



Nuevas opciones terapéuticas para diabetes 2. Inhibidores del transportador sodio-glucosa (SGLT)

Arturo Zárate*

El concepto actual de diabetes define un ramillete heterogéneo de enfermedades que tienen como común denominador cursar con hiperglucemia, causada en el fondo por un trastorno en la acción de la insulina sobre los tejidos y/o un defecto en la secreción. Por ello es multisistémica e involucra a diversos tejidos del organismo, como son el páncreas, el tejido adiposo, el hígado, el músculo, el tubo digestivo, entre otros. Hasta ahora el principal objetivo ha sido reducir la hiperglucemia y atender de forma colateral la hipertensión arterial y la dislipoproteinemia, pero los resultados evaluados a través de la efectividad para evitar la enfermedad cardiovascular no han sido completamente satisfactorios, no obstante el uso de varios agentes terapéuticos.

Es relevante el interés que se ha prestado a la *glucotoxicidad* que tarde o temprano se acompaña de lipotoxicidad y por ello se exploran nuevos recursos para el control de la hiperglucemia. La glucotoxicidad genera el estrés oxidativo que daña diversos tejidos. Estas consideraciones dirigen la mirada al papel que desempeña el riñón sobre la homeostasis de la glucosa.

FILTRACIÓN GLOMERULAR DE GLUCOSA

Ambos riñones filtran en 24 horas cerca de 150 gramos de glucosa y prácticamente toda se reabsorbe en el tubo proximal, pero existe un umbral porque una concentración de glucosa por arriba de 180 mg/dL causa glucosuria y la magnitud de ésta se relaciona en forma proporcional con el nivel de hiperglucemia. En el riñón también se lleva a cabo la gluconeogénesis que representa cerca del 10% del total en el humano.

* Unidad de Investigación de Endocrinología, Centro Médico Nacional, IMSS y Hospital Ángeles México, Distrito Federal.

Correspondencia:

Arturo Zárate.

Correo electrónico: zarate@all.net.mx

Aceptado: 13-05-2008.

La glucosuria se acompaña de sed y poliuria debido al efecto osmótico de la glucosa, pero también ocurre una pérdida de energía, así una glucosuria de 150 gramos en 24 horas equivale a eliminar por la orina cerca de 500 kilocalorías. Hasta el siglo XVIII se pensaba que la diabetes era una enfermedad de los riñones, pero al demostrarse que además de la glucosuria existía hiperglucemia, la enfermedad adquirió la característica de sistémica.

La mayor reabsorción de glucosa ocurre en el túbulo proximal del nefrón gracias a un mecanismo activo de transporte realizado por dos vehículos específicos denominados SGLT1 y SGLT2 (del inglés "Sodium-Dependent Glucose Transporters"). El último sólo actúa en el riñón y es el principal encargado de la reabsorción de glucosa; en cambio, SGLT1 se encuentra en forma ubicua, pero en el intestino es necesario para la normal absorción de glucosa y galactosa de los alimentos. SGLT1 participa en mínimo grado en la reabsorción renal de glucosa tubo. También existen varios GLUT (del inglés "Glucose Transporters") que introducen y sacan glucosa de las células y participan en su metabolismo.

Se ha demostrado que la ocurrencia familiar de mutaciones en el gene que expresa SGLT2 produce glucosuria sin diabetes y los individuos afectados tienen una vida aceptable, lo que indica que la glucosuria *per se* es inocua. Individuos con mutaciones del gene de SGLT1 presentan una deficiente absorción intestinal de glucosa y galactosa con mínima glucosuria.

INHIBIDORES DE SGLT2 COMO POTENCIALES FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS

Desde mediados del siglo XIX se demostró que una sustancia química extraída de la corteza del manzano original glucosuria en el humano y se le nombró *florizina*; ahora se sabe que es un inhibidor competitivo de ambos transportadores: SGLT1 y SGLT2, tanto en riñón como intestino y con el inconveniente de causar mala absorción de glucosa y galactosa así como glucosuria. Otra limitación para usar este compuesto químico en la diabetes es que genera un metabolito activo: *floretina*, que inhibe GLUT-1 en

varios tejidos afectando desfavorablemente el transporte celular y metabolismo de la glucosa. En la actualidad se están desarrollando inhibidores selectivos de SGLT2 cuya administración en el humano causan glucosuria y moderada pérdida de peso, pero sin hipoglucemia ni trastorno electrolítico. En diabéticos muestran un efecto favorable sobre los niveles de glucosa en sangre y una reducción de la producción hepática de glucosa sin afectar negativamente el peso corporal; sin embargo, se requieren estudios más extensos. Otra propiedad potencialmente benéfica de estos inhibidores selectivos es que producen un aumento moderado en la excreción de sodio, lo que a su vez es

favorable para la hipertensión arterial, es decir, una acción parecida a la que se consigue con los diuréticos del tipo tiazida.

En suma, se podría concluir que los agentes inhibidores de SGLT2 son potencialmente prometedores para combatir la glucotoxicidad y como coadyuvantes de los recursos actuales utilizados como antidiabéticos orales como son metformina, sulfonilureas, tiazolidinedionas y los inhibidores de DPP-IV. No se pretende usarlos como monoterapia. Los estudios preclínicos en progreso pertenecen a GlaxoSmithKline (Sergliflozin), Sanofi-Aventis (AVA 2268), BMS (Ddapagliflozin).