los objetivos glucémicos durante algunos años, razón por la que debe considerarse la terapia combinada, simultánea o secuencial. La elección del tratamiento farmacológico que se suma a la metformina se basa en la clínica del paciente, sus antecedentes y comorbilidades, los riesgos de los efectos adversos que los fármacos pueden provocar, así como la seguridad, la tolerabilidad y el costo.

En la implementación de la terapia secuencial, cuando no se logra el objetivo de hemoglobina glucosilada, la metformina puede combinarse con una o más de las opciones con las que contamos actualmente: sulfonilurea, tiazolidindiona, inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP-4), inhibidor de SGLT2, agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) o insulina. La elección se basa en los efectos específicos del fármaco y los factores del paciente. El razonamiento de la asociación de uno o más agentes se hace buscando su potenciación por los diferentes mecanismos de acción, sumando también las ventajas que varios fármacos poseen además del control glucémico.

El objetivo de los iDPP-4 es desactivar la enzima que cliva al GLP-1 endógeno, mecanismo por el cual aumenta la concentración de GLP-1, ejerciendo los efectos benéficos conocidos, no solo sobre la glucemia, sino con impacto a nivel de los fenómenos inflamatorios, vasculares y hepáticos. Recientemente, se ha sumado a los iDPP-4 existentes en el mercado, la evogliptina, con ventajas para destacar.

La evogliptina es un iDPP-4 con estudios que han demostrado seguridad y eficacia con respecto al descenso de la hemoglobina glucosilada, con una de las características más destacadas de este grupo, que es la baja o nula incidencia en las hipoglucemias. También es importante destacar que no provocan aumento de peso, y son neutros con respecto a este objetivo. Además, la evogliptina no requiere un ajuste de dosis por filtrado glomerular, por tener una depuración mínima a nivel renal, con mayor excreción hepática, lo que constituye una ventaja en pacientes con nefropatía. Es potente, reversible y selectiva, con bajo potencial de interacción con otros fármacos. También, cumple con una característica importante para la adhesión al tratamiento, que es la comodidad posológica con una única dosis diaria, como también el rápido inicio de acción, con un aumento de 1.5 a 2.4 veces en la concentración de GLP-1 activo.

Los iDPP-4 han demostrado ser una opción eficaz y segura en múltiples estudios y en diversas poblaciones, como adultos mayores y, también, en pacientes jóvenes con diagnóstico reciente; en estos últimos, demostró la preservación de la célula beta en el tratamiento simultáneo con metformina, al contrario del tratamiento secuencial.

En el estudio comparativo entre evogliptina y sitagliptina, realizado en una población de Brasil (EVOLUTION), se lograron corroborar los datos de eficacia y seguridad con la dosis de 5 mg de evogliptina, que se habían obtenido previamente en la población asiática. La población elegida de 146 pacientes, con diabetes mal controlada con un plan de alimentación y actividad física, fueron tratados con evogliptina (en dosis de 2.5, 5 y 10 mg) frente a 100 mg de sitagliptina. Los resultados fueron alentadores para la dosis de 5 mg de evogliptina, lo que confirmó su implementación en los pacientes con diabetes.

Los resultados obtenidos en múltiples estudios con iDPP-4 sugieren que un tratamiento temprano e intensivo de la diabetes, con la combinación de fármacos con diferentes mecanismos de acción, es beneficioso y debe considerarse con la finalidad de preservar las células beta.

Es importante mencionar que en las personas con diabetes debemos controlar, además de la glucemia, la hipertensión arterial, la dislipidemia y el sobrepeso o la obesidad, entendiendo que es una enfermedad crónica, progresiva y multifactorial, con comorbilidades asociadas que merece un tratamiento integral y multidisciplinario.

## Uso de Inhibidores de la Dipeptidil Peptidasa-4

**Dra. Cristina Faingold**

Jefa del Servicio de Endocrinología, Unidad Asistencial Dr. César Milstein, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

### **¿Qué lugar tienen hoy los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP-4)?**

Según las últimas publicaciones que hacen referencia a las tendencias en el tratamiento de la diabetes en pacientes adultos en los EE.UU., las sulfonilureas han ido perdiendo terreno en función del crecimiento en la utilización de otros fármacos, en especial de los iDPP-4.<sup>1</sup> Las guías internacionales hoy proponen iniciar con agentes por vía oral que brinden protección cardiovascular en los pacientes que ya hayan presentado un evento o que tengan varios factores importantes de riesgo. Si el paciente no presenta esta condición, pero existe una necesidad imperiosa de minimizar la hipoglucemia, entonces los iDPP-4 son la opción más adecuada.

### **¿Qué pacientes con diabetes podrían lograr beneficios con la administración de iDPP-4?**

Los iDPP-4, por su mecanismo de acción, se asocian con una tasa muy baja de hipoglucemias, aun en pacientes con riesgo elevado, como aquellos con insuficiencia renal o adultos mayores. Se dispone de varios ensayos clínicos que han demostrado que, si bien no reducen los eventos cardiovasculares, son fármacos seguros desde el punto de vista cardiovascular.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y deterioro moderado a grave de la función renal, los iDPP-4 son una opción segura y eficaz para mejorar el control glucémico, siempre teniendo en cuenta el ajuste de las dosis (excepto con evogliptina, teneligliptina y linagliptina).

Si bien no producen una disminución en el peso, como los agonistas del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), tampoco generan aumento, con lo cual se catalogan como fármacos con efecto neutro sobre este parámetro, por lo que los pacientes con sobrepeso u obesidad podrían beneficiarse en el caso de no tolerar los agentes hipoglucemiantes con impacto sobre el peso, o que estuvieran contraindicados por otras situaciones clínicas.

### **¿Los iDPP-4 ejercen efectos beneficiosos además de la glucemia?**

Existe nueva información que plantea un efecto nefroprotector de los iDPP-4.<sup>2</sup> El mecanismo principal parece implicar la inhibición del intercambiador Na/H<sub>3</sub> (NHE3), que lleva a la disminución de la reabsorción de Na. La enzima DPP4 se expresa de manera abundante en el riñón, en el borde en cepillo del segmento S1-S3 del túbulo proximal.

Se ha observado que la DPP4 precipita y se redistribuye con NHE3 hacia las microvellosidades, mientras que la unión de angiotensina II a su receptor en el túbulo proximal estimula la actividad de NHE3 a través de múltiples pasos de señalización. Es así como, entonces, la coadministración de iDPP-4 e inhibidores del sistema angiotensina podría ofrecer una nueva alternativa terapéutica que implica la reducción de la reabsorción de Na en pacientes con nefropatía diabética.

Otra efecto potencialmente beneficioso, recientemente descrito, es que la inhibición de la DPP-4 potencia la *stem cell* quimioquina, también denominada factor 1 derivado de células estromales (SDF-1), que podría promover inflamación, respuesta proliferativa y neovascularización.<sup>3</sup>

La inhibición de la DPP-4 potencia tanto el SDF-1 como al GLP-1, ya que inhibe su degradación. Estos dos péptidos parecen ejercer efectos opuestos sobre el crecimiento y la estabilidad de la placa aterosclerótica, así como sobre la lesión de podocitos y glomeruloesclerosis en el riñón diabético. Los efectos de los iDPP-4 sobre la natriuresis, así como sobre la inflamación cardíaca, la fibrosis y la remodelación, están mediados principalmente por el SDF-1. La potenciación de este último podría contrarrestar el efecto beneficioso del incremento del GLP-1 endógeno.

### **¿Cuáles son los efectos adversos más frecuentes?**

Entre los efectos secundarios leves publicados se incluyen los gastrointestinales leves, la erupción cutánea y la nasofaringitis. Pero, en general, estos no son manifestados por los pacientes. Los iDPP-4 se caracterizan por ser bien tolerados y por su fácil posología, ya que, excepto la vildagliptina, el resto se administra en una única dosis diaria. Disponemos de varios ensayos clínicos que han demostrado que, si bien no reducen los eventos cardiovasculares, son fármacos muy seguros desde el punto de vista cardiovascular.

Solo debemos mencionar un incremento leve en la hospitalización por insuficiencia cardíaca con saxagliptina, pero no así con otros iDPP-4. Este incremento se observó en un subgrupo de alto riesgo (aquellos con deterioro de la función renal o con insuficiencia cardíaca previa), pero sin impacto en la mortalidad.

Con respecto a los eventos adversos graves, el estudio TECOS no mostró diferencias en comparación con placebo y descartó el aumento del riesgo de pancreatitis.

### **Bibliografía**

1. Fang M, Whg D, Coresh J, Selvin E. Trends in diabetes treatment and control in U.S. adults, 1999-2018. *N Engl J Med* 384:2219-2228, 2021.
2. Mikov M, Pavlović N, Stanimirov B, Đanić M, Goločorbin-Kon S, et al. DPP-4 inhibitors: renoprotective potential and pharmacokinetics in type 2 diabetes mellitus patients with renal impairment. *Eur J of Drug Metab Pharmacokinet* 45(1):1-14, Feb 2020.
3. Packer M. Have dipeptidyl peptidase-4 inhibitors ameliorated the vascular complications of type 2 diabetes in large-scale trials? The potential confounding effect of stem cell chemokines. *Cardiovasc Diabetol* 17(1):9, 2018.

## Eficacia y Seguridad de la Evogliptina para el Tratamiento de Pacientes con Diabetes Tipo 2

**Título original:** Efficacy and Safety of Evogliptin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in a Brazilian Population: A Randomized Bridging Study

**Autores:** Cercato C, Soares Felício J, Costa Forti A y colaboradores

**Institución:** Universidade de São Paulo, San Pablo, Hospital Universitário João de Barros Barreto, Belén; Centro de Estudos em Diabetes e Hipertensão, Fortaleza, Brasil

**Fuente:** Diabetology & Metabolic Syndrome 11(1):1-8, Dic 2019

**En el estudio puente se validan los resultados obtenidos en el programa de desarrollo clínico de la evogliptina con pacientes del sur de Corea, en una población de Brasil. Se confirman la eficacia y la seguridad del tratamiento con 5 mg de evogliptina una vez por día, para pacientes con diabetes tipo 2 con mal control metabólico, en el contexto de la dieta y la actividad física.**

### Introducción

En pacientes con diabetes tipo 2, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP-4) reducen la degradación de incretinas, como el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1, por su sigla en inglés) y el polipéptido inhibidor gástrico (GIP, por su sigla en inglés), de modo que la vida media de estos péptidos aumenta. Los efectos de las incretinas incluyen la secreción posprandial de insulina, la disminución del índice de vaciado gástrico y la inhibición de la secreción de glucagón, en respuesta a la ingesta de alimentos.

Los iDPP-4 son ampliamente utilizados por su fácil administración, los efectos moderados sobre la hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ) y la falta de efectos adversos graves.

La evogliptina (EVO) es un iDPP-4 fuerte y selectivo; los estudios de fase I mostraron un perfil farmacocinético que permite la administración una vez por día, con un excelente perfil de seguridad. Por otra parte, las evaluaciones farmacodinámicas mostraron que la EVO induce inhibición selectiva  $\geq 80\%$  de la DPP-4, luego de la administración de dosis únicas  $\geq 5$  mg; en estado de equilibrio, la inhibición  $\geq 80\%$  se mantiene durante más de 36 horas. Los niveles posprandiales de GLP-1 fueron significativamente más altos en los pacientes tratados con EVO, respecto de los sujetos asignados a placebo. En estudios de fase II, de búsqueda de dosis con pacientes con diabetes tipo 2, la monoterapia con EVO en dosis de 5 mg se asoció con la mayor reducción de la  $HbA_{1c}$ , comparable a la lograda con otros iDPP-4 ya aprobados.

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado de fase III se confirmaron la eficacia y la seguridad de la administración una vez por día de EVO en dosis de 5 mg, como monoterapia, respecto de placebo, en pacientes con diabetes tipo 2 mal controlada con el ejercicio y la dieta. En otro estudio de fase III se comprobó la no inferioridad y la seguridad del tratamiento con 5 mg de EVO, respecto de sitagliptina, en pacientes con diabetes tipo 2 y mal control de la glucemia en el contexto de la monoterapia con metformina (tratamiento combinado). Los resultados de estos estudios avalaron la aprobación de EVO en Corea del Sur.

Se sabe que los iDPP-4 ejercen efectos más hipoglucemiantes en sujetos asiáticos, en comparación con pacientes de otras etnias, como consecuencia de las diferencias en los mecanismos fisiopatogénicos de la diabetes, en distintos grupos étnicos. De hecho, en los sujetos asiáticos predominan los

defectos de la secreción de insulina, atribuibles a mayor deficiencia de las células beta del páncreas. Aun así, los iDPP-4 se utilizan en las mismas dosis en individuos asiáticos y no asiáticos.

El programa de desarrollo clínico de la EVO se llevó a cabo en Corea del Sur, con pacientes asiáticos. El objetivo del presente estudio puente fue validar la eficacia y la seguridad de los datos de esos trabajos, con el propósito de confirmar la aplicabilidad de dicha información, en términos del esquema de dosis (EVO una vez por día en dosis de 5 mg) en la población de Brasil, en concordancia con la guía de la *International Conference of Harmonisation* (ICH) para la aceptabilidad de datos extranjeros para una clase de fármacos bien conocida, cuya eficacia es sensible a factores étnicos.

### Métodos

En este estudio aleatorizado realizado a doble ciego, de doble simulación y de grupos paralelos, participaron 146 pacientes de entre 20 y 75 años, con diabetes tipo 2 y mal control de la glucemia con la dieta y la actividad física. Los participantes fueron asignados de manera aleatoria a tratamiento durante 12 semanas con EVO una vez por día, en dosis de 2.5 mg ( $n=35$ ), 5 mg ( $n=36$ ) o 10 mg ( $n=36$ ), o sitagliptina (SITA) en dosis de 100 mg ( $n=39$ ).

El criterio principal de valoración fue el cambio en los niveles de  $HbA_{1c}$  en la semana 12, respecto de los valores basales. Los cambios en la glucosa en ayunas y en el peso corporal, y el índice de respuesta (porcentaje de pacientes con niveles de  $HbA_{1c} < 7\%$  o  $< 6.5\%$ ) al final del tratamiento fueron otros criterios de valoración.

Se aplicaron pruebas de la  $t$  unilateral de una muestra para determinar si la reducción promedio de la  $HbA_{1c}$  en cada grupo fue  $< -0.5\%$  (respuesta metabólica beneficiosa). Mediante análisis de covarianza se estimaron los cambios en la  $HbA_{1c}$  y la glucosa en ayunas, con ajuste según los valores basales y el índice de masa corporal (IMC). Se determinaron los índices de respuesta.

Se aplicaron análisis descriptivos con intervalos de confianza del 90% (IC 90%) para cada grupo, con la finalidad de verificar el posible beneficio clínico de cada tratamiento en particular, y validar la eficacia y la seguridad del esquema aprobado con anterioridad, de 5 mg una vez por día de EVO, en la población de Brasil. Los análisis de eficacia se realizaron en la población con intención de tratamiento (PIT) y en la población por protocolo.

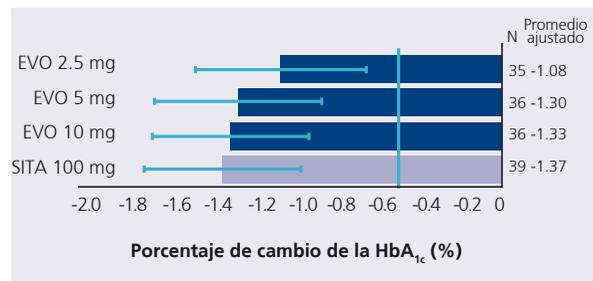
## Resultados y conclusión

Un total de 126 de los 146 pacientes reclutados (86.3%) completaron el estudio. Las características demográficas y clínicas basales fueron muy similares en todos los grupos de tratamiento, al igual que la exposición a la terapia. En la PIT, la reducción promedio de la HbA<sub>1c</sub> en la semana 12 fue de -1.26% (IC 90%: -1.7 a -0.8), -1.12% (IC 90%: -1.4 a -0.8), -1.29% (IC 90%: -1.6 a -1.0) y -1.15% (IC 90%: -1.5 a -0.8) en los grupos de EVO 2.5 mg, EVO 5 mg, EVO 10 mg y SITA 100 mg, respectivamente. El límite superior del IC 90% en todos los grupos fue < -0.5%, el valor especificado de antemano para la significación clínica. La mediana de los cambios en la HbA<sub>1c</sub> fueron de -0.9%, -1.1%, -1.3% y -1.4% en los grupos de EVO 2.5 mg, EVO 5 mg, EVO 10 mg y SITA 100 mg, en ese orden.

Los niveles de glucosa en ayunas aumentaron en promedio en 10.89 mg/dl (IC 90%: -5.3 a 27.1) en los pacientes tratados con EVO 2.5 mg, pero disminuyeron de manera significativa en 18.94 mg/dl (IC 90%: -31.8 a 6.1), 21.17 mg/dl (IC 90%: -34.2 a -8.2) y 39.90 mg/dl (IC 90%: -55.1 a -24.7 mg/dl) en los pacientes asignados a tratamiento con EVO 5 mg, EVO 10 mg y SITA 100 mg, respectivamente. La mediana de los cambios de la glucosa en ayunas fueron de 3.0 mg/dl, -27 mg/dl, -20 mg/dl y -27 mg/dl, respectivamente. El peso corporal se redujo de manera significativa, en alrededor de 1 kg, en pacientes tratados con EVO 5 mg (-1.19 kg; IC 90%: -1.7 a -0.7), EVO 10 mg (-1.03 kg; IC 90%: -1.8 kg a -0.3) y SITA 100 mg (-1.13 kg; IC 90%: -1.8 a -0.4); en cambio, no se observaron cambios significativos en los pacientes tratados con EVO 2.5 mg (-0.08 kg; IC 90%: -0.8 a 0.7). En la población por protocolo se obtuvieron resultados similares.

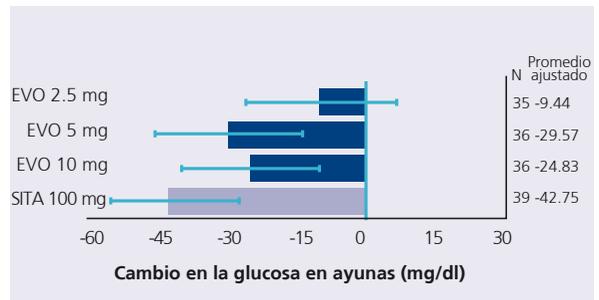
Las reducciones promedio de la HbA<sub>1c</sub> y de la glucemia en ayunas al final de las 12 semanas del estudio, con ajuste según los niveles basales de HbA<sub>1c</sub>, glucosa en ayunas, IMC y centro de estudio, confirmaron el beneficio clínico significativo de todos los tratamientos, con límites superiores del IC 90% < -0.5% (Figuras 1 y 2).

En la PIT, el índice de respuesta, es decir el porcentaje de pacientes que logró niveles de HbA<sub>1c</sub> < 7.0% al final del tratamiento, fue de 22.9% (IC 90%: 11.9 a 37.5) en el grupo de EVO 2.5 mg, 30.6% (IC 90%: 18.2 a 45.5) en el grupo de EVO 5 mg, 27.8% (IC 90%: 15.9 a 42.6) en el grupo de EVO 10 mg y 41.0% (IC 90%: 27.7 a 55.4) en el grupo



**Figura 1.** Cambio en la HbA<sub>1c</sub> en la semana 12 respecto de los valores basales –promedio ajustado e IC 90% (PIT).

EVO, evogliptina; SITA, sitagliptina; HbA<sub>1c</sub>, hemoglobina glucosilada; PIT, población con intención de tratar.



**Figura 2.** Cambio en la glucosa en ayunas en la semana 12 respecto de los valores basales –promedio ajustado e IC 90% (PIT).

EVO, evogliptina; SITA, sitagliptina; PIT, población con intención de tratar.

de SITA 100 mg. Los porcentaje de pacientes con niveles de HbA<sub>1c</sub> < 6.5% al final del estudio fueron de 14.3% (IC 90%: 5.8 a 27.7), 5.6% (IC 90%: 1.0 a 16.5), 19.4% (IC 90%: 9.5 a 33.4) y 18.0% (IC 90%: 8.7 a 31.1) en los pacientes asignados a tratamiento con EVO 2.5 mg, EVO 5 mg, EVO 10 mg y SITA 100 mg, respectivamente. En la población por protocolo se obtuvieron resultados similares.

En la población para el análisis de seguridad (n = 146), 88 pacientes (60.3%) presentaron efectos adversos en el contexto del tratamiento. No surgieron nuevos aspectos de preocupación.

Los resultados del presente estudio validan el esquema aprobado de tratamiento con EVO (5 mg por día) para la población de Brasil.

