

ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA HIPERGLUCEMIA EN LA DIABETES TIPO 2

Aportaciones de los SGLT-2 y nuevos fármacos en investigación

J.J. Mediavilla Bravo

Médecina de Familia, Centro de Salud Burgos Rural Sur, Burgos, España

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus;
Cotransportadores
renales de glucosa;
SGLT2;
Fármacos inhibidores
de SGLT2;
Nuevos fármacos

Resumen

DeFranzo habló del “octeto ominoso”, en el que se refería a la existencia de distintas vías y órganos relacionados con la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Uno de estos órganos clave es el riñón. Este órgano juega un importante papel como regulador del metabolismo glucídico a través de la gluconeogénesis y mediante la filtración glomerular y reabsorción de glucosa en los túbulos contorneados proximales.

Aproximadamente, unos 180 g de glucosa son filtrados al túbulos renal desde el torrente sanguíneo a través del glomérulo. La glucosa filtrada es posteriormente reabsorbida desde los túbulos a los capilares peritubulares por la acción de los cotransportadores de sodio-glucosa (SGLT). Hay 2 cotransportadores fundamentales en el riñón, el SGLT1 y el SGLT2, que son los encargados de reabsorber la glucosa (en un 10 y un 90%, respectivamente) y devolverla a la sangre.

En las personas con DM2, la expresión de SGLT2 está aumentada, lo que conlleva una mayor reabsorción renal de glucosa con efectos adversos dado que este hecho contribuye a mantener la hiperglucemia.

La inhibición farmacológica selectiva de SGLT2 aumenta la excreción renal de glucosa y secundariamente disminuye sus valores plasmáticos. Los fármacos inhibidores de SGLT2 actúan exclusivamente sobre el riñón, disminuyen la hemoglobina glucosilada (HbA1c) alrededor de un 0,66%, producen disminución de la presión arterial y pérdida de peso de aproximadamente unos 1,8 kg. Respecto a los efectos secundarios, presentan un bajo riesgo de hipoglucemia, pero con su uso hay un aumento de infecciones genitourinarias.

Dapagliflozina (10 mg/día), el primer inhibidor de SGLT2 comercializado en nuestro país, ha demostrado en diversos ensayos clínicos una disminución estadísticamente significativa de la HbA1c de entre el 0,82-0,97%, tanto cuando se utilizó en monoterapia como en terapia combinada con metformina, glimepirida, pioglitazona o insulina. Con su uso se produjo una pérdida de peso corporal de entre 2 y 3 kg y una disminución de la presión arterial tanto sistólica como diastólica, todo ello con un bajo riesgo de hipoglucemias.

© 2014 SEMERGEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Diabetes mellitus;
Renal glucose
cotransporters;
SGLT2;
SGLT2 inhibitors;
New drugs

Contributions of SGLT-2 and new drugs under investigation**Abstract**

DeFronzo spoke of the “ominous octet”, in which he referred to the existence of distinct pathways and organs related to the physiopathology of type 2 diabetes mellitus (DM2). One of these key organs is the kidney, which plays an important role in regulating glucose metabolism through gluconeogenesis and through glomerular filtration and glucose reabsorption in the proximal convoluted tubules. Approximately 180 g of glucose are filtered to the renal tubule from the blood stream through the glomerulus. The filtrate is subsequently reabsorbed from the tubules to the peritubular capillaries through the action of sodium glucose cotransporters (SGLT). There are 2 main cotransporters in the kidney, SGLT1 and SGLT2, which reabsorb the glucose (10% and 90%, respectively) and return it to the blood. In persons with DM2, SGLT2 is increased, leading to greater renal absorption of glucose, which has adverse effects as it contributes to the maintenance of hyperglycemia.

Selective pharmacological SGLT2 inhibition increases renal glucose excretion and secondarily reduces its plasma values. SGLT2 inhibitors act exclusively on the kidney, reduce glycosylated hemoglobin (HbA1c) by about 0.66%, decrease blood pressure, and induce a weight loss of approximately 1.8 kg. These drugs have a low risk of hypoglycemia but carry an increased risk of genitourinary infections.

Several clinical trials have shown that dapagliflozin (10 mg/day), the first SGLT2 inhibitor commercialized in Spain, produces a statistically significant reduction in HbA1c of 0.82-0.97%, both in monotherapy and in combination with metformin, glimepiride, pioglitazone, or insulin. Its use produces a weight loss of between 2 and 3 kg and reduces both systolic and diastolic blood pressure, while the risk of hypoglycemas is low.

© 2014 SEMERGEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En el año 2009, DeFronzo habló del “octeto ominoso”¹, en el que se refería a la existencia de distintas vías y órganos relacionados con la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), haciendo referencia no solo a los mecanismos más clásicos, como el aumento de producción hepática de glucosa por parte del hígado, la disminución de la captación de glucosa por músculo y tejido adiposo, el aumento de la lipólisis y la alteración de la secreción de insulina por parte de la célula beta pancreática, sino que añadió otros órganos y mecanismos que parecen tener también un papel relevante en la alteración hidrocarbonada como son el riñón por aumento de la reabsorción de glucosa, el intestino delgado por la disminución del efecto incretina, las células alfa por el aumento de la producción de glucagón y la disfunción de los neurotransmisores cerebrales (fig. 1).

Papel del riñón en el metabolismo de la glucosa

Durante muchos años se ha considerado el riñón como un órgano simplemente de eliminación y un órgano regulador de la sal y del equilibrio iónico. Actualmente se ha reconocido que juega un papel importante como regulador del metabolismo glucídico de 2 formas, a través de la gluconeogénesis y mediante la filtración glomerular y reabsorción de glucosa en los túbulos contorneados proximales.

La gluconeogénesis es una vía metabólica que permite la biosíntesis de glucosa a partir de precursores no glucídicos, lo

que posibilita obtener glucosa en estados metabólicos como el ayuno. Aunque el hígado tiene la función fundamental de mantener la homeostasis de la glucosa en la sangre en períodos de ayuno y, por lo tanto, es el órgano principal de la gluconeogénesis, el riñón también desempeña un papel importante. Durante los períodos de hipoglucemia grave que se produzcan en condiciones de insuficiencia hepática, el riñón puede proporcionar glucosa a la sangre a través de la gluconeogénesis renal². Aunque es difícil de determinar se ha calculado que la contribución renal a la liberación total de la glucosa en el organismo en ayunas es, aproximadamente, del 20%³. Suponiendo que la gluconeogénesis represente un 50% de toda la liberación de glucosa a la circulación en personas en ayunas⁴, este hecho sugiere que la gluconeogénesis renal es responsable de hasta el 40% de toda la gluconeogénesis.

Respecto a la filtración y reabsorción de glucosa que tiene lugar en el riñón, debemos considerar que en un adulto sano se produce cada día una filtración a través del glomérulo renal de aproximadamente 180 g de glucosa. En circunstancias normales se absorbe prácticamente toda esta cantidad y menos de un 1% se excreta por la orina⁵.

Una vez filtrada la glucosa al túbulos renal es reabsorbida desde los túbulos a los capilares peritubulares por la acción de los cotransportadores de sodio-glucosa (SGLT), que incluyen una gran variedad de proteínas de membrana que actúan en el transporte de glucosa, aminoácidos, vitaminas e iones, y que son los responsables del transporte activo de glucosa a través de la membrana apical de muchos tejidos⁵ (tabla 1). Los SGLT median el transporte de la glucosa frente a un gradiente de concentración por medio del cotransporte con el sodio⁶.

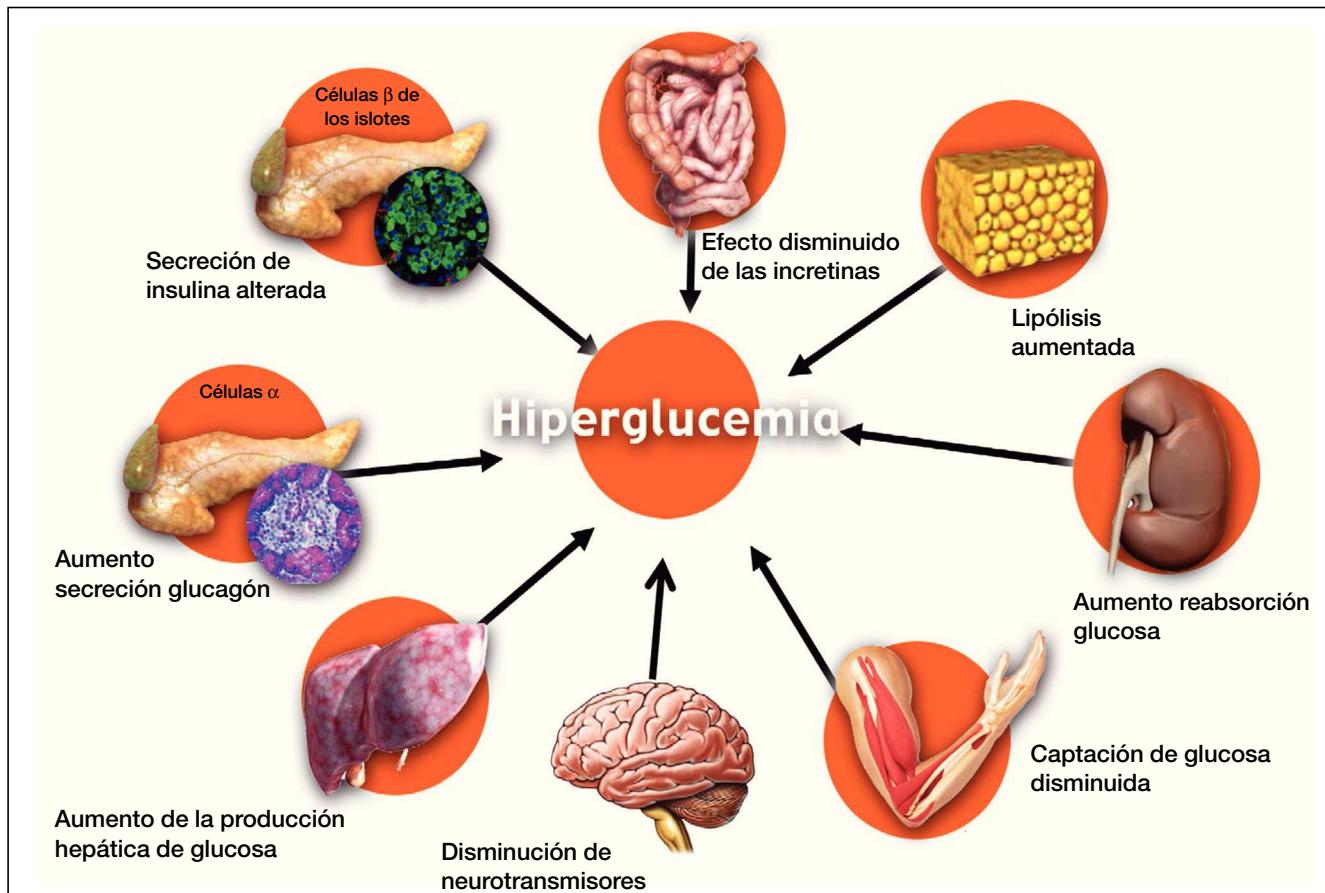


Figura 1 Mecanismos implicados en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. Tomada de referencia 1.

En el túbulo contorneado proximal hay 2 cotransportadores de glucosa ligados a la vía del sodio (el SGLT2 y el SGLT1), que se encargarán de reabsorber la glucosa y devolverla a la sangre. El transportador SGLT1 de baja capacidad y alta afinidad se expresa principalmente en el tracto gastrointestinal, aunque también lo podemos encontrar en el segmento 3 (distal) del túbulo contorneado proximal renal (es el responsable de la reabsorción de aproximadamente un 10% de la glucosa filtrada al túbulo renal), mientras que el SGLT2 de alta capacidad y baja afinidad se expresa principalmente en el riñón, en los segmentos 2 y 3 del mencio-

nado túbulo y es el responsable del 90% de la reabsorción de glucosa^{7,8} (tabla 2; fig. 2). Estos cotransportadores interiorizan a la célula de la pared del túbulo una molécula de sodio y una molécula de glucosa. Una vez dentro de la célula del túbulo, la glucosa pasará a la sangre por la acción de otro transportador, el GLUT2, mientras que el sodio utilizará la bomba sodio-potasio con la misma finalidad.

Los SGLT que actúan a nivel renal tienen un techo de función. Cuando la glucemia sanguínea es > 180 mg/dl, aproximadamente (“umbral renal de la glucosa”), son incapaces de reabsorber toda la glucosa filtrada y se produce la elimi-

Tabla 1 Distribución de los principales transportadores SGLT en diversos modelos animales

Transportador	Distribución
SGLT1	Riñón, intestino, cerebro, corazón, tráquea, testículos y próstata
SGLT2	Riñón, cerebro, hígado, tiroides, músculo y corazón
SGLT3	Intestino delgado, útero, pulmones, tiroides y testículos
SGLT4	Intestino, riñón, hígado, cerebro, pulmón, tráquea, útero, páncreas y estómago
SGLT5	Corteza renal
SGLT6	Cerebro, médula espinal, riñón e intestino

Modificada de referencia 6.

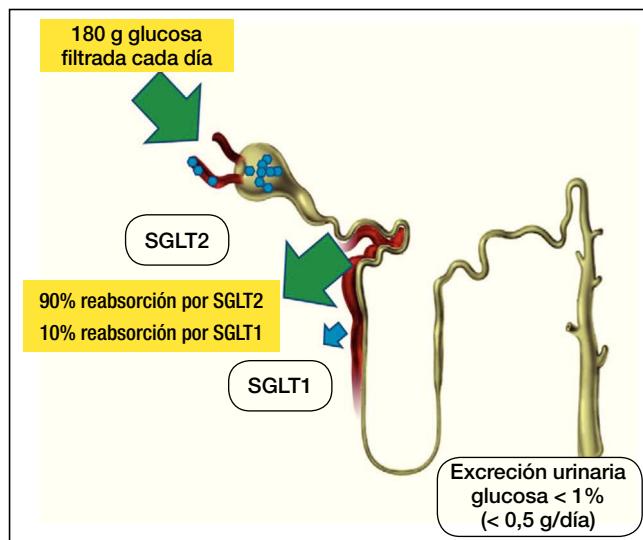


Figura 2 Reabsorción tubular de la glucosa.

nación por la orina. Se ha observado que si se inhibe la reabsorción tubular de glucosa mediante el bloqueo de los transportadores SGLT2, la curva de reabsorción-excreción se desplaza y se excreta glucosa por la orina, incluso con valores de glucemia < 180 mg/dl⁹.

En la naturaleza hay modelos biológicos en los que una mutación en los genes que codifican estos transportadores de glucosa condiciona una disfuncionalidad de estos, lo que clínicamente se traduce en mala absorción intestinal de glucosa-galactosa cuando el transportador afectado es el SGLT1 y en glucosuria renal familiar cuando la mutación ocurre en el gen del SGLT2¹⁰. La glucosuria de los paciente 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^{6,11}.

En las personas con DM2 la expresión de SGLT2 está aumentada¹², lo que conlleva una mayor reabsorción renal de glucosa, con efectos adversos, dado que contribuye a mantener la hiperglucemia. El bloqueo de estos cotransportadores, específicamente el bloqueo del SGLT2, inhibe la

reabsorción renal de glucosa, aumentando su excreción renal, y ayuda a la reducción de la hiperglucemia. Este mecanismo supone una nueva diana terapéutica que ha hecho posible la llegada de una familia de fármacos antidiabéticos orales con un mecanismo de acción distinto, no basado en la vía de la insulina, los inhibidores de SGLT2 (fig. 3).

Fármacos inhibidores de SGLT2

Desde mediados del siglo xix se demostró que una sustancia química extraída de la corteza del manzano originaba glucosuria en el humano. A esta sustancia se le dio el nombre de *florizina*. Actualmente conocemos que la florizina es un inhibidor competitivo de ambos transportadores, SGLT1 y SGLT2, tanto en riñón como intestino. Florizina tiene importantes limitaciones que hacen que no pueda utilizarse como terapia, ya que al ser un potente inhibidor tanto de SGLT1 como de SGLT2 no permite distinguir la actividad de SGLT1 de la de SGLT2 y su administración oral causa malabsorción intestinal de glucosa y produce diarrea¹³.

La clonación de SGLT1 y SGLT2 a principios de los noventa, junto con la evidencia científica de su potente inhibición por la florizina, fomentó el estudio de análogos de la florizina más adecuados desde la perspectiva terapéutica. Varios compuestos analizados en modelos preclínicos se suspendieron, principalmente a causa de su degradación por las sacaridasas intestinales¹⁴, pero inhibidores selectivos de SGLT2, como la dapagliflozina, la canagliflozina, la empagliflozina y otros compuestos, han avanzado en su desarrollo clínico (tabla 3).

La inhibición farmacológica selectiva de SGLT2 aumenta la excreción renal de glucosa y, secundariamente, disminuye los valores plasmáticos de esta con bajo riesgo de hipoglucemia. Los inhibidores selectivos de SGLT2 actúan exclusivamente sobre el riñón. Este efecto se traduce en una mayor excreción renal de glucosa y un balance energético negativo, todo ello sin efectos secundarios gastrointestinales.

La reducción de los valores de glucosa producida por los inhibidores del SGLT2 no depende de la acción de la insulina ni añade sobrecarga a la célula beta¹⁵. Diversos estudios pu-

Tabla 2 Diferencias entre los transportadores SGLT1 y SGLT2

	SGLT1	SGLT2
Localización	Intestino delgado y riñón	Riñón
Sustratos	Glucosa o galactosa	Glucosa
Afinidad por la glucosa	Alta	Baja
Capacidad de transporte de glucosa	Baja	Alta
Función	- Absorción intestinal de glucosa y galactosa - Reabsorción renal de glucosa	Reabsorción renal de glucosa
Localización renal	Segmento distal (S3) del túbulo contorneado proximal	Segmentos S1 y S2 del túbulo contorneado proximal
Porcentaje de reabsorción de glucosa	10%	90%

Modificada de referencia 8.

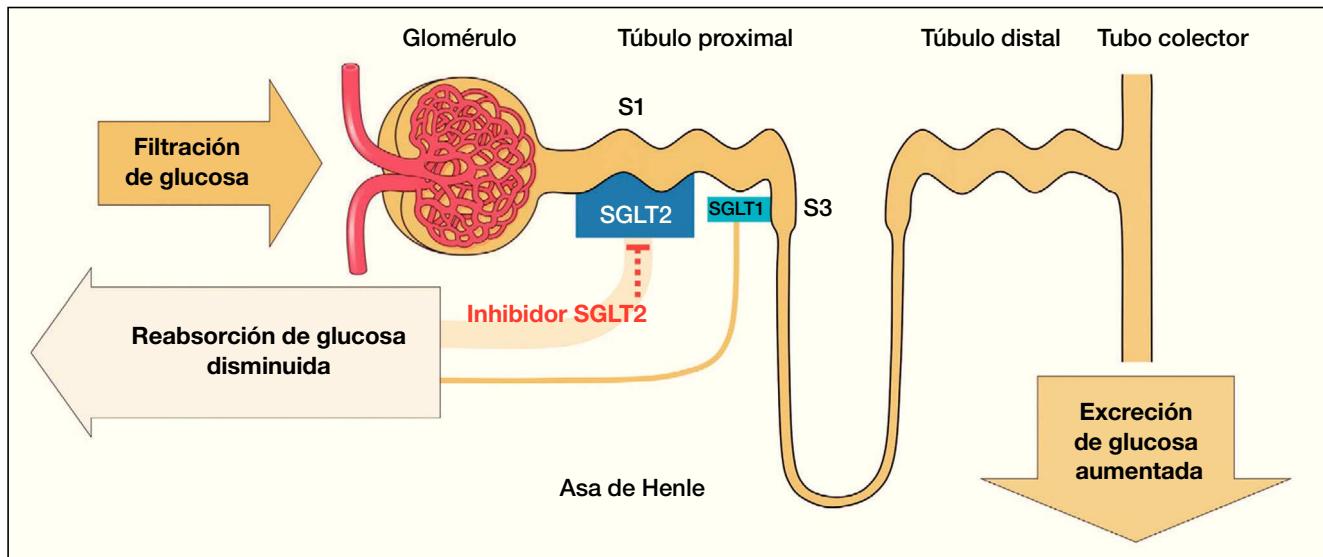


Figura 3 La inhibición del SGLT2 incrementa la excreción renal de glucosa. Adaptada de referencias 6, 29, 30 y 31.

blicados en los últimos años avalan su uso, tanto en monoterapia como en terapia combinada con otros fármacos hipoglucemiantes, incluida insulina¹⁶.

Eficacia

Según un metaanálisis recientemente publicado que incluye 45 estudios de comparación con placebo (11.232 personas) y 13 con comparadores activos (6 con metformina, 5 con sitagliptina y 2 con sulfonilureas que engloban a un total de 5.175 personas)¹⁷, los fármacos inhibidores de SGLT2 comparados con placebo reducen la hemoglobina glucosilada (HbA1c) un -0,66% (intervalo de confianza [IC] del 95%, -0,73 a -0,58) y si se les comparaba con otros antidiabéticos orales un -0,06% (IC del 95%, -0,18 a -0,05).

Dapagliflozina, el primer inhibidor de SGLT2 comercializado en nuestro país y el que dispone de mayor número de estudios publicados hasta el momento, mostró a dosis de 10

mg/día en ensayos en fase 3 de 24 semanas de duración, un descenso de la HbA1c, tanto en monoterapia como en terapia combinada con metformina, glimepirida, pioglitazona o insulina, que varió desde -0,82 a -0,97%, comparado con -0,13 a -0,42% con placebo¹⁸ (fig. 4).

Efectos sobre el peso corporal

Debido a la excreción de glucosa por la orina, calorías no utilizadas, este grupo farmacológico puede inducir a largo plazo pérdida acumulativa de calorías, lo que se traduciría en descenso de peso. Por lo tanto, además de disminuir la HbA1c, la terapia con inhibidores de SGLT2 añade beneficios como la bajada de peso¹⁹. En el metaanálisis anteriormente comentado se reporta una pérdida de peso con el uso de inhibidores de SGLT2 comparados con otros antidiabéticos orales, que es del orden de -1,8 kg (IC del 95%, -3,50 a -0,11 kg)¹⁷.

En diversos ensayos clínicos, dapagliflozina se asoció a una pérdida de peso corporal de entre 2 y 3 kg. Esta pérdida de peso es atribuida predominantemente a la reducción de la masa grasa¹⁸.

Efectos sobre la presión arterial

Por su mecanismo y su efecto diurético, la inhibición de SGLT2 podría conducir a una pérdida neta de sodio, con lo que podría disminuir la presión arterial. Así, en el metaanálisis de Vasilakou et al se encontró una disminución de la presión arterial sistólica de -4,45 mmHg (IC del 95%, -5,73 a -3,18 mmHg) con el uso de fármacos inhibidores de SGLT2¹⁷. Ferranini et al, por su parte, encontraron que la monoterapia con un inhibidor de SGLT2, dapagliflozina, redujo la presión arterial sistólica en pacientes con DM2 con control glucémico inadecuado con dieta y ejercicio, en $-0,9 \pm 1,8$ mmHg en el grupo placebo frente a $-4,6 \pm 1,8$ mmHg en el grupo tratado con 2,5 mg de dapagliflozina, el cambio de la presión arterial diastólica en reposo fue de $-0,7 \pm 1,0$ mmHg del grupo placebo frente a $-2,8 \pm 1,1$ mmHg en los tratados con dapagliflozina²⁰.

Tabla 3 Inhibidores de los cotransportadores de sodio-glucosa comercializados o en desarrollo

Fármaco	Laboratorio
Dapagliflozina	Bristol-Myers Squibb y AstraZeneca
Canagliflozina	Johnson & Johnson
Empagliflozina	Boehringer Ingelheim/Eli Lilly
Ipragliflozina	Astellas
Tofogliflozina	Roche/Chugai Pharmaceuticals
Luseogliflozina	Taisho Pharmaceuticals
Ertugliflozina	Pfizer
LX4211 ^a	Lexicon Pharmaceuticals
BI-44847	Boehringer Ingelheim

Tomada de referencia 18.

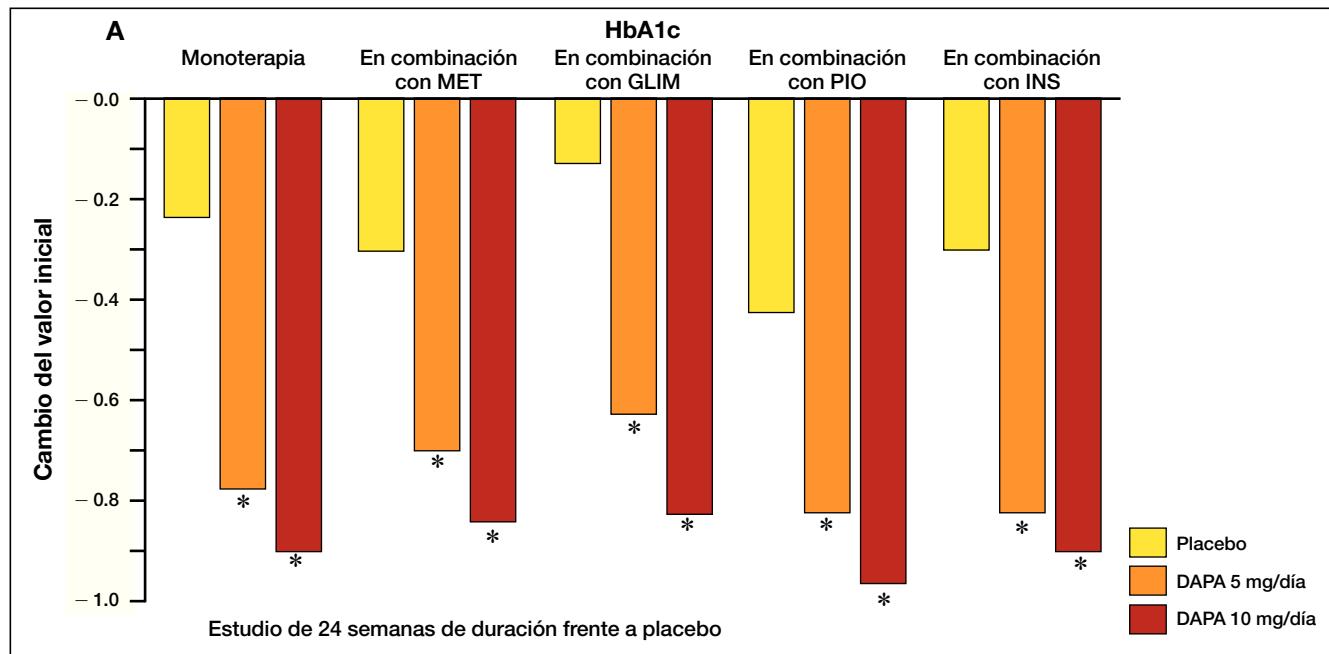


Figura 4 Descensos de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) conseguidos con el tratamiento de dapagliflozina en monoterapia o en combinación con otros fármacos hipoglucemiantes. GLI: glimepirida; INS: insulina; MET: metformina; PIO: pioglitazona. Tomada de referencia 18.

Efectos secundarios

Habitualmente, la hipoglucemia es una barrera a la hora de plantear estrategias de control glucémico óptimo. Al ser la inhibición de SGLT2 completamente independiente de la secreción de insulina, el riesgo de hipoglucemia con el uso de inhibidores de SGLT2 es bajo. La *odds ratio* (OR) para cualquier hipoglucemia con inhibidores de SGLT2 era 1,28 (IC del 95%, 0,99-1,65) en comparación con placebo y de 0,44 (IC del 95%, 0,35-0,54) en comparación con otros medicamentos antidiabéticos. Sin embargo, la exclusión de 1 estudio controlado con sulfonilurea en un análisis *post hoc* de sensibilidad resultó en riesgo de hipoglucemia similar en comparación con otros agentes antidiabéticos (OR: 1,01; IC del 95%, 0,77-1,32). La aparición de hipoglucemias graves (definido como un episodio que requiere la ayuda de otra persona) fue rara en todos los grupos de tratamiento y se observó principalmente en los participantes que estaban en tratamiento con sulfonilureas¹⁷.

A pesar de que hay un aumento de volumen de la orina que oscila entre 200 y 600 ml por día, los signos clínicos de deplección de volumen, como la taquicardia y la hipotensión ortostática, son infrecuentes^{20,21}.

Clínicamente, los efectos indeseados más frecuentemente encontrados con el uso de los inhibidores de SGLT2 son las infecciones genitourinarias (vulvovaginitis, balanitis, infecciones genitales y del tracto urinario). Las infecciones urinarias y genitales fueron más comunes en personas tratadas con inhibidores de los SGLT2 que presentaron una OR de 1,42 (IC del 95%, 1,06-1,90) para las primeras y una OR de 5,06 (IC del 95%, 3,44-7,45) para las segundas¹⁷. Estas infecciones son más frecuentes en mujeres y se dan, sobre todo, en personas susceptibles como mujeres posmenopáusicas, o en individuos con escasa higiene o historia de infecciones de repetición.

Los inhibidores de SGLT2 podrían no ser efectivos en personas con insuficiencia renal debido a la reducción de la tasa de filtrado glomerular, por lo que no se recomiendan en personas con insuficiencia renal moderada (filtrado glomerular estimado < 60 ml/min/1,73 m) ni en los que tengan una alteración importante de la función hepática.

Respecto a la seguridad cardiovascular, todavía no se dispone de estudios a largo plazo, pero según los datos presentados a la Food and Drug Administration a partir de los ensayos del programa clínico de dapagliflozina, esta no se asocia con un exceso de riesgo cardiovascular. El cociente de riesgo general era de 0,67 frente a los comparadores para el objetivo primario compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus y hospitalización por angina inestable²².

Nuevos fármacos en investigación

Actualmente se están investigando diversas moléculas para el tratamiento de la hiperglucemia que actúan sobre distintos mecanismos^{23,24}.

Estimulantes de la célula beta pancreática por mecanismos diferentes al de las incretinas

Con el fin de promover la activación de la glucocinasa en las células beta, ya que esta aumenta la producción de ATP cerrando los canales de potasio-ATP e induciendo la secreción de insulina, se están estudiando diversas moléculas como piragliatina, compuesto 14, R1511, AZD1656, AZD6370, compuesto 6 e ID110. Estos compuestos incrementarían las concentraciones de insulina a la vez que reducen las de glucosa en modelos animales de diabetes y en personas con diabetes tipo 2^{25,26}.

Fármacos destinados a corregir la disfunción de las células alfa y beta pancreáticas

Se están desarrollando péptidos híbridos con parte de la secuencia de agonistas del GLP-1R y parte del glucagón, que se unen y bloquean el receptor de este sin activarlo. Este grupo busca los efectos de los análogos de GLP-1 con el bloqueo del receptor del glucagón, de tal manera que aumenten las concentraciones plasmáticas de glucagón, sin asociarse a efectos secundarios²⁷. Entre los péptidos de este grupo que se están estudiando se encuentran diaminopurina dioxolano pegilado y oxintomodulina²⁴.

Potenciadores de la acción de la insulina

La acción de la insulina puede ser potenciada mediante la prolongación de la fosforilación de la subunidad β del receptor de insulina después de que la insulina se une a la subunidad α . Hay varias clases de compuestos que pueden potenciar la acción de la insulina, incluyendo TLK16998. TLK16998 es una molécula no peptídica que no desplaza a la insulina desde el receptor, de tal manera que no tiene efecto en ausencia de insulina, pero facilita la fosforilación de la subunidad β en presencia de insulina, potenciando su acción²⁸.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58:773-95.
- Pérez G, González O, Cano M. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2): de la glucosuria renal familiar al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Nefrologia*. 2010;30:618-25.
- Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, Stumvoll M. Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care*. 2001;24:382-91.
- Landau BR, Wahren J, Chandramouli V, Schumann WC, Ekberg K, Kalhan SC. Contributions of gluconeogenesis to glucose production in the fasted state. *J Clin Invest*. 1996;98:378-85.
- Bakris GL, Fonseca V, Sharma K, Wright E. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int*. 2009;75:1272-7.
- Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Int Med*. 2007;261:32-43.
- Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med*. 2010;27:136-42.
- Misra M. SGLT2 inhibitors: a promising new therapeutic option for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Pharm Pharmacol*. 2013;65:317-27.
- Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition - a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9:551-9.
- Santer R, Kinner M, Lassen CL, Schneppenheim R, Eggert P, Bald M, et al. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:2873-82.
- Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:133-41.
- Rahmoune 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.
- Pajor AM, Randolph KM, Kerner SA, Smith CD. Inhibitor binding in the human renal low-and high-affinity Na⁺/glucose cotransporters. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;324:985-91.
- Colca JR. Discontinued drugs in 2008: endocrine and metabolic. *Exp Opin Invest Drugs*. 2009;18:1243-55.
- Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8:495-502.
- Wilding JPH, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin. *Ann Intern Med*. 2012;156:405-15.
- Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159:262-74.
- RasKin P. Sodium-glucose cotransporter inhibition: therapeutic potential for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29:347-56.
- Chen LH, Leung PS. Inhibition of the sodium glucose co-transporter-2: its beneficial action and potential combination therapy for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:392-402.
- Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care*. 2010;33:2217-24.
- Bailey CJ, 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*. 2012;375:2223-33.
- Basile JN. The potential of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors to reduce cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes (T2DM). *J Diabetes Complications*. 2013;27:280-6.
- Tahrani AA, Bailey CJ, Del Prato S, Barnett AH. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *Lancet*. 2010;37:182-97.
- Ascaso JF. Diabetes mellitus tipo 2: nuevos tratamientos. *Med Clin (Barc)*. 2013 Aug 9. pii: S0025-7753(13)00460-0. doi:10.1016/j.medcli.2013.05.041. [Epub ahead of print].
- Pal M. Recent advances in glucokinase activators for the treatment of type 2 diabetes. *Drug Discov Today*. 2009;14:784-92.
- Bonadonna RC, Heise T, Arbet-Engels C, Kapitza C, Avogaro A, Grimsby J, et al. Piragliatin (RO4389620), a novel glucokinase activator, lowers plasma glucose both in the postabsorptive state and after a glucose challenge in patients with type 2 diabetes mellitus: a mechanistic study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:5028-36.
- Claus TH, Pan CQ, Buxton JM, Yang L, Reynolds JC, Barucci N, et al. Dual-acting peptide with prolonged glucagon-like peptide-1 receptor agonist and glucagon receptor antagonist activity for the treatment of type 2 diabetes. *J Endocrinol* 2007;192:371-80.
- Bailey CJ. Treating insulin resistance: future prospects. *Diab Vasc Dis Res*. 2007;4:20-31.
- Wright EM. Renal Na⁺-glucose cotransporters. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001;280:F10-8.
- Lee YJ, Lee YJ, Han HJ. Regulatory mechanisms of Na⁺/glucose cotransporters in renal proximal tubule cells. *Kidney Int Suppl*. 2007;106:S27-35.
- Han S, Hagan DL, Taylor JR, Xin L, Meng W, Biller SA, et al. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, improves glucose homeostasis in normal and diabetic rats. *Diabetes*. 2008;57:1723-9.