

ARTÍCULO COMENTADO

Dose-Ranging Effects of Canagliflozin, a Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, as Add-On to Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes.

Cita bibliográfica

Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, Zhao Y, Arbit D, Usiskin K, Capuano G, Canovatchel W; for the Canagliflozin DIA 2001 Study Group.

Diabetes Care. 2012 Jun; 35(6):1232-1238.

Autor del comentario

Dra Clara Marcuello Foncillas

Servicio de Endocrinología y Nutrición

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

E-mail: claramarcuello@gmail.com

Objetivo del estudio

Evaluar los efectos de canagliflozina, un inhibidor del cotransportador tipo 2 sodio - glucosa (SGLT2) en pacientes con diabetes tipo 2, inadecuadamente controlados con metformina en monoterapia.

Introducción

Más del 40 % de la población diabética de Estados Unidos no presenta cifras de glucemia en objetivo. Fármacos que consiguieran una mejoría en el control

glucémico, asociando pérdida de peso y que a la vez fueran capaces de preservar la masa de células beta serían ideales para intentar lograr un buen control de la diabetes.

El cotransportador tipo 2 sodio - glucosa se localiza en el túbulo renal proximal y es responsable de la reabsorción del 90 % de glucosa en el riñón. La canagliflozina es un inhibidor de este receptor que reduce el dintel de reabsorción de glucosa, incrementando por tanto su excreción urinaria.

Diseño del estudio y métodos

Se trata de un estudio doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo, que incluyó a un total de 451 sujetos seleccionados de 85 centros, en un total de 12 países. Los sujetos elegibles debían cumplir las siguientes condiciones: edad entre 18 y 65 años diagnosticados de diabetes al menos 3 meses antes, con un nivel de HbA1c de ≥ 7 y ≤ 10.5 % en tratamiento con metformina a dosis estable (≥ 1500 mg/día), al menos los 3 meses previos, con un IMC estable entre 25 y 45 kg/m² y niveles de creatinina < 1.5 mg/dl en varones y 1.4 en mujeres. Fueron randomizados a recibir canagliflozina a dosis de 50, 100, 200, 300 mg diarios, 300 mg 2 veces al día, sitagliptina 100 mg o placebo. La función de las células beta fue estimada usando el HOMA-2%B, con el calculador de HOMA versión 2.2 (Oxford UK). El objetivo primario del estudio fue evaluar el cambio en la HbA1c tras 12 semanas de tratamiento con respecto a la cifra basal. Como objetivos secundarios se fijaron la evaluación del cambio en los niveles de glucosa en ayunas, en el peso, en el ratio glucosa/creatinina orina nocturna. Asimismo fueron evaluadas la tolerabilidad y seguridad.

Resultados

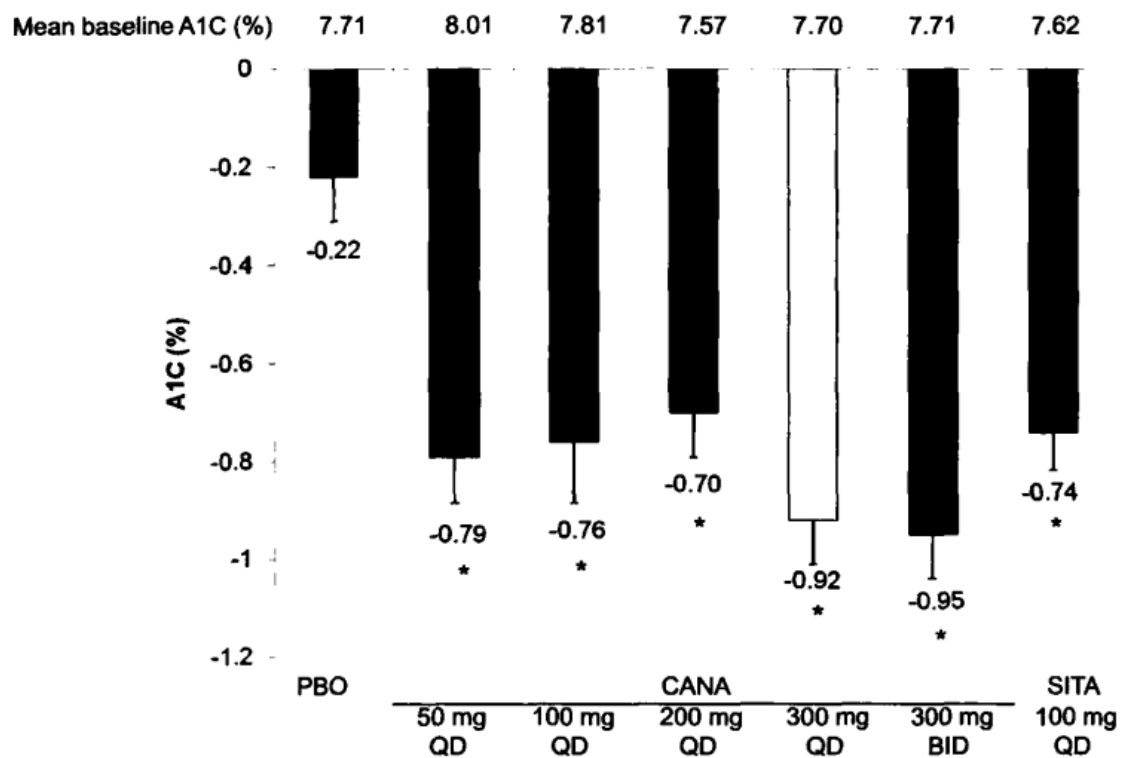
Se recogieron un total de 451 pacientes con una media de edad de 52.9 años, siendo un 52 % de los sujetos varones. El IMC medio era de 31.5 kg/m². La HbA1c basal estaba entre 7.6 y 8 %. La duración media de la diabetes en los diferentes grupos oscilaba entre 5.6 y 6.4 años. Abandonaron el estudio 49 sujetos, con tasas similares entre los diferentes grupos de tratamiento. Se objetivó una reducción significativa en los niveles de HbA1c en todos los grupos tratados con canagliflozina con respecto a placebo, que fue mayor en los grupos con dosis más elevadas, de 300 mg 1 o 2 veces/día (ver gráfico 1). Además canagliflozina se asoció con una pérdida de peso del 2.3 al 3.4 % (entre - 2 y - 2.9 kg) (- 0.8 para placebo y - 0.4 para sitagliptina), que de igual forma fue más evidente en los grupos con mayor dosis. Se observó una reducción significativa en los niveles de glucosa en ayunas para cualquier dosis de canagliflozina (-16.2 a -27 mg/dl), comparado con placebo 3.6 mg/dl y sitagliptina -12.6 mg/dl. Se incrementó el ratio nocturno de glucosa urinaria/creatinina orina, sin grandes diferencias entre las dosis de 100 y 300 mg.

Se observó una mejoría significativa en la función de células beta (evaluada de forma indirecta mediante HOMA 2 - %B) en el grupo de canagliflozina con dosis de 100 o mayores así como con sitagliptina.

Con respecto a los efectos adversos, la mayoría fueron leves o moderados, con una incidencia similar en el grupo de canagliflozina en una dosis diaria y placebo. La incidencia de hipoglucemia sintomática fue muy baja y similar entre los grupos de tratamiento activo y placebo sin aparición de eventos severos.

La incidencia de infecciones genitales sintomáticas y asintomáticas en mujeres con cualquier dosis de canagliflozina se vio aumentada, objetivándose en un 13-25 % de las mujeres con canagliflozina y en el 3 % de mujeres en el grupo placebo. Fueron de carácter leve y respondieron al tratamiento antifúngico habitual oral o tópico.

Gráfico nº 1. Cambios en el nivel medio de HbA1c tras 12 semanas de tratamiento. *p<0.001 vs placebo



PBO placebo; CANA canagliflozina; SITA sitagliptina

Discusión de los autores

Las mayores reducciones de HbA1c y de pérdida de peso se observaron con la dosis de 300 mg. Dado que el ratio de glucosa urinaria/creatinina no fue mucho mayor con la dosis máxima del fármaco, se han propuesto otros mecanismos

que podrían estar implicados en la mejora de las glucemias, como un enlentecimiento de la absorción de glucosa en el intestino por inhibición del transportador sodio glucosa tipo 1 en el intestino delgado proximal, si bien este mecanismo se encuentra todavía en estudio. La pérdida de peso se debe probablemente a un incremento en el ratio glucosa/creatinina en orina, de forma que cada gramo de glucosa excretado se traduciría en una pérdida de 4 Kcal. Estudios iniciales mostraron una excreción urinaria de glucosa de 60-100 g/día que equivaldría a un total de 240-400 kcal/día. Todavía no ha sido evaluado si esta pérdida de peso se mantiene a largo plazo.

En el grupo de canagliflozina se objetivó una mejoría en la función de las células beta estimada con una medida indirecta como es el HOMA. Es preciso evaluar si este evento está relacionado únicamente con la pérdida de peso o si existen otros mecanismos, siendo necesarios estudios que evalúen secreción de insulina.

Existía un incremento en las infecciones micóticas sin un aumento claro en la incidencia de infecciones del tracto urinario, sin embargo estudios fase 3 con dapagliflozina (otro inhibidor SGLT2) sí han objetivado un incremento en este tipo de infecciones. Es preciso aclarar este aspecto.

Son necesarios estudios que evalúen el impacto sobre la función renal de estos fármacos debido a la glucosuria. Por el momento no se ha encontrado evidencia de depleción de volumen clínicamente importante (únicamente una mínima disminución de la tensión arterial sin alteración en los niveles de frecuencia cardiaca). Aunque el aumento de urea en sangre, hemoglobina y

hematocrito encontrado en el grupo de canagliflozina sería concordante con cierta disminución de volumen intravascular.

Se están llevando a cabo estudios en fase 3 usando este fármaco en monoterapia, con otras combinaciones de antidiabéticos, insulina y que evalúen a largo plazo los efectos secundarios que puedan aparecer.

Comentarios propios

A priori parece que el uso de canagliflozina es eficaz y presenta pocos efectos secundarios. Por el momento se han mostrado seguros a nivel renal y cardiovascular. En individuos con glucosuria renal familiar, un trastorno genético que lleva a una alteración en la función del receptor SGLT2, la función renal permanece normal, incluso con glucosurias diarias superiores a 50 g. Esto sugiere que incluso la alteración de este receptor a largo plazo no causaría efectos renales significativos. Aun así son necesarios estudios a largo plazo que evalúen la eficacia y seguridad, tanto en monoterapia como asociados a otros antidiabéticos o a insulina. Todos los estudios publicados hasta ahora se han realizado en diabéticos tipo 2, sería interesante también evaluar si tienen algún papel en el tratamiento de la diabetes tipo 1.

Podría haberse realizado algún test para valorar la existencia de malabsorción de glucosa, como por ejemplo test de eliminación de hidrógeno respiratorio (por una posible teórica inhibición de receptores SGLT1 intestinales).

La inhibición del receptor SGLT2 es un mecanismo diferente a los de los otros antidiabéticos orales utilizados hasta hora, por lo que sería esperable que

proporcionara eficacia en combinación con otros fármacos incluyendo la insulina.

Los inhibidores de SGLT2 se muestran prometedores para su utilización en el tratamiento de la diabetes tipo 2 con un perfil riesgo beneficio positivo en los estudios realizados hasta el momento.

Conclusión

La canagliflozina asociada a metformina mejoró el control glucémico de forma significativa en diabéticos tipo 2 y se asoció con una baja incidencia de hipoglucemias y una pérdida de peso significativa. El perfil de tolerancia fue positivo para el fármaco, excepto por un incremento en la frecuencia en las infecciones genitales en mujeres.