

## Nuevos retos en la práctica clínica

# Inhibidores de la reabsorción renal de glucosa: una nueva opción terapéutica para el tratamiento de la diabetes mellitus

## *Renal sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: a new treatment option for treatment of diabetes mellitus*

F.J. Escalada San Martín, F.J. Salvador Rodríguez

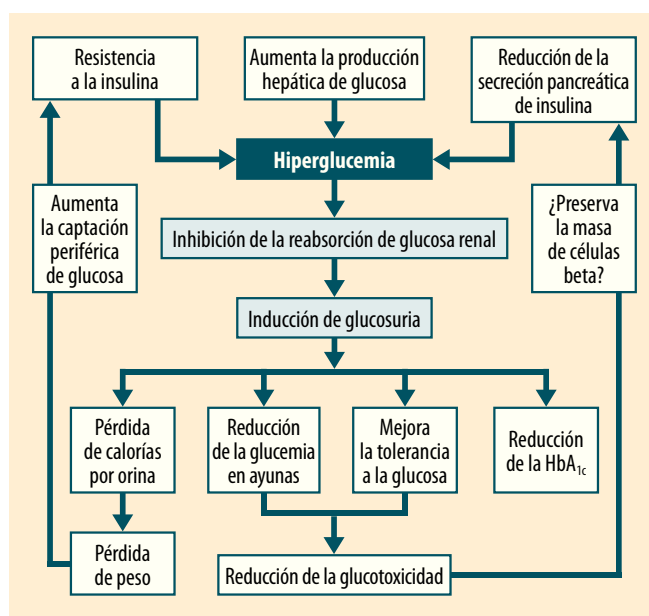
Departamento de Endocrinología y Nutrición. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

### Introducción

Muchos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) no cumplen los objetivos de control glucémico<sup>1</sup>. Las principales barreras para ello son los efectos secundarios asociados con los fármacos actualmente disponibles, especialmente la hipoglucemia y el aumento de peso. Por ello, son necesarios nuevos tratamientos, con formas de actuación diferentes, que sean eficaces y carezcan de estas limitaciones.

El riñón desempeña un papel clave en el manejo de la glucemia. En personas sanas, los riñones filtran una gran cantidad de glucosa a través del glomérulo (aproximadamente 180 g/día) y reabsorben activamente casi toda la glucosa filtrada, debido fundamentalmente a una proteína cotransportadora de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). En los pacientes con DM2, la expresión de SGLT2 está aumentada en las células epiteliales del túbulo contorneado proximal<sup>2</sup>, lo que ocasiona una mayor reabsorción renal de glucosa, con efectos adversos, dado que contribuye a mantener la hiperglucemia. La supresión de la actividad de SGLT2 inhibe la reabsorción renal de glucosa, lo que aumenta su excreción renal y ayuda en la reducción de la hiperglucemia. A diferencia de otros agentes orales, los inhibidores de SGLT2 no estimulan la secreción de insulina y, por tanto, cabe esperar que tengan un bajo riesgo de hipoglucemia. Además, existe la posibilidad de que favorezcan la pérdida de peso debido a la glucosuria concomitante. Asimismo, la pérdida de peso puede contribuir a la disminución de la producción hepática de glucosa y a la reducción de la glucotoxicidad, lo que propicia una mejora del nivel glucémico (figura 1)<sup>3</sup>.

Aunque la inducción de glucosuria es preocupante por sus posibles efectos a largo plazo, este aspecto ha sido evaluado en un modelo genético de inhibición de SGLT2 derivado de una mutación sin sentido en pacientes con glucosuria renal<sup>4</sup>. Estos pacientes no padecen anomalías en la función renal ni alteraciones his-



**Figura 1.** Efectos clínicos de la inhibición de SGLT2\*. La inhibición de la reabsorción tubular renal de glucosa da lugar a glucosuria y a un descenso en los niveles plasmáticos de glucosa. La pérdida de calorías inducida por la glucosuria ocasiona una pérdida de peso y una reducción de la resistencia a la insulina, mientras que el descenso de la glucemia reduce la glucotoxicidad sobre la célula betapancreática y, por tanto, potencialmente preserva la función de la célula beta.

\*Modificada de Idris y Donnelly<sup>5</sup>

tológicas, lo que sugiere que los inhibidores de SGLT2 pueden tener un buen perfil de seguridad.

### Desarrollo de los inhibidores de SGLT2

Los SGLT son una gran familia de proteínas de membrana implicadas en el transporte de glucosa, aminoácidos, vitaminas y algunos iones a través del borde en cepillo del epitelio intestinal y del túbulo renal proximal<sup>5</sup>. El transportador SGLT1, de baja capacidad y alta afinidad, se expresa fundamentalmente en el tracto gastrointestinal, donde ejerce un importante papel en la absorción de glucosa<sup>6</sup>, pero sólo es responsable de la reabsorción renal del 10% de la glucosa filtrada. El SGLT2, de alta ca-

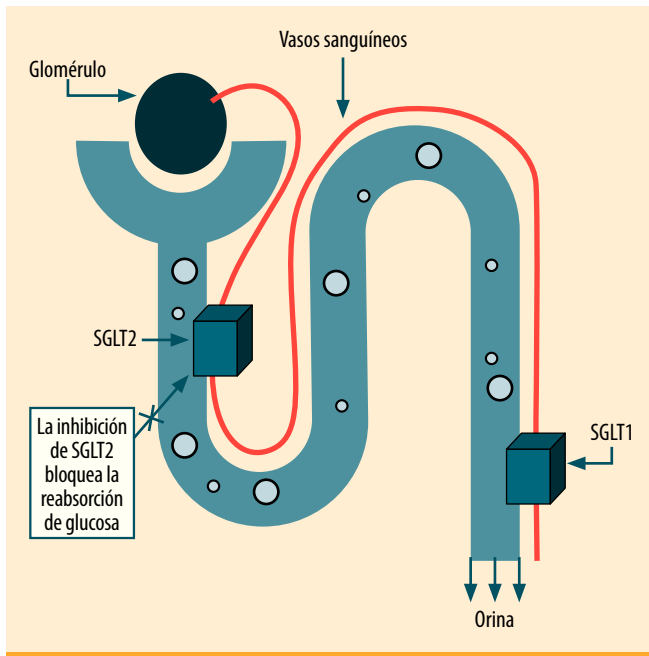
Fecha de recepción: 15 de junio 2010  
Fecha de aceptación: 24 de junio 2010

#### Correspondencia:

F.J. Escalada San Martín. Departamento de Endocrinología y Nutrición.  
Clínica Universidad de Navarra. Avenida Pío XII, 36. 31008 Pamplona.  
Correo electrónico: fescalada@unav.es

#### Lista de acrónimos citados en el texto:

DM2: diabetes mellitus tipo 2; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; SGLT2: cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (sodium-glucose cotransporter 2).



**Figura 2.** Mecanismo de acción de los inhibidores de SGLT2\*. El cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) se expresa en el primer segmento del túbulo contorneado proximal y es responsable de la mayor parte de la reabsorción renal de glucosa.  
\*Modificada de Idris y Donnelly<sup>5</sup>

pacidad y baja afinidad, se expresa principalmente en el riñón<sup>5</sup>, donde es responsable del 90% de la reabsorción de la glucosa filtrada en la porción inicial S1 del túbulo contorneado proximal renal (figura 2). Existen otros miembros de la familia SGLT, co-

mo SGLT 3, 4, 5 y 6, pero sin efectos conocidos sobre la reabsorción renal de glucosa<sup>6</sup>. Por tanto, el objetivo era diseñar fármacos inhibidores de SGLT2, más determinante en la reabsorción renal de glucosa.

### Inhibición de SGLT: datos preclínicos

Florizin es un inhibidor clásico del transporte de glucosa dependiente de sodio, aunque tiene importantes limitaciones. En primer lugar, es un potente inhibidor tanto de SGLT1 como de SGLT2, por lo que no permite distinguir la actividad SGLT1 de la de SGLT2<sup>7</sup>. En segundo lugar, la administración oral de florizin causa una mala absorción intestinal de glucosa y produce diarrea.

### Inhibición selectiva de SGLT2

Los inhibidores selectivos de SGLT2 actúan exclusivamente sobre el riñón. Este efecto se traduce en una mayor excreción renal de glucosa, creando un balance energético negativo y sin efectos secundarios gastrointestinales. Actualmente, dapagliflozin es el inhibidor selectivo que se encuentra en una fase más avanzada de investigación<sup>8</sup>. También se han estudiado otros<sup>9</sup> (tabla 1), pero en muchos de ellos se ha suspendido la investigación<sup>10</sup>, y de otros no se dispone de datos clínicos<sup>11</sup>. Por ello, los datos que se comentan a continuación se referirán exclusivamente a estudios realizados con dapagliflozin.

### Dapagliflozin. Eficacia metabólica y efectos sobre el peso

Dapagliflozin tiene una selectividad 1.200 veces mayor sobre SGLT2 que sobre SGLT1, en comparación con florizin, que tiene una selectividad sólo 10 veces mayor<sup>8</sup>. En los seres humanos, dapagliflozin ha demostrado su eficacia, solo o en combinación con metformina, para reducir la hiperglucemia en pacientes con DM2<sup>3,12</sup>.

**Tabla 1.** Inhibidores selectivos de SGLT2 que han sido investigados clínicamente\*

Compuesto	Compañía	Fase**	Resultado
Dapagliflozin	Bristol-Myers Squibb	III	Compuesto en fase de investigación más avanzada (ver texto)
Canagliflozin	Mitsubishi Tanabe Pharma and Johnson & Johnson	III	Sin datos clínicos disponibles
Sergliflozin	Kissei/GlaxoSmithKline	II	Bien tolerado ↑ Excreción de glucosa al dar 3 veces/día Investigación suspendida
Remogliflozin	Kissei/GlaxoSmithKline	II	Bien tolerado ↓ glucemia ↓ presión arterial ↑ excreción de glucosa Sin interacciones con metformina Investigación suspendida
AVE 2268	Sanofi-Aventis	II	Bien tolerada Excreción de glucosa en dosis de 600 y 1.200 mg Investigación suspendida
TS-033	Taisho	II	Suspendido por un compuesto de reserva
BI 10773	Boehringer-Ingelheim	III	Sin datos clínicos disponibles
LX4211	Lexicon	II	Bien tolerado ↑ excreción de glucosa dosis-dependiente
ASP-1941	Astellas Pharma Inc. y Kotobuki	III	Sin datos clínicos disponibles

\*Modificado de US National Institutes of Health<sup>11</sup>. \*\*Fase de investigación más avanzada alcanzada por el fármaco.

En un estudio en el que se evaluaron 5 dosis diferentes (de 2,5 a 20 mg/día) durante 12 semanas, dapagliflozin indujo una glucosuria moderada (52-85 g/día) y demostró mejoras significativas de la glucemia frente a placebo, con descensos de la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) del 0,55 al 0,90% y de la glucemia en ayunas de 16 a 31 mg/dL. Además, se produjo una reducción del peso de 1,3 a 2 kg<sup>3</sup>.

Dapagliflozin también ha mostrado su eficacia en pacientes en tratamiento con insulina y otros agentes orales. Wilding et al. evaluaron los efectos de 10 o 20 mg de dapagliflozin añadidos a agentes orales, como metformina y/o pioglitazona o rosiglitazona, concomitantemente con una reducción del 50% de la dosis de insulina que utilizaban los pacientes. Este estudio, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, tuvo 12 semanas de duración<sup>13</sup>. Se produjeron descensos de la HbA<sub>1c</sub> del 0,70 y el 0,78% tras 12 semanas de tratamiento con dapagliflozin 10 y 20 mg, respectivamente, en comparación con placebo. Los cambios en los niveles plasmáticos de la glucemia en ayunas fueron de +17,8, +2,4 y -9,6 mg/dL con placebo, 10 y 20 mg de dapagliflozin, respectivamente. La evolución del peso fue de -1,9, -4,5 y -4,3 kg en los grupos de placebo, 10 y 20 mg de dapagliflozin, respectivamente. Aunque la reducción de la dosis de insulina en un 50% dio lugar a una pérdida de peso de 1,9 kg en el grupo de placebo, el tratamiento con dapagliflozin ocasionó una mayor reducción ponderal al cabo de las 12 semanas de tratamiento (-4,5 y -4,3 kg en los grupos de 10 y 20 mg, respectivamente).

Finalmente, un reciente estudio ha demostrado que dapagliflozin es útil tanto en fases precoces como avanzadas de la diabetes<sup>14</sup>. Un total de 151 pacientes con DM2 en fase precoz, la mayoría diagnosticados hace menos de un año, y 58 pacientes con DM2 en fase tardía, diagnosticados en su mayor parte hace más de 10 años, fueron tratados de forma aleatorizada con 10 o 20 mg/día de dapagliflozin o placebo durante 12 semanas. En los pacientes con DM2 en fase precoz, el cambio de la HbA<sub>1c</sub> fue de -0,2%, -0,7% y -0,5% con placebo, 10 y 20 mg de dapagliflozin, respectivamente. En los de fase tardía la disminución de la HbA<sub>1c</sub> fue de 0%, -0,6% y -0,8% con placebo, 10 y 20 mg de dapagliflozin, respectivamente<sup>14</sup>. Todos los pacientes tratados con dapagliflozin redujeron su peso, y la disminución fue estadísticamente mayor en los pacientes con DM2 en fase tardía, con una pérdida de 0,6, 2,3 y 2,5 kg más que los pacientes con DM2 en fase precoz tratados con placebo, 10 y 20 mg de dapagliflozin, respectivamente<sup>14</sup>.

### Dapagliflozin. Seguridad

A pesar de la falta de datos a largo plazo, los estudios coinciden en la buena tolerancia y el buen perfil de seguridad de dapagliflozin. La inhibición de SGLT2 se acompaña de una incidencia de hipoglucemia similar a la de placebo o metformina<sup>12</sup>, excepto cuando se añade a insulina más antidiabéticos orales<sup>13</sup>. Tampoco se han identificado alteraciones de la función renal ni electrolíticas<sup>3,12</sup>, salvo elevaciones del magnesio y descensos del ácido úrico de significado incierto<sup>3</sup>. El efecto diurético de dapagliflozin se ha asociado con descensos de la presión arterial de 2,6-6,4 mmHg, con hipotensión en el 2% de los pacientes, pero similar a los grupos de placebo y metformina<sup>3</sup>. Finalmente, las infecciones del tracto urinario

parecen ser similares al grupo placebo, no así las infecciones genitales secundarias a la glucosuria, que parecen estar aumentadas en los pacientes tratados con dapagliflozin, del 5-12%, frente al 6% en el grupo placebo y del 9% en el grupo de metformina<sup>3</sup>.

### Conclusiones

Los SGLT2 desempeñan un papel importante en la reabsorción de glucosa en el túbulo contorneado proximal renal. La inhibición selectiva de SGLT2 reduce la glucemia sin inducir secreción de insulina, hipoglucemia ni aumento de peso, y por su mecanismo de acción podría ser útil tanto en los diabéticos tipo 2 como en los diabéticos tipo 1. Actualmente, el inhibidor de SGLT2 en fase más avanzada de investigación es dapagliflozin, con datos prometedores tanto en estudios realizados en animales como en seres humanos. Sin embargo, es preciso conocer qué efectos tiene la glucosuria inducida a largo plazo. Además, estos compuestos son liposolubles y atraviesan la barrera hematoencefálica, por lo que es posible que tengan efectos en el sistema nervioso central. ■

### Declaración de potenciales conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con el tema de este artículo.

### Bibliografía

1. Eliasson B, Cederholm J, Nilsson P, Gudbjörnsdóttir S; Steering Committee of the Swedish National Diabetes Register. The gap between guidelines and reality: type 2 diabetes in a National Diabetes Register 1996-2003. *Diabet Med*. 2005;22:1420-6.
2. Rahmouné H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes*. 2005;54:3427-34.
3. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:650-7.
4. Van Den Heuvel LP, Assink K, Willemsen M, Monnens L. Autosomal recessive renal glucosuria attributable to a mutation in the sodium glucose cotransporter (SGLT2). *Hum Genet*. 2002;111:544-7.
5. Idris I, Donnelly R. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: an emerging new class of oral antidiabetic drug. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11:79-88.
6. Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med*. 2007;261:32-43.
7. Pajor AM, Randolph KM, Kerner SA, Smith CD. Inhibitor binding in the human renal low- and high-affinity Na<sup>+</sup>/glucose cotransporters. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;324:985-91.
8. Meng W, Elsworth BA, Nirschl AA, McCann PJ, Patel M, Girotra RN, et al. Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem*. 2008;51:1145-9.
9. Aicher TD, Boyd SA, McVean M, Celeste A. Novel therapeutics and targets for the treatment of diabetes. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2010;3:209-29.
10. Colca JR. Discontinued drugs in 2008: endocrine and metabolic. *Exp Opin Invest Drugs*. 2009;18:1243-55.
11. US National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov [online] [citado el 7 junio 2010]. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov>
12. Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, Li L, Kornhauser D, Pfister M. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85:513-9.
13. Wilding JP, Norwood P, T'joen C, Bastien A, List JF, Fiedorek FT. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care*. 2009;32:1656-62.
14. 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;12:510-6.