

## Inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus: el control glucémico a través de la glucosuria

Miguel Galindo-Campos,<sup>1</sup> Lizett Carrillo-Ocampo,<sup>1</sup> Fernando Cortázar-Benítez,<sup>1</sup> Alfredo Aisa-Álvarez,<sup>1</sup> Federico Rodríguez-Weber,<sup>2</sup> Enrique Díaz-Greene<sup>3</sup>

### RESUMEN

La diabetes mellitus es uno de los problemas de salud pública con más relevancia en el mundo debido a su prevalencia y a sus complicaciones. Hay muchos medicamentos dirigidos a disminuir las cifras de glucosa en sangre (primer objetivo del tratamiento de la diabetes mellitus), el grupo más novedoso son los inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2. Los riñones normalmente filtran 180 g de glucosa al día, ésta es reabsorbida por una familia de proteínas transmembrana llamadas cotransportadores de sodio-glucosa, localizadas en el túbulo contorneado proximal. En 1970 se descubrió que la propiedad de glucosuria de la florzina se debe a su efecto inhibitorio del transportador de sodio-glucosa tipos 1 y 2. En la actualidad la dapagliflozina y otros medicamentos que se desarrollan para la inhibición selectiva del transportador de sodio-glucosa tipo 2 aparentemente ofrecen opciones terapéuticas a estos pacientes. La evidencia clínica actual revela el uso potencial de la dapagliflozina como tratamiento complementario en pacientes con diabetes mellitus, porque disminuye las concentraciones de hemoglobina glucosilada en pacientes diabéticos, con pocos efectos adversos evidenciados hasta el momento. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa son un medicamento coadyuvante en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

**Palabras clave:** diabetes mellitus, inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2, SGLT2, control glucémico.

### ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is one of the public health problems with more relevance in the world because of its prevalence and its complications. There are many drugs that diminish glucose blood levels (principal aim in the treatment of diabetes mellitus), being the newest group the inhibitor of sodium-glucose transporter type 2 (SGLT2). The kidneys normally filter 180 g of glucose per day, this being reabsorbed by a family of transmembrane proteins called sodium-glucose transporters located in the proximal tubule. In 1970 it was discovered that the property of glucosuria of phlorizin is due to its inhibitory effect on SGLT 1 and 2. Currently dapagliflozin and other novel drugs are developed for selective inhibition of SGLT2 and apparently offer a therapeutic option for these patients. Current clinical evidence reveals the potential use of dapagliflozin as an auxiliary therapy in diabetes mellitus, as it has been shown to decrease levels of glycated hemoglobin with few adverse effects evidenced so far. Inhibitors sodium-glucose transporter is a drug adjuvant in the treatment of type 2 diabetes mellitus.

**Key words:** diabetes mellitus, inhibitor of sodium-glucose transporter type 2, SGLT2, glycemic control.

<sup>1</sup> Médico residente de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Medicina Interna. Profesor adjunto del curso de especialidad en Medicina Interna.

<sup>3</sup> Medicina Interna. Medicina Crítica. Profesor titular del curso de especialidad en Medicina Interna. Hospital Angeles Pedregal. Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, México, DF.

Correspondencia: Dr. Federico Rodríguez Weber, fweber@saludangeles.com

Recibido: 14 de febrero 2013.

Aceptado: abril 2013.

Este artículo debe citarse como: Galindo-Campos M, Carrillo-Ocampo L, Cortázar-Benítez F, Aisa-Álvarez A y col. Inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus: el control glucémico a través de la glucosuria. Med Int Mex 2013;29:399-403.

La diabetes mellitus constituye uno de los problemas de salud pública con más relevancia en el mundo debido a sus complicaciones a largo plazo que repercuten en la mortalidad. Actualmente afecta a 366 millones de personas en todo el mundo, con mayor prevalencia en países en vías de desarrollo. En México, según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012, la proporción de adultos con diagnóstico de diabetes fue de 9.2% de la población encuestada, con una marcada tendencia ascendente con respecto a la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000 (5.8%) y la ENSANUT 2006 (7%);<sup>1</sup> asimismo, ocupa el segundo lugar como causa de muerte con 80,788 defunciones en 2011, según datos del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI).<sup>2</sup>

El diagnóstico, tratamiento, seguimiento, prevención y detección de las complicaciones de la diabetes mellitus le han correspondido al médico internista y al endocrinólogo. En la actualidad se cuenta con nueve grupos de medicamentos para el tratamiento de la diabetes mellitus (Cuadro 1), cada uno con indicaciones precisas de acuerdo con las características de cada paciente; sin embargo, en algunos casos, la terapia con fármacos hipoglucemiantes orales no es suficiente para alcanzar las metas de tratamiento establecidas por la Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés), además de que tiene efectos adversos importantes, como riesgo de hipoglucemia y aumento de peso que perpetúan de manera fisiopatológica la resistencia a la insulina y el riesgo de comorbilidades.<sup>3,4</sup>

De manera fisiológica, la glucosa de la sangre se filtra a través de la membrana glomerular y llega al

sistema colector renal. Para evitar pérdidas de recursos energéticos la glucosa se reabsorbe a la circulación por el túbulo renal proximal. Esta reabsorción de glucosa a la circulación se debe a la acción del transportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2 por sus siglas en inglés) presente en el borde en cepillo de las células tubulares. Actualmente se realizan estudios clínicos fase III de moléculas que inhiben la acción de este transportador, lo que permite la libre excreción de glucosa en orina en el contexto de hiperglucemia en pacientes diabéticos, por lo que se propone como un grupo farmacológico coadyuvante en el control de pacientes diabéticos que reciben tratamiento farmacológico con el que no se han alcanzado las metas.<sup>5-9</sup>

## FISIOLOGÍA RENAL DE LA HOMEOSTASIA DE LA GLUCOSA

El riñón posee un papel importante en la homeostasia de la glucosa de dos formas: al ser un órgano responsable de la gluconeogénesis, además del hígado, y mediante la filtración y reabsorción de glucosa.<sup>10</sup> En un adulto sano, los riñones filtran, aproximadamente, 180 g de glucosa al día, ésta es reabsorbida a la circulación casi en su totalidad y se excreta por la orina menos de 1% de la glucosa filtrada.<sup>10,11</sup> Esta reabsorción es posible gracias a la acción de una familia de proteínas transmembrana llamadas co-transportadores de sodio-glucosa (SGLT [*sodium glucose co-transporter*]). Debido a la alta polaridad de la molécula de glucosa, ésta no es capaz de atravesar la doble capa lipídica en la membrana celular. Los transportadores de sodio-glucosa tienen la propiedad de reabsorber las molé-

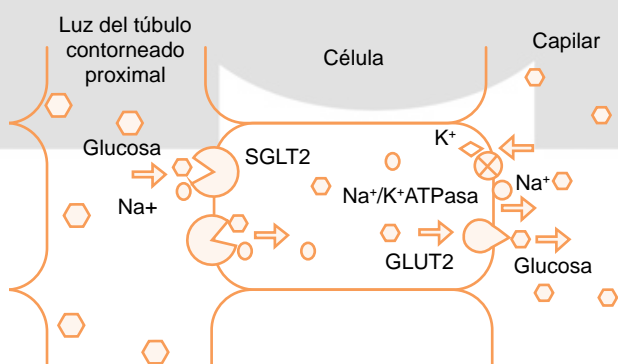
**Cuadro 1.** Opciones terapéuticas actuales recomendadas por la Asociación Americana de Diabetes para el control glucémico. Adaptado de la referencia 3.

Clase	Ejemplo	Mecanismo de acción
1 Biguanidas	Metformina	Activa la AMP-cinasa, aumenta la sensibilidad a la insulina
2 Sulfonilureas	Glibenclamida	Cierra los canales de $K_{ATP}$ de las células $\beta$ , aumenta la secreción de insulina
3 Meglitinidas	Repaglinida	Cierra los canales de $K_{ATP}$ de las células $\beta$ , aumenta la secreción de insulina
4 Tiazolidinedionas	Pioglitazona	Activa el factor nuclear PPAR- $\gamma$ , aumenta la secreción de insulina
5 Inhibidores de $\alpha$ -glucosidasa	Acarbosa	Inhibe la $\alpha$ -glucosidasa intestinal, aumenta la sensibilidad a la insulina
6 Agonistas del receptor GLP-1	Exenatida	Activa los receptores GLP-1 de las células $\beta$ , aumenta la secreción de insulina
7 Inhibidores de DPP-4	Sitagliptina	Inhibe la actividad de DPP-4, aumenta la sobrevida de incretinas
8 Quelantes de ácidos biliares	Colesevelam	Se une a los ácidos biliares y colesterol, su mecanismo de acción en el control glucémico se desconoce
9 Agonistas de dopamina-2	Bromocriptina	Activa los receptores dopaminérgicos, aumenta la sensibilidad a la insulina

culas de glucosa a través de la membrana celular mediante el sodio como sustrato, por medio del transporte activo al acoplarse a este electrólito y transportarlo a favor de su gradiente electroquímico al interior de la célula epitelial. Este gradiente existe gracias a la acción de la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa que utiliza trifosfato de adenosina (ATP) como sustrato energético, con lo que se diferencia del resto de los transportadores de glucosa (transportadores GLUT) localizados en otros tejidos del organismo (músculo esquelético y tejido adiposo) que realizan esta función por medio de difusión facilitada que no requiere energía; un ejemplo claro de esto es el transporte facilitado de la glucosa por la acción de la insulina a las células musculares por medio de GLUT4 (Figura 1).<sup>5,9</sup>

Hasta ahora se han identificado siete tipos de transportadores de sodio-glucosa. El tipo 1 (SGLT1) es el más estudiado y se encuentra en mayor proporción en la porción luminal de las células del intestino delgado y en escasa cantidad en los riñones, el cerebro y el corazón. El tipo 2 (SGLT2) es el mayor responsable de la reabsorción renal de glucosa; la mayor parte se encuentra en las células del epitelio del túbulo contorneado proximal, aunque también se ha identificado en el cerebro, el hígado, la tiroides y el músculo esquelético y cardiaco.<sup>5</sup>

Existen modelos biológicos naturales en los que una mutación en los genes que codifican para estos transportadores de glucosa condiciona disfuncionalidad de los mismos, lo que clínicamente se traduce en



**Figura 1.** La glucosa filtrada a través del glomérulo a la luz del túbulo contorneado proximal es transportada de manera pasiva (difusión facilitada) al interior de la célula del urotelio, gracias al gradiente de sodio ( $\text{Na}^+$ ) generado por el transporte activo de la bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa. Una vez dentro de la célula, la molécula de glucosa es transportada de manera activa por el transportador GLUT2, con lo que la glucosa filtrada se reabsorbe casi en su totalidad.

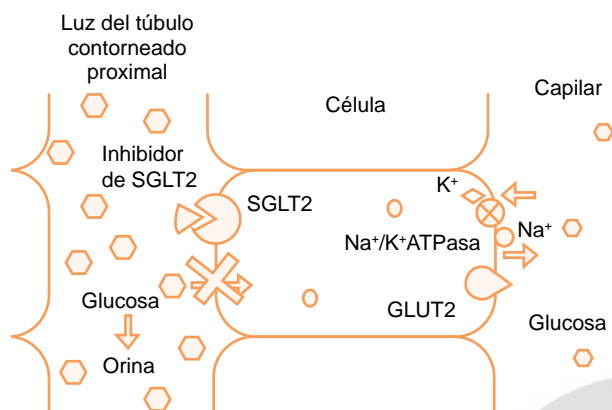
mala absorción intestinal de glucosa-galactosa cuando el transportador afectado es el tipo 1 y en glucosuria renal familiar cuando la mutación ocurre en el gen del transportador de sodio-glucosa tipo 2.<sup>6</sup> La glucosuria de los pacientes con glucosuria renal familiar puede ser de 1 a 170 g/día, sin que esto condicione alteraciones en la funcionalidad renal o vesical, infecciones de las vías urinarias o hipoglucemia.<sup>1,7</sup>

Se ha observado que los transportadores de glucosa tipo 2, como GLUT2, se sobreexpresan en las células renales de pacientes con diabetes mellitus tipo 2.<sup>12</sup>

### FÁRMACOS INHIBIDORES DEL TRANSPORTADOR DE SODIO-GLUCOSA TIPO 2 EN DIABETES MELLITUS 2

La florizina es un compuesto aislado por primera vez en 1835 a partir de la raíz del manzano, inicialmente se propuso como tratamiento contra diversas enfermedades infecciosas. Años después se observó que los pacientes a los que se les administraba florizina tenían glucosuria. Entre los años 1970 y 1990 se descubrió que la glucosuria causada por la florizina se debía a la inhibición del transportador de sodio-glucosa tipo 2, entonces se inició el estudio de esta molécula como posible tratamiento contra la diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, la florizina no sólo inhibe al transportador de sodio-glucosa tipo 2, también tiene efecto en el tipo 1; su efecto adverso importante es la diarrea osmótica. Debido a esto se buscaron moléculas análogas a la florizina con selectividad de acción en los receptores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 y algunas comenzaron a estudiarse en poblaciones de sujetos sanos para averiguar su efecto en las cifras de glucosa y en la glucosuria.<sup>13,14</sup> El uso terapéutico de algunas de estas moléculas tuvo que suspenderse en ensayos clínicos fase I; no obstante, existen cinco moléculas en fase II y una más, la dapagliflozina, en fase III (Figura 2).<sup>15,16</sup>

En humanos, los inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 inhiben sólo 30 a 50% de la reabsorción renal de glucosa. Esto posiblemente tenga un origen multifactorial, entre las causas que propuso DeFronzo están: la inhibición competitiva de las moléculas de los inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2, la acción no conocida hasta ahora de otros transportadores de membrana de glucosa y la autorregulación de la expresión del transportador de sodio-glucosa tipo 2 en la membrana



**Figura 2.** Los fármacos inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2, como la dapagliflozina y la canagliflozina, disminuyen en 30 a 50% la reabsorción de glucosa a partir de la luz del túbulo contorneado proximal, de esta manera se induce glucosuria y disminuye la concentración sérica de glucosa.

de las células tubulares después de su inhibición con los fármacos administrados.<sup>16</sup>

## EVIDENCIA CLÍNICA

La dapagliflozina contiene un C-glucósido que aumenta su estabilidad, lo que le da una vida media de 8.1 a 12.2 h, aproximadamente. En un estudio realizado en una población japonesa sana y otra con diagnóstico de diabetes mellitus se observó la farmacocinética y farmacodinamia de la dapagliflozina. Se reportó que es metabolizada por la uridin difosfato glucoronil transferasa (UGT) 1A9 a un metabolito glucurónico: dapagliflozin 3-O-glucurónico que no tiene eliminación renal.<sup>17</sup>

En 2010 se publicó el análisis de un estudio doble ciego, con distribución al azar, efectuado con grupos paralelos y con población multiétnica en Estados Unidos, Canadá, Argentina, Brasil y México. Se admitieron 546 pacientes de 18 a 77 años de edad, con hemoglobina glucosilada (HbA1c) entre 7 y 10%, que recibían tratamiento con al menos 1,500 mg al día de metformina en quienes no se había logrado un adecuado control y se asignaron a diferentes grupos de intervención: uno recibió tratamiento con 2.5 mg de dapagliflozina cada 24 horas en ayunas, otro recibió 5 mg, otro 10 mg y uno más recibió placebo. Todos los pacientes continuaron el tratamiento basal con metformina. Se analizaron los datos a las 24 semanas y se demostró una disminución significativa en la HbA1c en

los grupos que recibieron dapagliflozina 5 mg (0.84%) y 10 mg (0.78%) con respecto al grupo placebo (0.3%). Entre 33 y 40.6% de los pacientes tratados con el transportador de sodio-glucosa tipo 2 lograron una HbA1c menor a 7; en el grupo placebo la cifra fue de 25.9%.<sup>7</sup>

## EFFECTOS ADVERSOS

En el estudio Single Ascending Dose, en el que se administró dapagliflozina a dosis de 2.5, 10, 20 o 50 mg en cada grupo, no se observaron efectos adversos severos ni muertes; sin embargo, el principal dato clínico fue la glucosa en la orina, que se reportó en 24 de los 27 pacientes con efectos adversos, el resto fue estomatitis, herpes zoster y eritema faríngeo que no se relacionaron con la ingestión de dapagliflozina. Otros efectos adversos son: proteinuria, poliuria, polidipsia y nicturia en menor cantidad de pacientes.<sup>13</sup> Las infecciones de vías urinarias por dapagliflozina, al igual que la hipoglucemia, son similares a las reportadas con metformina y con placebo, que coincide con la frecuencia observada en pacientes con diabetes tipo 2.<sup>7,12,17</sup>

## CONCLUSIÓN

La glucosuria, que inicialmente se observó como un componente etiopatogénico de algunas complicaciones renales y urinarias en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se ha propuesto como un medio para disminuir las concentraciones de glucosa en pacientes con tratamiento farmacológico y persistencia de descontrol glucémico. Los fármacos inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 se han propuesto como coadyuvantes en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Los estudios clínicos multicéntricos, con distribución al azar, doble ciego, han demostrado que la dapagliflozina es un medicamento seguro que, en conjunto con el tratamiento farmacológico previo, insulina o metformina, disminuye las cifras de HbA1c en pacientes con descontrol metabólico, sin causar efectos adversos mayores a los de los hipoglucemiantes administrados y aprobados por las diferentes agencias de control de medicamentos en el mundo. Aparentemente se agrega un grupo de medicamentos a los prescritos para el control de los pacientes diabéticos; sin embargo, se necesitan resultados completos provenientes de ensayos clínicos con mayor tiempo en el seguimiento

de los pacientes para establecer el verdadero lugar que ocupa este recurso farmacológico.

## REFERENCIAS

- Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S y col. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012.
- Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) [Base de datos en Internet]. México: 2012 [Acceso 28 de enero 2012]. [1 pagina]. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/sistemas/sisept/Default.aspx?t=mdemo107&s=est&c=23587>.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2012. *Diabetes Care* 2012;35:S11-S63.
- Zhang L, Feng Y, List J, Kasichayanula S, Pfister M. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:510-516.
- Pérez-López G, González-Albarrán O, Cano-Megías M. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2): de la glucosuria renal familiar al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Nefrología* 2010;30:618-625.
- Wilding JPH, Norwood P, Tjoen C, Bastien A, et al. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers. *Diabetes Care* 2009;32:1656-1662.
- Bailey C, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;375:2223-2233.
- Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, a sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, on hemoglobin A1c, body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care* 2012;35:1473-1478.
- Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Durán-García S, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate Glycemic control with metformin. A randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011;34:2015-2022.
- Neumiller J, White J, Campbell K. Sodium-glucose co-transport inhibitors. Progress and therapeutic potential in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2010;70:377-385.
- Nair S, Wilding P. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:34-42.
- Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open* 2012;2:e001007. doi:10.1136/bmjopen-2012-001007.
- Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, Li L, et al. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:513-519.
- Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, Li L, et al. Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:520-526.
- Vallon V, Sharma K. Sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:425-431.
- List J, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:650-657.
- Kasichayanula S, Chang M, Hasegawa M, Liu X, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a novel selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2, in Japanese subjects without and with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:357-365.