

Diabetes en línea Biblioteca-WORLDWIDE

1. ¿Cuál es el papel (rol) de los riñones en el metabolismo de la glucosa?
2. ¿Cuál es la localización y cuál es el significado funcional de los SGLT1 y SGLT2?
3. ¿Qué efecto podría tener en los pacientes con diabetes tipo 2 inhibir la reabsorción de glucosa renal?
4. ¿Cuáles son los problemas potenciales respecto a la inhibición de la reabsorción de glucosa renal en pacientes con diabetes tipo 2?
5. ¿Qué resultados fase III, han sido publicados por cualquier inhibidores SGLT2?
6. ¿Cómo pueden atender las necesidades insatisfechas en el cuidado de la diabetes los inhibidores de los SGLT2?

1. ¿Cuál es el papel (rol) de los riñones en el metabolismo de la glucosa?

- El papel principal del riñón en la fisiología humana es mantener el volumen intravascular y el equilibrio de electrolitos y ácido-base. Aproximadamente 180 litros de plasma pasan a diario a través del sistema de filtración glomerular renal, en donde los minerales como el sodio, potasio y cloro son absorbidos y devueltos al torrente sanguíneo en lugar de pasar en la orina. La glucosa también se filtra de esta manera con el fin de conservar la energía esencial para el funcionamiento fisiológico entre comidas.¹ [diapositiva 79]
- Con una tasa de filtración glomerular diaria de 180 L, aproximadamente 162 g de glucosa deben ser reabsorbidos cada día para mantener una concentración de glucosa en plasma de 5,6 mmol / L (101 mg / dl). Por lo general, la mayor parte de esta glucosa se reabsorbe y sólo menos del 1% se excreta en la orina.² [diapositiva 79]
- La cantidad de glucosa reabsorbida por los riñones es esencialmente equivalente a la cantidad que entra al sistema, con la reabsorción aumenta la concentración de glucosa hasta aproximadamente 11 mmol / L (198 mg / dl). En este umbral, el sistema se satura y se alcanza la máxima tasa de reabsorción, o de transporte máximo de glucosa (TMG). No se puede absorber más glucosa, y los riñones comienzan a excretarla en la orina.^{4, 5} [diapositiva 82]
- 11 mmol / L (198 mg / dl) representa el umbral de concentración de glucosa teórico, la concentración real varía debido a la heterogeneidad de las nefronas, dando lugar a pequeñas diferencias en los niveles reales de la reabsorción de la glucosa y los valores de TMG entre los túbulos individuales. Por lo tanto, el umbral actual no es un solo punto, sino una curva, donde la excreción comienza a ocurrir en los niveles de glucosa en plasma de aproximadamente 10 mmol / L (180 mg / dl), y aumenta poco a poco en lugar de hacerlo rápidamente.^{4, 5} [diapositiva 82]
- Del mismo modo, cuando la reabsorción se acerca a la TMG, se inactiva en forma paralela al umbral de concentración de glucosa. La diferencia entre el TMG real y teórico se le conoce como “splay”.^{4, 5} [diapositiva 82]
- El transporte de glucosa a través de la membrana basolateral y de nuevo en el capilar peritubular está mediada por proteínas transportadoras de glucosa (GLUT) y se produce por difusión facilitada.²
- El transporte de glucosa a partir de los túbulos en las células epiteliales tubulares se logra con cotransportadores de glucosa sodio (SGLTs).²

- La reabsorción de la glucosa se produce principalmente en el túbulo proximal y es mediado por dos proteínas de transporte diferente, SGLT1 y SGLT2. SGLT1, que se produce en la sección recta del túbulo (S3), es responsable de aproximadamente el 10% de la reabsorción de la glucosa en el riñón. El otro 90% está mediada por SGLT2, que se produce sobre todo en la sección del túbulo contorneado (S1) 0.1 [diapositivas 79, 81]
- EL cotransportador Na SGLT2 +-glucosa de baja afinidad/alta capacidad media en la mayor parte de la captación de glucosa a través de la membrana apical del túbulo proximal, mientras que el cotransportador SGLT1 alta afinidad/baja capacidad reduce aún más la concentración luminal de glucosa en las partes distales del túbulo proximal.⁶ En el otro lado de la célula, el sodio es reabsorbido a través de una bomba de sodio-potasio ATPasa en el torrente sanguíneo con el fin de mantener el volumen intravascular. Este cambio altera el gradiente de concentración dentro de la célula para que la glucosa se reabsorba en el torrente sanguíneo a través del transportador GLUT2.⁷ [diapositivas 79, 81]
- El transportador GLUT2 está presente en los eritrocitos, el cerebro y otros tejidos y por lo tanto no es un candidato para la intervención farmacológica. Por el contrario, SGLT2 es específico para el túbulo proximal, por lo que la inhibición farmacológica afectará a la reabsorción de la glucosa en el riñón, pero no en otros tejidos.⁷
- La causa más común de la glucosuria es la diabetes mellitus. En la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2, la glucosa en la orina no se detecta hasta que la concentración de glucosa en sangre es superior a aproximadamente 10 mmol / L (180mg/100 dl).
- Ha habido interés en la reducción de la actividad SGLT2 en los túbulos renales en los últimos años. [Para obtener más información, enlace a la pregunta 3 y 6]

Referencias:

1. Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med.* 2007;261:32-43.
2. Neumiller JJ, White JR Jr, Campbell RK. Sodium-glucose co-transporter inhibitors. Progress and therapeutic potential in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2010; 70:377-385.
3. Butterfield WJH, Keen H, Whichelow MJ. Renal glucose threshold variations with age. *BMJ* 1967; 4:505-507.
4. Ganong WF. *Review of Medical Physiology.* 19th ed. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1999:667-695.
5. Abdul-Ghani MA. Inhibition of renal glucose absorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract.* 2008;14:782-790.
6. Vallon V, Platt KA, Cunard R, Schroth J, et al. SGLT2 mediates glucose reabsorption in the early proximal tube. *J Am Soc Nephrol.* 2010 July 8 [Epub ahead of print].
7. Hediger MA, Rhoads DB. Molecular physiology of sodium-glucose cotransporters. *Physiol Rev.* 1994;74:993-1026.

2. ¿Cuál es la localización y significancia funcional de SGLT1 y SGLT2?

1. ¿Dónde se expresa SGLT1 en el cuerpo humano?
 - SGLT1 se expresa en el intestino y el túbulo proximal del riñón.¹ [diapositiva 80]
2. ¿Cuál es el papel de SGLT1 en el cuerpo humano?
 - SGLT1 tiene una alta afinidad por la glucosa y una baja capacidad de transporte de glucosa.
 - SGLT1 está involucrado en¹ [diapositiva 80]
 - La absorción de la glucosa y galactosa de la dieta
 - En la reabsorción renal de glucosa
3. ¿Cuáles son las consecuencias de las mutaciones del gen de SGLT1?
 - La mutación del gen SGLT1 puede causar alteración de la absorción de la glucosa y la galactosa y puede causar diarrea severa.¹ [diapositiva 80]
 - Los individuos con mutaciones del gen SGLT1 deben recibir todos los hidratos de carbono en forma de fructosa o puede ocurrir desnutrición o incluso la muerte.¹ [diapositiva 80]
4. ¿Dónde se expresa SGLT2 en el cuerpo humano?
 - SGLT2 se expresa en el túbulo proximal del riñón.¹ [diapositiva 80]
5. ¿Cuál es el papel de SGLT2 en el cuerpo humano?
 - SGLT2 tiene una baja afinidad y una alta capacidad de transporte de glucosa¹ [diapositiva 80]
 - SGLT2 está involucrado únicamente en la reabsorción renal de glucosa.¹ [diapositiva 80]
6. ¿Cuáles son las consecuencias de las mutaciones del gen SGLT2?
 - Las mutaciones en el gen SLC5A2 que codifica la proteína SGLT2 son responsables de la gran mayoría de los casos de glucosuria renal familiar (FRG, por sus siglas en inglés).² (2)
 - 44 diferentes mutaciones están dispersas en el gen SLC5A2.^{3,4}
 - Los individuos con mutaciones del gen de SGLT2 excretan grandes cantidades de glucosa en la orina.⁴ [diapositiva 80]
 - En otros aspectos, estos individuos son normales. La concentración sanguínea de glucosa no es alta ni baja y el volumen de sangre se mantiene esencialmente normal debido a la reabsorción de sodio a través de otros canales. La función renal y vesical se mantienen sin afectación y este grupo de pacientes no muestra un aumento en la incidencia de enfermedad renal, diabetes o infecciones del tracto urinario.^{1,4} [diapositiva 91]
7. ¿Qué es la glucosuria renal familiar? [diapositivas 91-94]
 - La glucosuria renal familiar es un trastorno genético que sirve como modelo para los efectos de la inhibición de SGLT2. Los pacientes con esta enfermedad son asintomáticos pero tienen una alteración de la función de sus proteínas SGLT2. Como resultado, excretan entre unos pocos a aproximadamente 100 g de glucosa al día en la orina.^{1,4} [diapositiva 91]
 - Existen dos tipos de glucosuria renal familiar⁴: [diapositiva 92]
 - Los pacientes con reducción de la proteína SGLT2, tienen la reabsorción de glucosa Tm_G es menor a lo normal
 - Los pacientes con proteína SGLT2 tienen una reducción de la afinidad por la glucosa, pero una reabsorción normal de la glucosa Tm_G
 - La genética de la glucosuria renal familiar se ha estudiado en 23 familias con el trastorno y se han detectado 21 diferentes mutaciones en el gen para SGLT2.⁴ [diapositiva 93]

- Catorce de 21 individuos fueron homocigotos o heterocigotos compuestos y tuvieron glucosuria severa de 15 a 200 g/día.
 - Los miembros heterocigotos de la familia tuvieron glucosuria ausente o leve de ≤ 4.4 g/día.
 - Diversas mutaciones sin sentido, de sentido erróneo y pequeñas deleciones se encontraron dispersas en toda la secuencia de codificación de SGLT2.
- La causa de glucosuria en las dos familias restantes aún se desconoce, pero puede relacionarse con mutaciones en GLUT2, la proteína de transporte de glucosa que reside en la membrana basolateral; HNF-1 α , el cual regula la transcripción de SGLT2 o los genes para SGLT1 o SGLT3.⁴ [diapositiva 93]

Referencias:

1. Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med.* 2007;261:32-43.
2. Santer R and Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: From a Mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:133-14.
3. Caldo J, Sznajder Y, Metzger D, Rita A, et al. Twenty-one additional cases of familial renal glucosuria: Absence of genetic heterogeneity, high prevalence of private mutations in the sodium glucose cotransporter (SGLT2). *Hum Genet* 2002;111:544-577.
4. Santer R, Kinner M, Lassen CL, et al. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:2873-2882.

3. ¿Qué efecto podría tener la inhibición de la recaptura renal de glucosa en los pacientes con diabetes tipo 2?

- a. Paradójicamente, la reabsorción de glucosa puede aumentar en presencia de elevación crónica de las concentraciones de glucosa en plasma como ocurre en la diabetes, lo que contribuye a la hiperglucemia total. Este mecanismo maladaptativo se apoya en los hallazgos que demuestran que, en la diabetes tipo 2, la expresión y actividad del transportador renal de glucosa aumenta.¹ [diapositiva 94]
- b. En diabetes, la reabsorción renal de glucosa puede aumentar en términos absolutos por un incremento en la T_m renal para la glucosa. [diapositiva 95] Por lo tanto, la inhibición de la reabsorción de glucosa puede reducir la concentración plasmática de glucosa al aumentar la pérdida de glucosa a través de la orina. Esto puede lograrse por inhibición específica de SGLT2.² [diapositiva 97]
- c. La inhibición farmacológica de SGLT2 afecta la reabsorción de glucosa en el riñón pero no en otros tejidos.³ [diapositiva 80]
- d. La inhibición de SGLT2 puede reducir los niveles plasmáticos de glucosa al disminuir la T_{mG}, aumento en la tasa de excreción de glucosa o ambos.² [diapositiva 97]

- e. La reducción de los niveles de glucosa plasmática a través de la inhibición de SGLT2 puede revertir los efectos negativos de la glucotoxicidad, lo que mejora^{4,5}: [diapositiva 86]
 - i. La sensibilidad a la insulina en el músculo
 - ii. La sensibilidad a la insulina en el hígado
 - iii. La función de la célula β

Referencias:

1. 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;54:3427-3434.
2. Abdul-Ghani MA. Inhibition of renal glucose absorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2008;14:782-790.
3. Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med*. 2007;261:32-43.
4. DeFronzo RA. The triumvirate: β -cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*. 1988;37:667-687.
5. Kahn SE. Clinical review 135: the importance of beta-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4047-4058.

4.¿Cuáles son las potenciales inquietudes respecto a la inhibición de la recaptura renal de glucosa en pacientes con diabetes tipo 2?

- La inhibición de la recaptura renal de glucosa en pacientes con diabetes tipo 2 puede implicar: [diapositivas 102, 103]
 - Aumento en el volumen urinario a través del aumento en la glucosuria.¹ La pérdida de líquidos es más aparente en la fase temprana del tratamiento y puede ser benigna con la mejoría del control glucémico.
 - Depleción del volumen intravascular.² No se han reportado cambios significativos en el hematocrito hasta el momento con el uso de SGLT2. En vez de ello, la depleción leve en el volumen circulante puede tener un potencial efecto sobre la tensión arterial.
 - Susceptibilidad a infecciones del tracto urogenital.²
 - Nocturia.²
 - Desequilibrio electrolítico.²
 - Nefrotoxicidad debido a la acumulación de metabolitos de la glucosilación avanzada.²
- Los inhibidores de SGLT2 ayudan a reducir el exceso en los niveles de glucosa de manera independiente a la insulina por bloqueo de la absorción renal de glucosa y aumento en la excreción urinaria de glucosa, por lo tanto mejora el control glucémico. Además, los inhibidores de SGLT2 reducen la HbA_{1c} y el peso sin aumentar la hipoglucemia.² [diapositiva 103]
- Los inhibidores de SGLT2 bloquean los receptores de SGLT2 en el riñón, donde se reabsorbe 90% de la glucosa. En vez de reabsorberse, la glucosa se excreta a través de la orina (glucosuria). La glucosuria proporciona un ambiente favorable para el crecimiento bacteriano en el tracto urinario, lo que a menudo lleva a infección del tracto urinario.

- Los sujetos homocigotos para las mutaciones del gen de SGLT2 son asintomáticos sin importar las grandes cantidades de glucosuria (>50 g/34 h); no se esperaría que la inhibición farmacológica de SGLT2 cause poliuria, nicturia o contracción del volumen.
- La evaluación detallada de los pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 reveló aumento en el reporte de signos, síntomas y eventos sugerentes de infección del tracto urogenital. Esta es una característica común que puede observarse en casi todos/todos los medicamentos que pertenecen a la clase de los inhibidores de SGLT2.² [diapositiva 103]
- Las mutaciones del gen SLC5A2 que codifica para la proteína SGLT2 son responsables de la gran mayoría de los casos de glucosuria renal familiar (FRG).³
- La codominancia es el patrón de herencia genética que mejor se ajusta a la FRG. Sin embargo, no se observó aumento en la excreción de glucosa en todos los individuos con mutaciones similares o idénticas, lo que sugiere que el factor epigenético y otros genes del transporte renal de la glucosa pueden contribuir a la FRG.³
- Establecer la correlación definitiva genotipo-fenotipo en la FRG es difícil debido a la alta variabilidad de las mutaciones.
- La FRG se puede agrupar de acuerdo con la cantidad de glucosa excretada en una recolección de orina de 24 horas:³
 - Glucosuria leve (<10 g/1.73 m² por día), en personas con mutaciones heterocigotas sin sentido o de sentido erróneo de SGLT2.
 - Glucosuria severa (≥ 10 g/1.73 m² por día), en personas con herencia autosómica recesiva con homocigosidad o heterocigosidad compuesta para mutaciones de SGLT2.
- 44 diferentes mutaciones se encuentran dispersas a lo largo del gen SLC5A2.^{4,5}
- La genética de la glucosuria renal familiar se ha estudiado en 23 familias con el trastorno y se detectaron 21 mutaciones diferentes en el gen para SGLT2.⁵ [diapositiva 93]
 - Catorce de 21 individuos fueron homocigotos o heterocigotos compuestos y tuvieron glucosuria severa de 15 to 200 g/día.
 - Los miembros heterocigotos de la familia tenían ausencia o glucosuria leve de ≤4.4 g/día.
 - Diversas mutaciones sin sentido, de sentido erróneo y pequeñas deleciones se encuentran dispersas en la secuencia de codificación de SGLT2.
- Los pacientes con glucosuria renal no han mostrado verse afectados por consecuencias clínicas severas y esto se considera un fenotipo más que una enfermedad.
- Complicaciones que pueden acompañar a este trastorno:
 - Poliuria y enuresis⁶
 - Deshidratación episódica y cetosis durante el embarazo y la inanición⁷
 - La presencia de diversos auto-anticuerpos sin evidencia clínica de enfermedad autoinmune⁶
 - Un aumento en la incidencia de infecciones del tracto urinario^{6,8}
 - Activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, secundario a natriuresis y posible depleción del volumen extracelular^{4,9}
 - Hipercalciuria (con glucosuria renal o glucosuria renal severa con una elevada razón de calcio/creatinina)¹⁰
 - Aminoaciduria^{11,12}

Referencias:

1. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose co-transport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2009;32:650-657.
2. Abdul-Ghani MA. Inhibition of renal glucose absorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2008;14:782-790.
3. Santer R and Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: From a Mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:133-14.
4. Caldo J, Sznajder Y, Metzger D, Rita A, et al. Twenty-one additional cases of familial renal glucosuria: Absence of genetic heterogeneity, high prevalence of private mutations in the sodium glucose cotransporter (SGLT2). *Hum Genet* 2002;111:544-577.
5. Santer R, Kinner M, Lassen CL, et al. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:2873-2882.
6. De Paoli P, Battistin S, Jus A, et al. Immunological characteristics of renal glycosuria patients. *Clin Exp Immunol*. 1984;56:280.
7. Oemar BS, Byrd DJ, Brodehl J. Complete absence of tubular glucose reabsorption: A new type of renal glucosuria (type0). *Clin Nephrol* 1987; 27:156-160.
8. De Marchi S, Cecchin E, Basile A, et al. Is renal glycosuria a benign condition? *Proc Eur Dial Transplant Assoc*. 1983;20:681-685.
9. Calado J, Loeffler J, Sakalliglu O, et al. Familial renal glucosuria: SGL5A2 mutation analysis and evidence of salt-wasting. *Kidney Int* 2008;69:852-855.
10. Schneider D, Gauthier B, Trachman H. Hypercalciuria in children with renal glycosuria: Evidence of dual renal tubular reabsorptive defects. *J Pediatr* 1992;121:715-719.
11. Gotzsche O. Renal glucosuria and aminoaciduria. *Acta Med Scand*. 1977;202:65-67.
12. Sankarasubbaiyan S, Cooper C, Heilig CW. Identification of a novel form of renal glucosuria with overexcretion of arginine, carnosine, and taurine. *Am J Kidney Dis*:2001;37:1039-1043.

5. ¿Qué estudios de fase III se han publicado para cualquiera de los inhibidores de SGLT2?

En junio de 2010 se publicaron dos estudios fase III que investigaron la eficacia y seguridad de dapagliflozin, uno en *The Lancet* y otro en *Diabetes Care*.^{1,2}

Estudio Lancet¹

- El estudio publicado en *The Lancet* evaluó la eficacia y la seguridad de dapagliflozin (DAPA) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no logran un adecuado control de la glucemia con metformina. En este ensayo fase III, multicéntrico, doble ciego, paralelo, 546 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 quienes recibieron metformina ($\geq 1,500$ mg/día) y que tuvieron un control glucémico inadecuado por al menos 8 semanas previas a la inscripción en el estudio se les asignó aleatoriamente para recibir 2.5 mg, 5 mg o 10 mg DAPA o placebo. El criterio de evaluación primario del estudio era el cambio de la basal de HbA_{1c} a las 24 semanas.
- Después de 24 semanas, el promedio de cambio de la basal de HbA_{1c} fue -0.67 por 2.5 mg DAPA ($P=0.0002$), -0.7 por 5 mg DAPA ($P<0.0001$), y -0.87 por 10 mg DAPA ($P<0.0001$) comparado a -0.30

por placebo (n=134). Más pacientes lograron una HbA_{1c} ≤7% con 10 mg DAPA vs placebo (40% vs 25.9%, respectivamente; P=.0062). La reducción de masa corporal fue más prominente en los pacientes tratados con DAPA vs placebo (2.5 mg DAPA: -2.2 kg, P<0.0001; 5 mg DAPA: -3.0 kg, P<0.0001; 10 mg DAPA: -2.9 kg, P<0.0001; vs placebo:-0.9 kg). 18.1%, 19.5%, y 22.1% de los pacientes perdieron más de 5% del peso corporal total en los grupos de 2.5 mg, 5 mg, y 10 mg respectivamente.

- DAPA fue bien tolerada por los pacientes. Síntomas de hipoglucemia ocurrieron en proporción similar de pacientes en los grupos DAPA (2%-4%) y en el grupo placebo (3%). La infección de vías urinarias (IVU) no fue más prominente en los pacientes en los diferentes grupos DAPA que en el grupo placebo (2.5 mg DAPA: 4% o 6 pacientes; 5 mg DAPA: 7% o 10 pacientes; 10 mg DAPA: 8% o 11 pacientes; vs placebo: 8% o 11 pacientes). La infección genital fue mayor en los grupos DAPA que en el placebo (2.5 mg DAPA: 8% o 11 pacientes; 5 mg DAPA: 13% o 18 pacientes; 10 mg DAPA: 9% o 12 pacientes; vs placebo: 5% o 7 pacientes). Diecisiete pacientes experimentaron eventos adversos serios, incluyendo síndrome del manguito rotador, dolor precordial, fibrilación auricular e infarto del miocardio. Estos eventos cardiovasculares se observaron en 4 pacientes que tomaron 2.5 mg DAPA, 4 pacientes con 5 mg DAPA, 4 pacientes con 10 mg DAPA, y 5 pacientes en el grupo placebo.¹

Estudio Diabetes Care²

- El estudio publicado en *Diabetes Care* evaluó el papel de la monoterapia de DAPA en pacientes sin tratamiento previo con diabetes tipo 2. Este fue un ensayo fase III paralelo, doble ciego, placebo-controlado de 24 semanas. Un total de 485 pacientes con diabetes tipo 2 con HbA_{1c} basal 7.0%-10% fueron asignados aleatoriamente a 1 de los 7 grupos para recibir placebo una vez al día o 2.5 mg, 5 mg, o 10 mg de DAPA una vez al día, que recibieron el medicamento en la mañana (cohorte principal) o en la noche (cohorte exploratoria) únicamente. Los pacientes con HbA_{1c} basal elevada de 10.1%-12% (n=73) fueron asignados aleatoriamente 1:1 para recibir una dosis matutina de 5 mg o 10 mg de DAPA. El criterio de valoración principal del estudio fue el cambio desde la HbA_{1c} basal a las 24 semanas.²
- En la cohorte principal de dosis matutina, a las 24 semanas, el cambio promedio en la HbA_{1c} basal fue -0.23% con placebo; -0.58% con 2.5 mg de DAPA; -0.77% con 5 mg de DAPA (P=0.0005 vs placebo); y -0.89% con 10 mg de DAPA (P<0.0001 vs placebo). En la cohorte principal de dosis nocturna, a las 24 semanas, el cambio promedio en la HbA_{1c} fue -0.83% en 2.5 mg de DAPA; -0.79% en 5 mg de DAPA; y -0.79% en 10 mg de DAPA. En el grupo de dosis matutina de HbA_{1c} "alta" (HbA_{1c} ≤10.1), el cambio promedio en HbA_{1c} a las 24 semanas fue -2.88% en 5 mg de DAPA y -2.66 mg en 10 mg de DAPA.²
- El cambio de peso en la cohorte principal fue de -2.2 kg con placebo (n=75); -3.3 kg con 2.5 mg de DAPA (n=65); -2.8 kg con 5 mg de DAPA (n=64); y -3.2 kg con 10 mg de DAPA (n=70). Sorpresivamente, se observó una mayor reducción de peso con las mismas dosis de dapagliflozin cuando se tomaron en la tarde: -3.8 kg con 2.5 mg de DAPA (n=67); -3.6 kg con 5 mg de DAPA (n=68), y -3.1 kg con 10 mg de DAPA (n=76).²
- Se observó hipoglucemia en 2.7% de los pacientes en el grupo placebo; 1.5%, 0%, and 2.9% de los pacientes en las cohortes de dosis matutina de 2.5 mg, 5 mg, and 10 mg de DAPA, respectivamente; 1.5%, 0%, y 1.3% de los pacientes en las cohortes de dosis nocturna de 2.5 mg, 5 mg, y 10 mg de

DAPA, respectivamente; y 2.9% y 0 de los pacientes en los grupos de dosis matutina con HbA_{1c} “alta” (HbA_{1c} ≤10.1). Como se esperaba, las infecciones del tracto urogenital se encontraron más frecuentemente en los grupos DAPA en comparación con placebo. Eventos indicativos de infección genital se observaron en 1.3% de los pacientes en el grupo placebo; 7.7%, 7.8%, y 12.9% de los pacientes en las cohortes de dosis matutina de 2.5 mg, 5 mg, y 10 mg de DAPA, respectivamente; 9.0%, 4.4% y 2.2% de pacientes en las cohortes de dosis nocturna de 2.5 mg, 5 mg, y 10 mg de DAPA, respectivamente; y 5.9% y 17.9% de los pacientes en los grupos de dosis matutina de HbA_{1c} “alta” (HbA_{1c} ≤10.1). Eventos que sugieren se IVU se observaron en 4.0% de los pacientes en el grupo placebo; 4.6%, 12.5%, y 5.7% de los pacientes en las cohortes de dosis matutina de 2.5 mg, 5 mg, y 10 mg de DAPA, respectivamente; 7.5%, 11.8%, y 6.6% de los pacientes en las cohortes de dosis nocturna de 2.5 mg, 5 mg, and 10 mg de DAPA, respectivamente; y 8.8% y 15.4% de los pacientes en los grupos de dosis matutina con HbA_{1c} “alta” (HbA_{1c} ≤10.1).²

- Parece que DAPA disminuye significativamente la HbA_{1c} y reduce el peso de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Además, no se observan eventos mayores de hipoglucemia relacionados con el medicamento. Por último, se notó un aumento de los eventos de infección del tracto urogenital con DAPA, tal como con cualquier inhibidor SGLT2.
- Por favor revise otros resultados de estudios preclínicos y clínicos fase II en el lote de diapositivas. [diapositivas 98-103]

Referencias:

1. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;375:2223-2233.
2. 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 III trial. *Diabetes Care*. 2010 June 21 [Epub ahead of print].

6. ¿Cómo cubren los inhibidores de SGLT2 las necesidades insatisfechas en el cuidado de la diabetes?

- a. Los inhibidores SGLT2 funcionan al: [diapositiva 76]
 - i. Inhibir la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal renal, lo cual resulta en glucosuria. La glucosuria conduce a una disminución de la glucosa plasmática, revirtiendo la glucotoxicidad.
 - ii. Complementar la acción de otros agentes antidiabéticos, incluyendo la insulina.
- b. La inhibición de SGLT2 puede proveer soluciones a estos dilemas no resueltos en las formas siguientes:¹ [diapositiva 107]
 - i. Manejo del peso: los inhibidores de SGLT2 promueven la pérdida de peso al aumentar la glucosuria, lo que drena glucosa del torrente sanguíneo y estimula el catabolismo de los adipocitos para obtener energía.

- ii. Múltiples defectos de diabetes tipo 2: Recientemente se ha identificado la reabsorción renal aumentada de glucosa en la diabetes tipo 2. Los inhibidores de SGLT2 corrigen este novedoso defecto.
- iii. Efectos adversos de la terapia: Entre los eventos adversos, la hipoglucemia puede ser la mayor barrera para un óptimo control glucémico por la inquietud de la seguridad a corto plazo así como el riesgo a largo plazo del desconocimiento de la hipoglucemia (que se produce por episodios repetitivos de hipoglucemia). Porque su función es completamente independiente de la insulina, los inhibidores de SGLT2 no aumentan el riesgo de hipoglucemia.
- iv. Hiperglucemia: Llevar a las metas de $HbA_{1c} \leq 7\%$ en los años inmediatamente después del diagnóstico de diabetes está asociado con una reducción a largo plazo en el riesgo de complicaciones diabéticas. El mecanismo de acción único de los inhibidores de SGLT2 complementa el de otros agentes antidiabéticos, haciéndolos extremadamente apropiados para la terapia combinada.
- v. Riesgo CV (control de lípidos e hipertensión): Las mejorías en peso y glucemia logrados con la inhibición de SGLT2 apoyara a tratamientos que más directamente reducen el riesgo cardiovascular (p. ej., estatinas y agentes antihipertensivos).
- vi. Los inhibidores de SGLT2 son apropiados para los pacientes con diabetes tipos 1 y 2.

Referencia:

Abdul-Ghani MA. Inhibition of renal glucose absorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract.* 2008;14:78