ARTÍCULO DE REVISIÓN

INHIBIDORES DEL COTRANSPORTE DE SODIO GLUCOSA (SGLT2). UNA NUEVA CLASE DE ANTIDIABÉTICOS ORALES¹

SODIUM GLUCOSE COTRANSPORT(SGLT2) INHIBITORS. A NEW TYPE OF ANTIDIABETICS BY ORAL ADMINISTRATION¹

Gloria Viñes, Fabiana Claudia Davila, Bárbara Arinobich, Teresa Bensusan, Carlos Buso, Yanina Castaño, Guillermo Dieuzeide, Estrella Menéndez, María Jimena Soutelo, Fabiana Vázquez, Alicia Elbert

INTRODUCCIÓN

Gloria Viñes

El Comité de Nefropatía de la Sociedad Argentina de Diabetes el 14 de diciembre de 2013 realizó su Jornada Anual donde se revisó el tema "Inhibidores del cotransporte de sodio glucosa 2, gliflozinas, una nueva clase de drogas antidiabéticas orales".

Esta nueva clase de antidiabéticos orales tiene la particularidad de no actuar a través de la insulina. El mecanismo de la inhibición es independiente de los niveles de insulina circulante o de la sensibilidad de la misma.

Durante la Jornada se revisó exhaustivamente la biología del sistema SGLT, la fisiología del co-transportador SGLT, el perfil farmacológico de los inhibidores del SGLT2, los datos de estudios clínicos, su utilidad en el manejo de la diabetes tipo 2, la implicancia que pueden tener en el peso corporal y en el aspecto nutricional, las interacciones con otras drogas especialmente en los pacientes con comorbilidades, los efectos adversos y su uso potencial en diabetes tipo 1.

En esta reunión participaron y aportaron su enorme experiencia, la asesora del Comité, la Dra. Alicia Elbert y como experto invitado, el Dr. Gustavo Frechtel. Como corolario de esta Jornada se publican los temas discutidos en esa reunión, donde hubo notoria calidad científica y humana.

BIOLOGÍA DEL SISTEMA SGLT

Fabiana Vázquez

El modelo de transporte de glucosa a través del túbulo contorneado proximal (TCP) es similar al intestinal. El transporte de azúcares por los enterocitos y por las células epiteliales del TCP se realiza mediante dos sistemas de transportadores¹: 1) GLUT: son facilitadores pasivos del transporte de glucosa, siguen el gradiente de concentración de la misma; 2) SGLT co-transportadores Na⁺/glucosa, introducen azúcares a las células utilizando el gradiente de Na⁺. Este gradiente de Na⁺ es generado por la bomba Na⁺/K ATPasa de la membrana basolateral de las células^{1,2}.

Se describen al menos seis subtipos de transportadores de este sistema. El SGLT 1 es más frecuente en el intestino, ubicándose en el borde en cepillo de las células del intestino delgado, pero se lo ha detectado también en tráquea, riñón y corazón¹. Es capaz de transportar glucosa y galactosa, teniendo más afinidad por esta última. A nivel renal se lo encuentra en el segmento distal (S3) del TCP. Se trata de un transportador de alta afinidad y baja capacidad³. Su mutación genera malabsorción de glucosa y galactosa². El SGLT2 es una proteína de 672 aminoácidos, que se expresa predominantemente en el primer segmento (S1) del TCP. Es el principal responsable de la reabsorción de la glucosa filtrada. Su mayor afinidad es por la glucosa, y es un transportador de alta capacidad y baja afinidad. Su mutación genera glucosuria severa². El SGLT3 funcionaría más como un sensor de glucosa plasmática, como un canal de Na, sensible a glucosa plasmática. Se encuentra en neuronas colinérgicas y músculo esquelético². De los SGLT 4 a 6 aún no se dispone de información exacta.

Los riñones filtran diariamente aproximada-

¹ Comité de Nefropatía de la Sociedad Argentina de Diabetes
Contacto del autor: Gloria Viñes
E-mail: vinesgloria@gmail.com/ gvines@hpc.org.ar
Correspondencia: Córdoba 4545, Mar del Plata (CP 7600),
Prov. de Buenos Aires, Argentina
Fecha de trabajo recibido: 08/10/14
Fecha de trabajo aceptado: 16/10/14

mente 180 litros de plasma, los que contienen unos 160 gr de glucosa. Esta glucosa filtrada a la luz del túbulo renal es reabsorbida en el segmento proximal, primero por los SGLT2 (aproximadamente el 90% de lo filtrado) y un 10% en la parte distal del TCP a través de los SGLT1 (Figura 1). Una vez dentro de la célula, la glucosa regresará al plasma vía GLUT que se halla en la región basocelular, por gradiente de concentración^{4,5} (Figura 2).

Figura 1: Manejo renal de la glucosa. De Fronzo RA. Curr. Diab. Rep. 12:230-238, 2012.

Figura 2: Mecanismo de transporte de glucosa en la célula del túbulo contorneado proximal. Adaptado de: Lee YJ et al. Regulatory mechanism of SGLTs in renal PTC. Kidney International, 72, S27-S35, 2007.

Existe evidencia que indica que la reabsorción de glucosa a nivel renal está aumentada en pacientes con diabetes, tanto tipo 1 como tipo 2⁶. En cultivos de células del TCP humanas, se observa sobreexpresión de SGLT2 y de GLUT en condiciones de hiperglucemia. Algunos autores postulan que los estados de hiperglucemia crónica generarían sobreexpresión de ambos transportadores, tanto de su expresión como de su actividad⁶. Queda aún aclarar si este aumento de transportadores revierte al disminuir la glucemia.

REFERENCIAS

1. Nair S, Wilding J. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; 95: 34-42.
2. Lee Y, Han H. Regulatory mechanisms of Na/glucose cotransporters in renal proximal tubule cells. Kidney Int. 2007; 72: S27-S35.
3. Jabbour S, Goldstein B. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: blocking renal tubular reabsorption of glucose to improve glycaemic control in patients with diabetes. Int. J. Clin. Pract. 2008 Aug; 62: (8), 1279-1284.
4. Wright E. Renal Na (+)-glucose cotransporters. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2001; 280: F10-F18.
5. Abdul-Ghani M, Norton L, DeFronzo RA. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Curr. Diab. Rep. 2012 12:230-238.
6. DeFronzo RA, Davidson J, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. Diabetes Obes. Metab. 2012 Jan; 14(1): 5-14.

FISIOLOGÍA DE LOS COTRANSPORTADORES SGLT

Yanina Castaño

Rol de los riñones en la homeostasis de la glucosa

La glucemia es mantenida en alrededor de 5mm/l (90 mg/dl) por un balance entre absorción intestinal de glucosa, glucogenólisis hepática, gluconeogénesis (GNG) hepática y renal, y la reabsorción y excreción renal.

Los riñones juegan un rol importante en la homeostasis glucémica a través de: filtración y reabsorción de glucosa, adición de glucosa a la circulación, vía gluconeogénesis, y captación y utilización de glucosa.

La GNG renal en condiciones fisiológicas como patológicas produce 15 a 55 g de glucosa diaria^{1,3}. Fisiológicamente los riñones contribuyen al 20% del total de la glucosa en ayunas y, durante el ayuno nocturno, proveen 40% de la glucosa endógena^{1,2,3,4}.

En el túbulo proximal (TP) el fluido filtrado en el glomerulo se reabsorbe de un 55 a un 60%. El transporte activo de Na en el TP permite que el agua y otros solutos sean reabsorbidos pasivamente en forma isosmótica respecto al plasma; esto ocurre con casi toda la glucosa y los aminoácidos filtrados. Las células del TP tienen dos membranas con diferente permeabilidad y características de transporte: la luminal separa la célula de la luz tubular contiene proteínas transportadoras transmembrana, facilitando la entrada de solutos a la célula y, en menor grado, la secreción de solutos; la basolateral separa la célula del intersticio y los capilares peritubulares, contiene la bomba Na/K ATPasa y transportadores y canales que permiten que los solutos reabsorbidos regresen a la circulación sistémica. La bomba

proporciona indirectamente energía permitiendo a las proteínas transportadoras traslocar pasivamente los solutos filtrados⁵.

En este proceso de reabsorción, el único paso activo está mediado por la bomba ATPasa Na-K y tiene doble función: mantiene la concentración de Na⁺ celular en 20 a 30 mEq/L y desarrolla un potencial negativo intracelular, promoviendo pérdida de cationes. El efecto neto es un gradiente electroquímico facilitador de la entrada pasiva de Na⁺ a las células. El movimiento de Na⁺ a través de la membrana luminal está parcialmente unido al cotransporte de glucosa, aminoácidos y fosfato mediante proteínas transportadoras. Ambos sitios deben ocuparse en el transportador para producir el cotransporte (Figura 3).

Figura 3: Excreción y reabsorción tubular de glucosa. Adaptado de DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. Diabetes, Obesity and Metabolism. 14:5-14, 2012.

Filtración y reabsorción renal de glucosa

Aproximadamente 180 L de plasma son filtrados diariamente en el glomérulo del adulto sano, que contienen alrededor de 162 g de glucosa que son reabsorbidos casi totalmente en el TP manteniéndose la glucemia en 5mmol/L (90 mg/dl)⁵.

La reabsorción de glucosa aumenta linealmente con el aumento de su concentración hasta un umbral teórico de 11 mmol/L ó 198 mg/dl saturando el sistema de transporte y el exceso de glucosa filtrada aparece en orina; este umbral es variable de nefrona en nefrona resultando en pequeñas diferencias en niveles de reabsorción entre los túbulos individuales, apareciendo glucosuria cuando se llega a la capacidad máxima de transporte^{2,5,6,7,8,9,10}.

El umbral actual en el cual aparece glucosuria es ligeramente menor a 11mmol/L ó 198 mg/dl y la diferencia entre umbral actual y teórico se denomina "splay" en la curva^{5,6,10}.

La tasa de transporte máximo de glucosa (TmG) promedia 375 mg/min en adulto sano mientras que la carga de glucosa filtrada se define como el producto de la concentración plasmática de glucosa y la tasa de filtración de la misma (TFG)^{5,6,10,12}, ante un TmG de 375 mg/min y una TFG de 125 ml/min, la excreción de glucosa en orina ocurriría con una glucemia de 300 mg/dl (125 ml/min x 3 mg/mL/300 mg/dl); pero la glucosuria ocurre con glucemias mayores a 180-200 mg/dl, o sea, mucho antes de saturarse la capacidad de reabsorción tubular. Esta desviación de la TmG en la curva se denomina "splay" o "aplanamiento"^{2,5} (Figura 4).

Figura 4: Desviación de la TmG. Adaptado de DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. Diabetes, Obesity and Metabolism. 14:5-14, 2012.

Los riñones tienen un sistema adaptativo, involucrando los cotransportadores de sodio-glucosa SGLT1 y SGLT2 para recuperar la glucosa filtrada y retribuir a la circulación casi totalmente, excretándose menos del 1% de los 180 g/día filtrados. El movimiento de la glucosa en contra de su gradiente de concentración, desde el lumen a través de reborde en cepillo de la membrana apical, es llevado a cabo a través de los SGLTs^{1,2,8,9}.

SGLT1 y SGLT2 están en la membrana luminal renal y cuentan con el gradiente de Na generado por la bomba Na-K ATPasa de la membrana baso^{3,5,8,9}.

El SGLT2 es un transportador de baja afinidad y alta capacidad, ubicado en las porciones proximales de TP (segmentos S1 y S2) y reabsorbe más del 90% de la glucosa filtrada. El SGLT1 es un transportador de alta afinidad y baja capacidad, localizado distalmente (segmento S3) que reabsorbe el remanente filtrado^{2,3,5,8,9,11}.

La glucosa ingresa a la célula con el Na⁺, por los SGLTs, y el transporte de glucosa a través de

la membrana basolateral y hacia los capilares peritubulares lo realizan los GLUTs, por difusión pasiva. Los GLUT2 predominan en las porciones proximales y GLUT1 en los sectores más distales del TP^{2,3,5,8,9}. Los cotransportadores SGLT2 y GLUT2 coexpresados en el sector proximal del TP reabsorben casi la totalidad de la glucosa filtrada^{3,12} sin consumo energético por gradiente de Na, entre la luz tubular y la célula tubular generado por la bomba Na-K ATPasa, denominado "transporte activo secundario"^{2,3}.

REFERENCIAS

1. Wright E. Active sugar transport in health and disease. J. Intern. Med. 2007; 261:32-43
2. Neumiller J. Sodium-glucose co-transport inhibitors. Drugs 2010;70(4):377-385.
3. Basile J. A new approach to glucose control in type 2 diabetes: the role of kidney sodium-glucose co-transporter 2 inhibition. Postgraduate Med. 2011;123(4):38-45.
4. Gerich J. Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis. Diabetes Care 2001; 24:382-391.
5. Burton D, Theodore W. Post túbulo proximal. En: Rose & Post. Trastornos de los electrolitos y del equilibrio ácido-base. USA: Marbán Libros, S.L. 2005: 71-111.
6. DeFronzo RA. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. Diabetes, Obes. Metab. 2011; 14: 5-14.
7. Colin H. Development and potential role of type 2 sodium-glucose transporter inhibitors for management of type 2. Diabetes. Diab. Ther. 2011;2(3):133-145.
8. Nair S, Wilding J. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for Diabetes Mellitus. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010;95:34-42.
9. Kim Y. Clinical potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. Diabetes, Met. Syndr. and Obes. 2012; 5:313-327.
10. DeFronzo RA. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 Diabetes Mellitus. Curr. Diab. Rep. 2012; 12: 230-238.
11. Boldys A. Inhibitors of type 2 sodium glucose cotransporters- a new strategy for diabetes treatment. Pharmacological Reports 2009; 61:778-784.
12. Chao E, Henry R. SGLT2 inhibition, a novel strategy for diabetes treatment. Nature Reviews 2010; 9:551-559.

PERFIL FARMACOLÓGICO DE LOS INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO/GLUCOSA 2

Carlos Buso

Los SGLT2 median la reabsorción de glucosa, su inhibición genera glucosuria, por ello este grupo farmacológico ejerce sus funciones de antidiabético oral por un mecanismo no célula beta dependiente¹.

Hasta esta revisión dos agentes -dapagliflozina y canagliflozina- han sido aprobados para su uso clínico, de los cuales el primero fue aprobado para

su comercialización en Argentina y el segundo por la FDA en USA.

Dapagliflozina: es un potente inhibidor selectivo del cotransportador de sodio glucosa, con afinidad 1.000 a 3.000 veces mayor por el SGLT2; la dosis recomendada es 10 mg, tiene una biodisponibilidad del 78% en condiciones habituales, pudiéndose administrar en forma concomitante con la comida. No obstante la biodisponibilidad cae al 50% con una ingesta hipergrasa y el tmax se retrasa aproximadamente una hora. Se fija a albumina en un 91% presentando una vida media de 12,9 hs. Además de glucosuria del orden de los 70 g/día, genera aumento transitorio de la natriuresis (sin cambios en la natremia) y en la excreción de ácido úrico (disminuye la uricemia pero no es significativo)^{2,3}.

La eliminación es renal, hasta un 2% como droga inalterada. Las dosis experimentales superiores a 50 mg observaron eliminación en heces de hasta un 21%, del cual el 15% se observó como droga inalterada^{2,3}.

No existe evidencia de la utilización en insuficiencia renal avanzada, con o sin hemodiálisis, por cuanto el grupo no constituye una indicación de esta droga. En insuficiencia renal moderada, los estudios clínicos han observado elevación de parathormona y fosfatemia a 52 semanas con un riesgo aumentado de fracturas en el grupo dapagliflozina vs placebo. Con filtrado glomerular menor a 60 ml/min tiene menor eficiencia^{2,3}.

En insuficiencia hepática existe evidencia de aumento en las concentraciones de dapagliflozina en 40-67% con 10 mg en comparación con sujetos sanos, por cuanto no se recomienda su indicación en insuficiencia hepática severa^{2,3}.

Canagliflozina: es un inhibidor selectivo del cotransportador de sodio glucosa (SGLT2), con una dosis recomendada de 100 mg y una dosis tope de 300 mg; tiene una biodisponibilidad de 65% en condiciones habituales, pudiéndose administrar en forma concomitante con la comida. Se fija a albumina en un 98% presentando una vida media de eliminación de 10,6 hs a la dosis de 100 mg y 13,1 hs con dosis de 300 mg. En dosis de 300 mg pre-comida presenta como acción adicional la inhibición de la absorción intestinal de glucosa con efecto en glucemia postprandial no dependiente de la glucosuria. La administración con comida grasa no afecta su biodisponibilidad^{4,5,6}.

La eliminación es fecal casi del 50%, 40% como droga inalterada, luego 10% como meta-

bolito hidroxilado U O-glucuronido. La eliminación renal, aproximadamente un 33%, fundamentalmente como 3-O-glucuronido y menos del 1% como droga inalterada. Esta droga puede utilizarse sin modificación de dosis en insuficiencia renal leve-moderada teniendo en cuenta el monitoreo periódico de la potasemia y está contraindicada en pacientes con *clearance* <45 ml·min^{4,5,6}.

No está recomendada en individuos con intolerancia a la lactosa o malabsorción de glucosagalactosa. También se han observado con canagliflozina aumentos de la fosfatemia y mayor riesgo de fracturas en individuos expuestos vs placebo, análisis de seguridad que se describirá en otra sección de esta revisión^{4,5,6} (Tabla 1).

	Dapagliflozina	Canagliflozina
Selectividad SGLT2/1	1.000-3.000 veces mayor	100 veces mayor
Fórmula	C ₂₁ H ₂₅ ClO ₆ . C ₃ H ₃ O ₂ . H ₂ O	C ₂₄ H ₂₅ FO ₅ . 1/2H ₂ O
Dosis 70% curva D/R	10 mg (máxima 20 mg)	100-300 mg
Biodisponibilidad	78% (50% con comida grasa)	65% (no afectada por grasa)
Unión a proteínas	91%	98%
Vida media	12,9 hs	10,6-13,1(300 mg)
Metabolismo	3-O-glucuronidos-metabolito inactivo / UGT1A9 – CYP	Mínimo 7%-O-glucuronidos-UGT1A9 / UTG2B4 dos metabolitos inactivos
Eliminación	Renal/ 2% inalterada	Fecal 50% / renal 33%/ 1% urinaria inalterada
Ajuste de dosis	Dosis tope en IRC/I. Hepática 10 mg	100 mg en IRC/ mayores de 75 años
Interacciones	Rifampicina/ácido mefenámico	Rifampicina/ fenitoína/ barbitúricos/ ritonavir/ efavirenz/ carbamazepine/ digoxina

Tabla 1: Resumen esquemático de ambos inhibidores SGLT2. Adaptado de LiYC. J Investig. Med. 2011;59:6: p. 8.

REFERENCIAS

- DeFronzo RA, et al. The role of the kidney in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes. Metab.* 2012;14:5-14.
- List JF, et al. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32:650-657.
- Dapagliflozin. Forxiga® Approved product information. Bristol-Myers Squibb. Feb 2013.
- Canagliflozin. Invokana® Product information. Janssen-Cilag. Sep 2013.
- Cefalu WT, et al. Efficacy and safety of canagliflozin vs glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): *Lancet* 2013; 382:941-50.
- Stenlof K, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes. Metab.* 2013; 15:372-382.

CONTROL GLUCÉMICO. DATOS DE ESTUDIOS CLÍNICOS

Teresa Bensusán

Varios inhibidores de los SGLT2 (ISGLT2) se encuentran en distintas etapas de estudios clínicos y han mostrado efectos beneficiosos para disminuir la glucemia en sujetos con diabetes. La florizina ha sido usada en múltiples trabajos, sin embargo su inhibición para los SGLTs no es selectiva y tiene una baja biodisponibilidad oral por su rápida degradación intestinal. Esto derivó en la búsqueda de nuevos ISGLT2 selectivos y resistentes a la degradación intestinal derivados de la florizina. La dapagliflozina (dapa) es la droga sobre la que más se ha avanzado en estos estudios¹. En los diversos trabajos donde se evaluaron dapa vs placebo²⁻³ o dapa vs metformina⁴⁻⁵ o vs insulina (sola o en combinación con hipoglucemiantes orales)⁶ o vs sulfonilureas⁷⁻⁸ o vs pioglitazona⁹, se partió de pacientes con mal control glucémico y en todos los casos la dapa mostró una reducción significativa de la HbA1c. Komoroski et al. demostraron un mantenimiento de la actividad farmacológica de la dapa durante los 14 días que duró el estudio. La glucosuria se incrementó de manera dosis-dependiente: a mayor dosis de dapa le correspondió una mayor glucosuria². En el caso de la combinación insulina+dapa vs insulina+placebo se observó una significativa reducción en los niveles de glucemia de ayunas, peso y dosis de insulina en la primera combinación así como más eventos hipoglucémicos. Hubo una reducción de la HbA1c cuando se asoció dapa+insulina (-0,79 a -0,96%) vs placebo+insulina (0,39%)⁶. En un estudio donde se comparó glimepirida+dapa vs glimepirida+placebo hubo mayor reducción de la HbA1c (-0,58 a -0,82% con dapa vs -0,13% con placebo) y casi el doble de episodios de hipoglucemias en el primer grupo⁷.

Cuando se comparó la asociación de metformina+dapa vs metformina+glipizida se encontró similar reducción en los niveles de la HbA1c en ambos grupos (-0,52%) pero hubo 10 veces más eventos hipoglucémicos en la combinación con la sulfonilurea⁸. También se comparó la asociación de pioglitazona+dapa vs pioglitazona vs placebo; en este caso además de una mayor reducción en la HbA1c hubo menor ganancia de peso y menor desarrollo de edemas en el primer grupo lo cual se asoció al efecto glucosúrico de la dapa⁹.

- *Eficacia de los ISGLT2 y función renal.* La eficacia de los ISGLT2 depende de la cantidad de glu-

cosa filtrada a través del glomérulo. Como la tasa de filtrado glomerular (FG) declina durante la enfermedad renal, la eficacia de los ISGLT2 también disminuye. Se ha demostrado una reducción de la actividad glucosúrica de los ISGLT2 en pacientes con deterioro de la función renal: a mayor deterioro le corresponde una menor actividad glucosúrica de estas drogas¹⁰⁻¹¹. En este mismo sentido, la European Medicines Agency (EMA) recomienda monitorear la función renal y restringir el uso de la droga a pacientes con función renal normal o con deterioro leve de la misma y en la población > de 75 años¹².

REFERENCIAS

- Misra M. SGLT2 inhibitors: a promising new therapeutic option for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*; 2013;65: 317-327.
- Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, 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;85:513-19.
- Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, et al. 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.
- List JF, Woo V, Morales E, et al. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:650-7.
- Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, et al. 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;375:2223-33.
- Wilding JP, Woo V, Soler NG, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern. Med.* 2012; 156:405-15
- Strojek K, Yoon KH, Hrubá V, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2011; Vol. 13, Nº 10: 928-938.
- Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, 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 non inferiority trial. *Diabetes Care* 2011; 34:2015-22.
- Rosenstock J, Vico M, Wei L, et al. 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;35:1473-8
- <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM262996.pdf>.
- Ferrannini E, Veltkamp SA, Smulders RA, Kadokura T. Renal glucose handling: impact of chronic kidney disease and sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013; 36(5):1260-5
- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf.

UTILIDAD CLÍNICA DE LOS ISGLT2

Bárbara Arinovich

La utilidad clínica de estas drogas se ha observado en numerosos trabajos clínicos; en monoterapia y en terapias combinadas demostraron una mejoría de la HbA1c ligeramente por debajo del 1% (0,4-1,2%). La mayoría de estos trabajos fue hecho con pacientes que presentaban HbA1c de inicio no mayores a 8%^{3,4,5}. Se observaron descensos mayores de la HbA1c en estudios realizados en pacientes con valores de inicio de entre 10 y 12%, llegando a disminuir hasta 2,88%¹. Estos resultados fueron similares en su uso combinado con metformina, sulfodrogas, tiazolidindionas y con insulina. Al utilizarlas en combinación con insulina, en terapias triples con una droga insulino sensibilizadora como metformina o tiazolidindionas se observó una reducción de la HbA1c de alrededor del 0,7%, asociando esto a una reducción de la dosis de insulina en un 50%; estos resultados no dependían del tiempo de evolución de la enfermedad⁴. Esto es importante a tener en cuenta al momento de utilizar estas drogas con insulina ya que en la práctica clínica se debe regular la dosis de insulina periódicamente.

Los beneficios en el control metabólico corresponden a una disminución de la glucemia en ayunas y postprandial⁶. Diferentes estudios demostraron disminuciones desde 25 hasta 55 mg/dl de los valores de glucemia en ayunas, y de 38 a 64 mg/dl de glucemia a las 2 horas de una curva de glucosa.

Estudios con canagliflozina evaluaron la función de la célula beta mediante test de comidas múltiples y se observó que cuando se asociaba a metformina se incrementaba la secreción de insulina en aproximadamente un 50%⁶.

Estas drogas demostraron otros efectos beneficiosos, además del control sobre la glucemia, en reducir la presión arterial sistólica y diastólica de 5 y 2 mmHg respectivamente. Esto estaría dado por una pequeña diuresis osmótica de alrededor de 200 a 400 ml/día observada los primeros días de tratamiento, y posiblemente también por una acción local de inhibición del sistema renina angiotensina que se produce al aumentar la entrada de sodio al aparato yuxtaglomerular. En estudios animales, observaron prevención de proteinuria y disminución de la hiperfiltración^{4,6}.

Otro efecto clínico beneficioso es una pérdida de peso relacionada a la pérdida de glucosa por

orina y su equivalente en calorías diarias^{1,2}.

La eficacia de estos inhibidores es dependiente de la función renal, al disminuir el filtrado glomerular hay una progresiva disminución de la glucosuria y por ende su capacidad de disminuir la glucemia. Con un filtrado glomerular de entre 60 y 90 ml/min, la glucosuria disminuye un 40% y la reducción de la HbA1c baja un 22% aproximadamente y la reducción de la glucemia en ayunas se reduce a la mitad (de 24,5 a 12,9 mg/dl). Si el filtrado glomerular cae entre 30 y 59 ml/min, la glucosuria se reduce un 80% y la disminución de la glucemia en ayunas y de la HbA1c es insignificante, 4 mg/dl y 0,11% respectivamente⁴.

REFERENCIAS

1. DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes, Obesity and Metabolism*: 2012; 14: 5-14.
2. Bailey CJ. Where do SGLT2 inhibitors fit in diabetes care? New class of drugs turns glucosuria on its head. *Medscape Diabetes & Endocrinology*: 2013; October 15.
3. 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, Obesity and Metabolism*: 2013; 15: 392-402.
4. Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Curr. Diab. Rep.* 2012; 12: 230-238.
5. Andrianesis V, Doupis J. The role of kidney in glucose homeostasis. SGLT2 inhibitors, a new approach in diabetes treatment. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2013; 6 (5): 519-539.
6. Aschner PJ. Canagliflozin for the treatment of adults with type 2 diabetes. *Diabetes Manage*: 2013; 3 (4): 343-350.

GLIFLOZINAS Y PESO CORPORAL

Estrella Menéndez

La inhibición del SGLT2 ha demostrado reducir la reabsorción de glucosa lo que significa que una sustancial cantidad de glucosa (y calorías) va a perderse diariamente por orina en los pacientes que toman estos fármacos¹.

La glucosuria inducida por este grupo de drogas se ha asociado con una pérdida de calorías neta de 240 a 300 cal/día, dado que la inhibición del SGLT2 produce la eliminación de 60 a 75 g de glucosa/día².

Devineni et al. encontraron que en diabéticos tipo 2 el uso de 100 mg o de 300 mg de canagliflozina vs placebo logró un descenso de peso de 0,71 kg/1,19 kg y una ganancia de 0,03 kg respectivamente³.

En un estudio clínico -diseñado para evaluar la variación del peso corporal, y si esa modificación se debía a cambios en masa grasa o en el agua

corporal- Bolinder et al. estudiaron 182 diabéticos tipo 2 mal controlados con metformina, a lo largo de 24 semanas, y les indicaron 10 mg de dapagliflozina; concluyeron que la pérdida de peso estaba asociada a disminución de la masa grasa⁴.

Con la misma droga, a dosis de 2,5 mg, 5 mg y 10 mg, Bailey observó un descenso de peso de 2,2 a 2,9 kg en 24 semanas comparado con placebo⁵. Wilding usando dosis de 10 ó 20 mg de dapagliflozina vs placebo en pacientes insulinizados, encontró un descenso de peso de 4,5 y 4,3 kg vs. 1,9 kg en grupo placebo durante 12 semanas⁶.

Zhang estudió 58 pacientes con diabetes tipo 2 de larga duración y 151 con diabetes de corta duración, los que fueron randomizados a placebo, 10 ó 20 mg de dapagliflozina. Luego de 12 semanas de tratamiento, ambos grupos presentaron similares descensos de HbA1c, sin embargo se observó que los pacientes descendieron de peso con respecto al placebo pero con mayor descenso en el grupo que tenía mayor duración de su diabetes. El grupo de corta duración descendió -0,95 (placebo) vs -2 y -2,5 kg con dapagliflozina 10 y 20 mg respectivamente, mientras el grupo de larga duración de la diabetes descendió -1,55 kg (placebo) vs 4,3 y 5,05 kg con 10 y 20 mg de droga respectivamente⁷.

Rosenstock et al. asociaron dapagliflozina en dosis de 5 mg y 10 mg a pacientes con diabetes tipo 2 mal controlados con monoterapia con pioglitazona. Concluyeron que el grupo al que se le había asociado dapagliflozina había descendido 0,7 a 1,4 kg vs una ganancia de 3 kg en el otro⁸. Sin embargo, Ferrannini no encontró diferencias vs placebo en 24 semanas de tratamiento⁹.

REFERENCIAS

1. Kim Y, Babu A. Clinical potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Metab. Syndr. and Obesity: targets and therapy* 2012;5 313-327.
2. List J, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek F. Sodium-glucose co-transport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:650-657.
3. Devineni D, Morrow L, Hompesch M, et al. Canagliflozin improves glycaemic control over 28 days in subjects with type 2 diabetes not optimally controlled on insulin. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2012; 14: 539-545.
4. Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycaemic control on metformin. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2012; 97: 1020-1031.
5. Bailey C, Gross J, Pieters A, Bastien A, List J. 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.

6. Wilding J, Norwood P, T'Joel C, Bastien A, List J, Fiedorek F. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers. *Diabetes Care* 2009; 32: 1656-1662.
7. 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.
8. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List J. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA1c, body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care* 2012; 35: 1473-1478.
9. Ferrannini E, Ramos S, Salsali A, Tang W, List J. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise. *Diabetes Care* 2010; 33: 2217-2224.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS GLUCOSÚRICOS

Guillermo Dieuzeide

Los efectos adversos más importantes de las drogas inhibidoras del receptor SGLT2 pueden resumirse de la siguiente manera:

- *Infecciones urinarias y genitourinarias.* En una revisión sistemática de ocho trabajos randomizados, doble ciego, de dapagliflozina 10 mg contra placebo, el riesgo relativo (RR) de infecciones urinarias aumentó en 1,4 (IC 95%:1,05-1,98). En esta misma revisión, el RR de infecciones genitourinarias se incrementó en 3,4 (IC 95%:2,19-5,33)¹ independientemente de la dosis utilizada. Chao et al. describen que las infecciones del tipo balanitis candidiásica y vulvovaginitis se observan con una frecuencia de 8-10% vs 3,5% con placebo². Rosentock et al. realizaron hisopados perineales y vaginales antes y después de que las pacientes participaran en un protocolo con canagliflozina a fin de descartar que no tuvieran infecciones micóticas previas, frecuentes en diabéticos. En el grupo de mujeres diabéticas con hisopado negativo para candida al comienzo, las infecciones micóticas ascendieron a 31% en el grupo asignado a canagliflozina vs 14% en el grupo asignado a sitagliptina. La tasa de infecciones micóticas tuvo relación con el mayor grado de descompensación metabólica inicial de las pacientes³. En un estudio de Listz comparando dapagliflozina vs metformina y placebo, las tasas de infecciones genitales fueron mayores con la primera droga, especialmente en mujeres⁴. Las infecciones son más frecuentes en pacientes mayores a 65 años y con antecedentes de infecciones genitales previas⁹.

- *Riesgo de cáncer.* La dapagliflozina no fue descrita como una droga mutagénica y/o carcinogénica en estudios preclínicos⁶. En un reporte del

Advisory Board de la FDA de 2011 hubo nueve votos en contra vs seis votos a favor de la aprobación de la dapagliflozina debido a un relativo incremento de la tasa de cáncer de vejiga y mama⁵. En el 74th Congreso de la ADA se presentaron los últimos datos globales sobre SGLT2 señalándose que no existe un decremento o incremento significativo de la tasa de malignidad con el uso de estas drogas⁹. En diciembre de 2013, la FDA aprobó el uso de la dapagliflozina para el tratamiento de la diabetes 2, revirtiendo la opinión del año 2011, con el fundamento que los beneficios terapéuticos de la droga superan los efectos adversos de la misma.

- *Hepatotoxicidad.* En todos los estudios en fase 2b y 3 con dapagliflozina, la elevación de transaminasas en más de tres veces, cinco veces y/o 20 veces más la elevación de la bilirrubina total por 2 (la así llamada ley de Hy que resulta un marcador fidedigno de hepatotoxicidad) se vio con la misma frecuencia en los pacientes asignados a dapagliflozina vs los pacientes asignados a placebo⁵. No es recomendable su uso en estadio Child C de insuficiencia hepática.

- *Trastornos del volumen, medio interno y metabolismo mineral.* Se han observado descensos de la presión arterial sistólica en 3-5 mmHg debiendo utilizarse con precaución este tipo de drogas en pacientes ancianos tratados simultáneamente con diuréticos. Existen aumentos transitorios de la natriuresis. También se han registrado incrementos de magnesio, hematocrito, fósforo y urea con discretos descensos del ácido úrico. No hubo modificaciones en el calcio, sodio ni potasio⁷. En cuanto al metabolismo óseo y mineral, no existe evidencia de una afectación significativa del mismo; el riesgo de fracturas en todos los estudios en fase 2b y 3 fue bajo (1,4%) y balanceado entre el grupo asignado a inhibidores de SGLT2 y placebo. No hay modificaciones significativas de la concentración de 25OHD3 y calcio, con leve aumento de PTH⁸.

- *Cambios transitorios del filtrado glomerular.* En el reporte del Advisory Board de la FDA de 2013, se apreció un descenso de la tasa del filtrado glomerular en el corto plazo (0-16 semanas) en los pacientes tratados con dapagliflozina en dosis de 2,5 a 10 mg en relación a placebo pero que se revirtió totalmente en el largo plazo (102 semanas) de duración de los estudios⁵.

REFERENCIAS

1. Clar C, Gill JA. Systematic review of SGLT2 inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open* 2012; 2:e001007.doi10.1136/bmjopen-2012-001007.

- Chao E, Henry R. SGLT2 inhibition a novel strategy for diabetes treatment Nature Review Drug Discovery: 2010;9:551-557.
- Rosentock and the Canagliflozin Dia 2001 Study Group. Dose ranging effects of canagliflozin a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor as add on to metformin in subject with type 2 diabetes. Diabetes Care: 2012; 35:1232-1238.
- List JF, Woo V, Morales E, et al. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 650-7.
- <http://www.fda.gov/.../AdvisoryCommittees/Committees-MeetingMaterials/.../EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM262990.pdf>. FDA briefing document. NDA 202293.
- Taharani Abd, Barnett A, Bailey C. SGLT2 inhibitors in management of diabetes. The Lancet Endocrinology and Metabolism 2013;1:140-51.no figura en el texto
- Nauck M, Del Prato S, Rohwedder K, Elze M, Parikh S. Dapagliflozin vs. glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin: 52-week results of a double-blind, randomised, controlled trial. Diabetologia 2010; 53(Suppl. 1): S1-S556.
- DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidney in glucose homeostasis a new path towards normalizing glycaemia. Diabetes, Obesity and Metabolism:2012;14:5-14.
- Leiter L. Symposium of safety and adverse effects. The role of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. Conferencia dictada en el 74th Congress American Diabetes Association, junio 2014. San Francisco, California. Resúmenes del 74th Congreso de la Asociación Americana de Diabetes 2014.

INTERACCIÓN CON DROGAS EN PACIENTES CON CO-MORBILIDADES

María Jimena Soutelo

Se define interacción potencial de los fármacos a la posibilidad de que un agente altere la intensidad de los efectos farmacológicos de otro fármaco que se administra en forma concurrente. El resultado neto puede ser el aumento o la disminución de los efectos de uno o de ambos compuestos o la aparición de un nuevo efecto que no se observa con ninguno de ellos por separado¹.

- *Interacción entre SGLT 2 y antidiabéticos orales.* Existe poca literatura hasta el presente donde se evalúen las interacciones entre los SGLT2 y los antidiabéticos orales. Kasichayanula et al.² estudiaron la co-administración de dapagliflozina con una dosis simple de antidiabéticos orales como pioglitazona, metformina, glimepirida y sitagliptina. Los autores realizaron tres estudios randomizados abiertos en individuos sanos. No hallaron diferencias significativas en la concentración máxima, ni cambios en el área bajo la curva de dapagliflozina como tampoco de los antidiabéticos orales estudiados.

- *Interacción entre SGLT2 y medicación cardiovascular.* Kasichayanula et al.³ evaluaron las interacciones de la co-administración de dapagliflozina y

simvastatina, valsartán, warfarina, digoxina e hidroclorotiazidas. Realizaron estudios abiertos en individuos sanos y analizaron los efectos de 20 mg de dapagliflozina, 40 mg de simvastatina ó 320 mg de valsartán. En otro estudio abierto sobre 30 sujetos sanos, analizaron los efectos de dapagliflozina y 25 mg de warfarina ó 0,25 mg de digoxina. Si bien se observaron incrementos del área bajo la curva del valsartán y simvastatina por dapagliflozina, los mismos no fueron significativos. Tampoco se hallaron modificaciones en la farmacodinamia de warfarina.

Asimismo se estudió la interacción de dapagliflozina con bumetadina e hidroclorotiazida⁴. En ambos estudios no se observaron interacciones farmacocinéticas ni farmacodinámicas, ni una mayor depleción de volumen o alteración del balance electrolítico. Sin embargo, dapagliflozina no está recomendada en aquellos pacientes que utilizan diuréticos de asa⁵.

- *Interacción con otras drogas.* Dapagliflozina es metabolizada principalmente por la vía del UGT1A9 a un metabolito inactivo, dapagliflozina 3-O- glucurónido. Una interacción estaría dada por las drogas que alteren dicho metabolismo. Kasichayanula et al.⁶ estudiaron la acción de rifampicina (inductor enzimático) y del ácido mefenámico (potente inhibidor de la UGT1A9) en 14 sujetos sanos. Rifampicina redujo el área bajo la curva de dapagliflozina en un 22%, mientras que el ácido mefenámico incrementó dicha área en un 51%. Una pequeña disminución de la excreción urinaria de glucosa (10%) fue observada en las primeras 24 horas de la co-administración de dapagliflozina con rifampicina. Contrariamente, se observó que el ácido mefenámico incrementó la excreción urinaria de glucosa en un 18%. Se concluye que ambas drogas no producen cambios significativos sobre la farmacocinética de dapagliflozina.

REFERENCIAS

- Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 12th Edition. Section I. General Principles. Chapter 4. Drug toxicity and poisoning. The McGraw-Hill Edition. 2011. Online.
- Kasichayanula S, Liu X, Shyu WC, Chang W, Pfister M, Griffen SC, Li T, Lacrete FP, Boulton DW. Lack of pharmacokinetic interaction between dapagliflozin, a novel sodium-glucose transporter 2 inhibitor, and metformin, pioglitazone, glimepiride or sitagliptin in healthy subjects. Diabetes, Obesity and Metabolism 2011; 13: 47-54.
- Kasichayanula S, Chang M, Liu X, Shyu WC, Griffen SC, Lacrete FP, Boulton DW. Lack of pharmacokinetic interaction between dapagliflozin and simvastatin, valsartan, warfarin, or digoxin. Adv. Ther. 2012; 29 (2): 163-177

4. Kasichayanula S, Liu X, Lacrete FP, Griffen SC, Boulton DW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose co- transporter type 2. Clin Pharmacokinet. DOI 10.1007/s40262-013-0104-3. Pushished online: 09 October 2013.
5. Forxiga: Summary of Product Characteristics. AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/.
6. Kasichayanula S, Liu X, Lacrete FP, Griffen SC, Boulton DW. Research letter: effects of rifampin and mefenamic acid on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin. Diabetes, Obesity and Metabolism 2013; 15: 280-283.

USO POTENCIAL DE ISGLT EN DIABETES TIPO 1

Fabiana Dávila

En modelos animales de diabetes tipo 1 (DM1) y diabetes tipo 2 (DM2) la capacidad renal máxima de reabsorción tubular (TM) de glucosa es mayor. En personas con diabetes tipo 1 se ha demostrado que TM de la glucosa está incrementada y la inhibición de SGLT puede reducir el TM, lo que se traduce en un aumento de la excreción urinaria de glucosa¹.

Los inhibidores de SGLT2 están clínicamente desarrollados para el tratamiento de la DM2 y han sido propuestos como una nueva estrategia terapéutica. Este mecanismo de bloqueo del cotransporte quizás también sería válido para el tratamiento de la DM1 (aunque aún están contraindicados), además porque la acción de los inhibidores SGLT1 y SGLT2 es independiente de la secreción de la insulina y su efecto antihiper glucemiante sería por el aumento de la eliminación de glucosa por orina y quizás por el mejoramiento las excursiones postprandiales de la glucemia².

Dapagliflozina es el inhibidor más estudiado, aprobado por la Unión Europea entre otros y nuestro país, pero no se ha establecido seguridad y eficacia en niños de 0 a 18 años y se advierte que no debe ser utilizado en pacientes con DM1, ni en el tratamiento de la cetoacidosis diabética³.

En el grupo de estas nuevas drogas, empagliflozin, ipragliflozin, sergliflozin, TS-071 son algunas de las que se han estudiado en modelos experimentales in vitro e in vivo en ratas inducidas a diabetes tipo 1 con estreptozotocina. Algunos de ellos se resumen a continuación:

- Ipragliflozin es un inhibidor selectivo de SGLT2 que demostró una farmacocinética dosis dependiente en la excreción de glucosa y por ende un sustancial efecto antihiper glucemiante con bajo riesgo de hipoglucemia. No afectó los estados de normoglucemia y no alteró la absorción intestinal

de glucosa ni el balance electrolítico. Se observó un incremento en el contenido pancreático de insulina, lo que sugiere que ipragliflozin podría inducir preservación del contenido de insulina⁴.

- Empagliflozin en combinación con bajas dosis de insulina glargina logró disminuir la glucemia en el corto y largo plazo, con la evidencia de la reducción de los niveles de HbA1c, en forma similar a la administración de dosis mayores de ese tipo de insulina pero sin los efectos de hipoglucemia ni aumento de peso. También redujo el nivel de ácidos grasos libres, cetonemia y masa grasa corporal⁵.

- Sergliflozin mejoró la glucemia postprandial, y el grado de efecto antihiper glucemiante correlacionó con el grado de severidad de la condición diabética. Redujo los niveles de hemoglobina glicosilada y de la glucemia de ayunas. No produjo cambios en el peso corporal ni tampoco en el ingreso de alimentos⁶.

REFERENCIAS

1. Pérez López G, González Albrarrán O, Cano Megías M. Inhibidores del cotransporte sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2): de la glucosuria renal familiar al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Nefrología: 2010; 30(6): 618-25.
2. DeFronzo RA, Davidson J, Del Prato J. The role of the kidney in the glucose homeostasis a new path towards normalizing glycaemia. Diabetes Obes. Metab. 2012; 14:5-14.
3. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121112124487/anx_124487_es.pdf.
4. Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, Yamajuku M, Kihara, Hayashizaki Y, Takasu T, Imamura M, Qun L, Tomiyama H, Kobayashi Y, Noda A, Sasamata M, Shibasaki M. Schmiedeberg N. Arch. Pharmacol. 2012; 385:423-436.
5. Luippold G, Klein T, Mark M, Grempler R. Empagliflozin, a novel potent and selective SGLT-2 inhibitor, improves glycaemic control alone and in combination with insulin in streptozotocin-induced diabetic rats, a model of type 1 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab 2012; 14: 601-607.
6. Fujimori Y, Katsuno K, Ojima K, Nakashima I, S Nakano S, Ishikawa-Takemura Y, Kusama H, Isaji M. European Journal of Pharmacology: 2009; 609:148-154.