

Nuevos retos en la práctica clínica

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

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 glucémico¹. Las principales barreras para ello son los efectos secundarios asociados a los fármacos actualmente disponibles, sobre todo 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 la proteína cotransportadora de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2, *sodium-glucose co-transporter-2*). En los pacientes con DM2, la expresión de SGLT2 está aumentada en las células epiteliales del túbulo contorneado proximal², lo que conlleva 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, aumenta su excreción renal y ayuda a la reducción de la hiperglucemia. A diferencia de otros fármacos orales, los inhibidores de SGLT2 no estimulan la secreción de insulina y, por tanto, es de esperar que prevengan el riesgo de hipoglucemia. Además, existe la posibilidad de que favorezcan la pérdida de peso debido a la glucosuria concomitante³, y es de esperar que la pérdida de peso contribuya a disminuir la producción hepática de glucosa y a reducir la glucotoxicidad, lo que resultará en una mejoría del nivel glucémico (figura 1).

Aunque la inducción de glucosuria preocupa por sus posibles efectos a largo plazo, este aspecto ha sido evaluado en un modelo genético de inhibición de SGLT2 derivado de una mutación finalizadora (*non-sense mutations*) en pacientes con glucosuria renal⁴. Estos pacientes no padecen anomalías en la función renal ni altera-

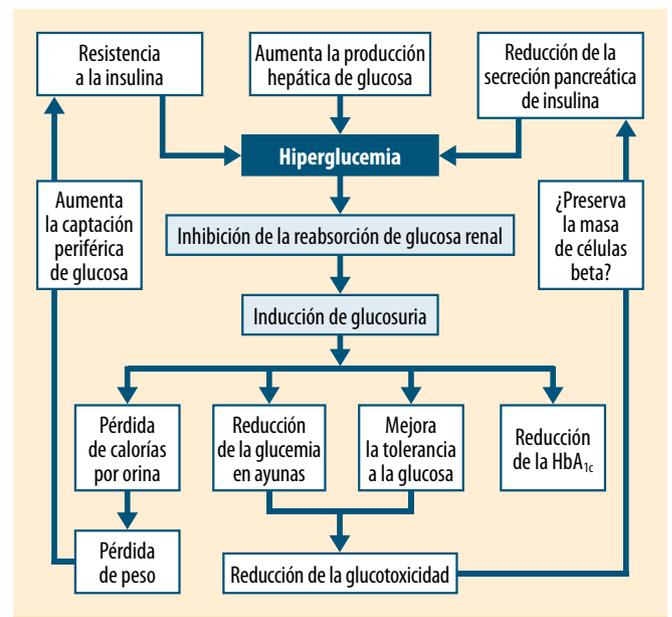


Figura 1. Efectos clínicos de la inhibición de SGLT2. La inhibición de la reabsorción tubular renal de glucosa da lugar a glucosuria y a un descenso en los niveles plasmáticos de glucosa. La pérdida de calorías inducida por la glucosuria ocasiona pérdida de peso y reducción de la resistencia a la insulina, mientras que el descenso de la glucemia reduce la glucotoxicidad sobre la célula beta pancreática, y por tanto preserva potencialmente la función de la célula beta. Modificada de Idris et al.⁵

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

Desarrollo de los inhibidores de SGLT2

Las 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 proximal⁵. El transportador SGLT1, de baja capacidad y alta afinidad, se expresa fundamentalmente en el tracto gastrointestinal, donde tiene un importante papel en la absorción de glucosa⁶, aunque sólo es responsable

Fecha de recepción: 15 de junio 2010

Fecha de aceptación: 15 de julio 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_{1c}: hemoglobina glucosilada; SGLT2: cotransportador de sodio-glucosa 2 (*sodium-glucose co-transporter-2*).

*En el número de septiembre-octubre de 2010 de *Avances en Diabetología* se publicó una versión errónea de este manuscrito. Este documento sustituye al anterior y es el que debe citarse en caso de ser referenciado.

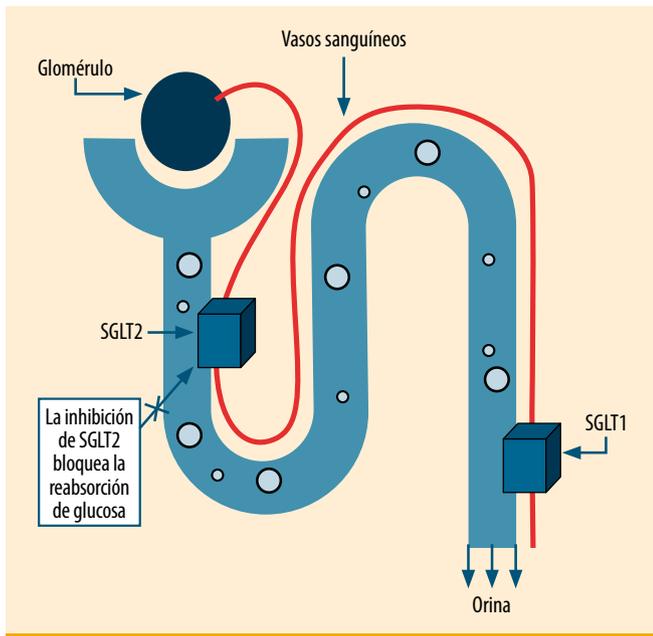


Figura 2. Mecanismo de acción de los inhibidores de SGLT2. El cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) se expresa en el primer segmento del túbulo contorneado proximal y es responsable de la mayor parte de la reabsorción renal de glucosa. Modificada de Idris et al.⁵

de la reabsorción renal del 10% de la glucosa filtrada. El SGLT2, en cambio, de alta capacidad y baja afinidad, se expresa principalmente en el riñón⁵, 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, como SGLT3, 4,

5 y 6, pero sin efectos conocidos sobre la reabsorción renal de glucosa⁶. En consecuencia, el objetivo ha sido diseñar fármacos inhibidores de SGLT2, más determinante en la reabsorción renal de glucosa.

Inhibición de SGLT: datos preclínicos

La florizina es un inhibidor clásico del transporte de glucosa dependiente de sodio. Sin embargo, 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 SGLT2⁷; en segundo lugar, la administración oral de florizina causa malabsorción 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, lo que produce un balance energético negativo y sin efectos secundarios gastrointestinales. Actualmente, dapagliflozina es el que se encuentra en una fase más avanzada de investigación⁸. También han sido estudiados otros inhibidores selectivos de SGLT2⁹ (tabla 1), pero en muchos de ellos se ha suspendido la investigación¹⁰ y de otros no se dispone aún de datos clínicos¹¹. Por ello, los datos que se comentan a continuación se referirán exclusivamente a estudios realizados con dapagliflozina.

Dapagliflozina. Eficacia metabólica y efectos sobre el peso

Dapagliflozina tiene una selectividad 1.200 veces mayor sobre SGLT2 que sobre SGLT1, lo que contrasta con los resultados ofrecidos por florizina, que tiene una selectividad sólo 10 veces mayor⁸. En el ser humano, dapagliflozina ha demostrado eficacia, sola o en combinación con metformina, en la reducción de la hiperglucemia en pacientes con DM2¹².

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

Compuesto	Compañía	Fase*	Resultado
Dapagliflozina	Bristol-Myers Squibb/Astrazeneca	III	Compuesto en fase de investigación más avanzada No comercializado todavía para uso clínico (véase texto)
Canagliflozina	Mitsubishi Tanabe Pharma y Johnson & Johnson	III	No hay datos clínicos disponibles
Sergliflozina	Kissei/Glaxo Smith Kline	II	Bien tolerado ↑ excreción de glucosa al administrar 3 veces/día Investigación suspendida
Remogliflozina	Kissei/Glaxo Smith Kline	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 con dosis de 600 y 1.200 mg Investigación suspendida
TS-033	Taisho	II	Suspendido por un compuesto de reserva
BI 10773	Boehringer-Ingelheim	III	No hay datos clínicos disponibles
LX4211	Lexicon	II	Bien tolerado ↑ excreción de glucosa dosisdependiente
ASP-1941	Astellas Pharma Inc. y Kotobuki	III	No hay datos clínicos disponibles

Modificada de Aicher et al.⁹, Colca¹⁰ y US National Institutes of Health¹¹. *Fase de investigación más avanzada alcanzada por el fármaco.

En un estudio en el que se evaluaron cinco dosis diferentes (de 2,5 a 50 mg/día) durante 12 semanas, dapagliflozina indujo glucosuria moderada (52-85 g/día) y demostró mejorías significativas de la glucemia comparada con placebo, con descensos de HbA_{1c} del 0,55 al 0,90% y de glucemia en ayunas de 16 a 31 mg/dL. Además, se produjo una reducción del peso de 1,3 a 2,0 kg³.

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 dapagliflozina añadidos a fármacos 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 fue de 12 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo¹³. Se produjeron descensos de HbA_{1c} del 0,70 y el 0,78% tras 12 semanas de tratamiento con dapagliflozina 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 dapagliflozina. La evolución del peso fue de -1,9, -4,5 y -4,3 kg en los grupos de placebo, 10 mg de dapagliflozina y 20 mg de dapagliflozina, 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 brazo de placebo, el tratamiento con dapagliflozina 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 de Zhang et al. (2010)¹⁴ ha demostrado que este inhibidor selectivo de SGLT2 es útil tanto en fases precoces como en fases avanzadas de la diabetes⁴. Un total de 151 pacientes con DM2 en fase precoz, la mayoría diagnosticados hacía menos de 1 año, y 58 pacientes con DM2 en fase tardía, diagnosticados en su mayor parte hacía más de 10 años, fueron tratados de forma aleatorizada con 10 o 20 mg/día de dapagliflozina o placebo durante 12 semanas. En los pacientes con DM2 en fase precoz, el cambio de HbA_{1c} fue de -0,2, -0,7 y -0,5% con placebo, 10 mg y 20 mg de dapagliflozina, respectivamente. En los de fase tardía la disminución de la HbA_{1c} fue de 0, -0,6 y -0,8% con placebo, 10 y 20 mg/día de dapagliflozina, respectivamente¹⁴. Todos los pacientes tratados con dapagliflozina redujeron 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 dapagliflozina, respectivamente¹⁴.

Datos de seguridad de dapagliflozina

A pesar de la falta de datos a largo plazo, los estudios coinciden en la buena tolerancia y el buen perfil de seguridad de dapagliflozina. La inhibición de SGLT2 se acompaña de una incidencia de hipoglucemia (6-10%) similar a la del placebo (4%) o a la de metformina (9%)³, excepto cuando se añade a insulina más antidiabéticos orales (placebo más insulina: 13%; dapagliflozina 10 mg más insulina: 29,2%; dapagliflozina 20 mg más insulina: 25%; entre éstos, un caso de hipoglucemia severa en el grupo de placebo)¹³. Tampoco se han identificado alteraciones de la función renal ni electrolíticas^{3,12}, salvo elevaciones del magnesio y descensos del ácido úrico de significado incierto³. El efecto diurético de este fármaco se ha asociado a descensos de la presión arterial sistólica de 2,6-6,4 mmHg, con hipotensión en el 0-2% de los

pacientes, pero estos resultados fueron similares a los de los grupos de placebo (2%) y metformina (4%)³. Finalmente, el porcentaje de infecciones del tracto urinario parece ser similar al del grupo placebo, pero no ocurrió lo mismo con las infecciones genitales secundarias a la glucosuria, que parecen estar aumentadas, aunque sin significación estadística, en los pacientes tratados con dapagliflozina: el 2-7%, frente a 0% en el grupo placebo y al 2% en el grupo de metformina³.

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 DM2 como en diabéticos tipo 1. Actualmente, el inhibidor de SGLT2 en fase más avanzada de investigación es dapagliflozina, con datos prometedores tanto en estudios con animales como en el ser humano. Sin embargo, es preciso constatar 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 a nivel central¹⁵. ■

Declaración de potenciales conflictos de intereses

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

Bibliografía

- 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.
- Rahmouni 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.
- 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.
- 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.
- Idris I, Donnelly R. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: an emerging new class of oral antidiabetic drug. *Diabetes Obes and Metab*. 2009;11:79-88.
- Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med*. 2007;261:32-43.
- 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.
- 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.
- 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.
- Colca JR. Discontinued drugs in 2008: endocrine and metabolic. *Exp Opin Invest Drugs*. 2009;18:1243-55.
- US National Institutes of Health. *ClinicalTrials.gov* (online). Available at: URL: <http://www.clinicaltrials.gov> (accessed 7 Jun 2010).
- Komorowski 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.
- Wilding JP, Norwood P, Tjoen 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.
- 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.
- O'Malley D, Reimann F, Simpson AK, et al. Sodium-coupled glucose cotransporters contribute to hypothalamic glucose sensing. *Diabetes*. 2006;55:3381-6.