

Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2), el riñón como objetivo en el control glucémico de la diabetes mellitus tipo 2

López-Hernández MA

Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 es una de las enfermedades crónicas más graves y prevalentes a la fecha, y constituye una causa muy importante de morbilidad y mortalidad en el mundo. A pesar del gran número de fármacos que existen para el control de la diabetes muchas personas con esta afección no logran un buen control de las cifras de glucosa. La hiperglucemia es el blanco terapéutico primordial en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, y se han desarrollado múltiples familias de fármacos para lograr el control glucémico que evite complicaciones a corto y largo plazos. Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2) son una nueva familia de fármacos que reducen la reabsorción renal de glucosa e incrementan su eliminación urinaria, disminuyendo las concentraciones de glucosa.

PALABRAS CLAVE: fármacos contra la diabetes, diabetes mellitus tipo 2, inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2, homeostasia de la glucosa.

Med Int Méx. 2017 May;33(3):363-371.

Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors, kidney as objective in the glycemic control of diabetes mellitus type 2.

López-Hernández MA

Abstract

Type 2 diabetes is the most important and prevalent chronic disease today, being an important morbidity and mortality cause worldwide. Despite the great number of medications for diabetes control, many people with this condition do not achieve good glycemic control. Hyperglycemia is the key therapeutic focus in diabetes mellitus management, with many drug families developed to the date for get the target glucose level for prevent the acute and long term complications of this disease. Sodium glucose co-transporter type 2 inhibitors (SGLT2) are a new drug family that reduce renal glucose reabsorption and increase the urinary glucose elimination, thus lowering the blood glucose levels.

KEYWORDS: diabetes therapy; type 2 diabetes mellitus; sodium glucose co-transporter; type 2 inhibitors; glucose homeostasis

División de Medicina Interna, Hospital General de Ecatepec Dr. José María Rodríguez, ISEM, Estado de México.

Recibido: 23 de septiembre 2016

Aceptado: enero 2017

Correspondencia

Dr. Marco Antonio López Hernández
niklaus2003@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

López-Hernández MA. Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2), el riñón como objetivo en el control glucémico de la diabetes mellitus tipo 2. Med Int Méx. 2017 mayo;33(3):363-371.

ANTECEDENTES

Aunque la hiperglucemia es el blanco primordial en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, varios pacientes no logran el control óptimo de las cifras de glucosa. Esta revisión examina los datos de eficacia y seguridad de los inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en pacientes con diabetes mellitus, aunque las complicaciones microvasculares como: nefropatía, retinopatía y neuropatía pueden ser motivo de incapacidad severa al ocasionar ceguera, deterioro renal progresivo y amputaciones no traumáticas. La hiperglucemia incrementa el riesgo de estas complicaciones microvasculares y su control disminuye dicho riesgo. La adiposopatía, que es el incremento del balance calórico positivo que lleva a la hipertrofia de adipocitos, acumulación de grasa visceral, lipotoxicidad y la subsecuente respuesta endocrina e inmunitaria alterada del tejido adiposo, es a menudo el promotor inicial de la resistencia a la insulina y de esta manera de la hiperglucemia.¹

Una vez que se han incrementado las concentraciones de glucosa sérica, la hiperglucemia crónica por sí misma puede dificultar el control al promover la resistencia a la insulina y alterar la función de la célula beta pancreática, esto a través de la reducción de supervivencia de la célula beta, disminuyendo la transcripción del gen de la insulina y la síntesis y secreción de insulina a través de un proceso denominado glucotoxicidad.^{2,3}

A la fecha se cuenta con un vasto arsenal terapéutico para el manejo de la diabetes, con fármacos con múltiples dianas terapéuticas que tienen como meta fundamental el control glucémico, el cual se ha asociado con retraso en la aparición de las complicaciones crónicas de

la diabetes mellitus.⁴⁻¹¹ Algunos estudios no son concluyentes al demostrar la eficacia del control intensivo de la glucemia comparado con el control estándar en cuanto a la reducción de la enfermedad macrovascular en diabetes mellitus tipo 2.¹²⁻¹⁴

La interpretación de los datos existentes es que el potencial del control intensivo contra el control menos estricto de la glucemia depende del mecanismo de acción del agente farmacológico que se prescriba, además de la velocidad de control de la glucemia. El mayor potencial de beneficios en enfermedad cardiovascular parece ocurrir con fármacos con efectos más favorables en los factores de riesgo cardiovascular y menor potencial de causar hipoglucemia.

La meta de control de hemoglobina glucosilada (HbA1c) de la Asociación Americana de Diabetes, la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes y de la Federación Internacional de Diabetes es menos de 7%.¹⁵⁻¹⁷

Las modificaciones en el estilo de vida, como las intervenciones en nutrición y actividad física, son importantes para el control glucémico y la salud en general de los pacientes con diabetes mellitus. La gran mayoría de los pacientes requieren, además de las modificaciones en el estilo de vida, fármacos que disminuyan las concentraciones de glucosa sérica.

Con el desarrollo de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2, el riñón se ha reconocido como un órgano blanco en el manejo de la diabetes mellitus.

Reabsorción tubular de glucosa

Las funciones clave en el riñón que ayudan a mantener la homeostasia de la glucosa involucran a la gluconeogénesis, la captación de glucosa procedente de la circulación y la reab-

sorción de glucosa del filtrado glomerular. Si se considera una concentración de glucosa de 100 mg/dL, y una tasa de filtrado glomerular normal de aproximadamente 180 litros diarios, los individuos sanos filtran alrededor de 180 g al día de glucosa. Casi toda la glucosa es reabsorbida en el túbulo contorneado proximal y regresada a la circulación, esto a través de un proceso tan eficaz que en la orina en sujetos sanos no se excreta nada de glucosa. Este sistema es altamente eficiente y permite la conservación de glucosa, que es una fuente valiosa de energía. Los riñones producen a través de la gluconeogénesis 15 a 55 g de glucosa al día y metabolizan 25 a 35 g de ésta diariamente. La reabsorción renal de glucosa es el mecanismo primario mediante el cual los riñones influyen en la homeostasia de la glucosa.¹⁸

Para la recuperación de glucosa en el filtrado, el riñón utiliza dos tipos de proteínas transportadoras unidas a la membrana: SGLT, que son importadores de sodio y glucosa, y GLUT, que son proteínas uniportadoras de glucosa. La reabsorción de glucosa en el filtrado glomerular ocurre a través de SGLT en el túbulo contorneado proximal, en un proceso que es independiente de insulina. Aproximadamente 90% del filtrado renal de glucosa es reabsorbido en el primer segmento, denominado S1, del túbulo contorneado proximal, mediante SGLT2, un transportador de baja afinidad y alta capacidad; y el restante 10% se reabsorbe en el segmento distal, denominado S3, mediante SGLT1, que es un transportador de alta afinidad y baja capacidad.^{19,20}

En el riñón, SGLT2 y SGLT1 están localizados en la superficie luminal de las células epiteliales del túbulo contorneado proximal. SGLT2 se expresa de manera menor en otros órganos, incluido el hígado. Mientras que SGLT1 se expresa extensamente en el intestino delgado, donde tiene un papel importante en la absorción de glucosa.²⁰

La glucosa reabsorbida en el túbulo contorneado proximal retorna a la circulación a través de GLUT2 en el segmento S1/S2, y a través de GLUT1 en el segmento S3 del túbulo contorneado proximal. Esto mediante un proceso pasivo que no requiere ingreso de energía.

La cantidad de glucosa filtrada en el riñón se incrementa en forma lineal con la glucemia plasmática hasta que el transporte máximo de glucosa se alcanza. Una vez que esto ocurre, el sistema se satura y el exceso de glucosa permanece en el filtrado y es excretado en la orina. En sujetos sanos, el transporte máximo de glucosa es equivalente a una tasa de filtración de 260 a 350 mg/min. La concentración de glucosa plasmática a la que se alcanza el transporte máximo de glucosa es llamada umbral renal, y ocurre aproximadamente a los 200 mg/dL. Este umbral puede cambiar entre nefronas individuales, debido a variaciones en su actividad y capacidad de reabsorción.^{21,22}

Manejo de la glucosa renal en la diabetes mellitus tipo 2

En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 el manejo de la glucosa por el riñón se encuentra alterada, con incremento del transporte máximo de glucosa y excreción de ésta por la orina. El transporte máximo de glucosa puede aumentar 20% o más en pacientes con diabetes mellitus comparados con sujetos sanos.²³ Además, la expresión de GLUT2 y SGLT2 puede estar intensificada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.^{24,25} Este proceso puede considerarse una mala adaptación en la que estos receptores atenúan la glucosuria, como resultado del incremento en la reabsorción de glucosa y la subsecuente acentuación de la hiperglucemia. La inhibición de este ciclo induciría mayor excreción de la glucosa a través de la orina y reducción de las concentraciones plasmáticas de glucosa.²⁶

La reabsorción renal de glucosa como diana de los inhibidores de SGLT2

La inhibición de SGLT2 constituye una opción atractiva para el tratamiento de la diabetes. Los inhibidores de SGLT2 reducen el transporte máximo de glucosa, de modo que se reabsorba menos glucosa en el túbulo contorneado proximal; también disminuyen el umbral renal de glucosa, por lo que la excreción urinaria de glucosa ocurre con menores concentraciones de glucosa en plasma. El resultado neto es un incremento en la glucosuria y un decremento en la glucemia. Además de contribuir potencialmente a la disminución de los síntomas de hiperglucemia y complicaciones de la diabetes mellitus, la normalización de las concentraciones plasmáticas de glucosa puede reducir los efectos adversos de la glucotoxicidad, la resistencia a la insulina y la gluconeogénesis, y potencialmente mejorar la función de la célula beta pancreática.²⁷

Inhibidores de la proteína transportadora de sodio y glucosa tipo 2

La florizina es un glucósido que se encuentra en forma natural en varias plantas, como la corteza de la raíz del manzano y otros árboles frutales, y es el prototipo de los inhibidores del transportador de sodio y glucosa tipo 2. La florizina se aisló en el siglo XIX; la investigación mostró evidencia de que alteraba la excreción renal de glucosa y podía mejorar el control glucémico.^{28,29}

Estudios realizados en la década de 1950 revelaron que la florizina bloqueaba el transporte de glucosa en varios tejidos, incluidos el riñón y el intestino delgado,³⁰ y se encontró de forma subsecuente que esto se debía a la inhibición de las proteínas SGLT. La florizina es un potente inhibidor de SGLT1 y de SGLT2, pero con mayor afinidad por SGLT2.²⁸ Durante las investigacio-

nes efectuadas en la década de 1980 se encontró que la excreción de glucosa en orina era efectiva para reducir la hiperglucemia mediante un mecanismo independiente de insulina, sin causar hipoglucemia.^{31,32} Los estudios en animales también demostraron que la florizina incrementaba la sensibilidad a la insulina sin afectar la acción de ésta en controles sanos, y que la hiperglucemia y la resistencia a la insulina regresaban tras la suspensión de la florizina.³¹

La florizina no pudo usarse para desarrollar un agente terapéutico, por su baja selectividad para SGLT2, y dio como resultado la inhibición de SGLT1 y de SGLT2. Al expresarse SGLT1 primariamente en el intestino delgado, en donde es responsable de la absorción de glucosa y galactosa procedentes de la dieta, la inhibición de SGLT1 puede condicionar efectos gastrointestinales adversos, como diarrea, deshidratación y malabsorción. En segundo lugar, la florizina tiene baja biodisponibilidad por vía oral y es transformada en fletina por las glucosidasas intestinales, la cual es un potente inhibidor de GLUT1, que puede interferir con la captación de glucosa en varios tejidos como el sistema nervioso central.

La investigación subsecuente se enfocó en derivados de la florizina, componentes glucósidos -O o -C con mayor estabilidad, mejor biodisponibilidad y más selectividad de SGLT2. El primer inhibidor de SGLT2 reportado fue T1095, una prodroga que era convertida en el hígado a su forma activa T1095A.³³ Aunque T-1095 mostró mayor selectividad para SGLT2 y un efecto glucosúrico dependiente de la dosis en los estudios preclínicos, su inhibición no selectiva de SGLT1 llevó a su suspensión. Otros O-glucósidos, como la sergliflozina fueron descontinuados durante la fase 2 de los estudios. La investigación se enfocó entonces en los componentes C-glucósidos, que tenían la ventaja de mayor estabilidad metabólica.

Dapagliflozina

La dapagliflozina fue aprobada en la Unión Europea en 2012. Estudios realizados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 demuestran que reduce los valores de hemoglobina glucosilada y glucemia de ayuno en forma significativa, con pruebas a largo plazo (más de 100 semanas) que apoyan su eficacia sostenida.³⁴⁻³⁶

La monoterapia con 2.5 a 50 mg de dapagliflozina al día por 12 semanas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 resultó en la excreción urinaria de 52 a 85 g de glucosa por día al final del periodo de estudio, en comparación con la pérdida de 6 g al día con placebo o metformina.³⁷ La dapagliflozina también demostró la reducción de peso corporal, con pérdida de 2 kg comparada con placebo.^{34,38}

En términos de seguridad y tolerancia, la dapagliflozina se relacionó con un pequeño incremento en la incidencia de eventos de hipoglucemia leve (0 a 10%) comparada con el grupo control (1 a 9%), aunque no fue significativo.^{35,39,40} Un estudio en el que se administró dapagliflozina combinada con insulina y menos de dos agentes antidiabéticos orales reportó tasas discretamente elevadas de eventos de hipoglucemia (56% en el grupo de dapagliflozina contra 51.8% en el grupo control).⁴¹

La dapagliflozina redujo la presión arterial sistólica aproximadamente 5 mmHg, sin incremento significativo de la frecuencia cardíaca o de hipotensión ortostática.^{40,41} Las tasas de hipotensión, deshidratación e hipovolemia fueron similares con dapagliflozina (1-2%) y con placebo (0-1%).⁴¹ El tratamiento con dapagliflozina no se relacionó con toxicidad renal aguda ni con deterioro de la función renal.⁴²

Canagliflozina

La canagliflozina a dosis de 50 a 300 mg una vez al día se evaluó como monoterapia en

pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin tratamiento previo⁴³ o en terapia de combinación con metformina,⁴⁴⁻⁴⁶ otros antidiabéticos orales⁴⁷⁻⁵⁰ o insulina.^{51,52}

Redujo de forma significativa las concentraciones de hemoglobina glucosilada y de glucosa de ayuno respecto a la línea basal en estudios de 12 a 52 semanas de duración, con reducciones modestas del peso corporal (2.9 kg comparado con los grupos control). La presión arterial sistólica con canagliflozina sola y combinada se redujo entre 0.8 y 6.8 mmHg.

Las tasas de hipoglucemia fueron bajas y similares entre los grupos de pacientes que recibieron canagliflozina (2.6%), placebo (2.3%) o un fármaco comparador (5%). La información para prescribir de canagliflozina especifica que las tasas de hipoglucemia son más altas cuando se prescribe combinada con insulina o sulfonilureas. Las infecciones genitales micóticas fueron más altas con canagliflozina (3-15%) que con placebo (0-6%), pero de intensidad leve a moderada, y ninguna llevó a la discontinuación del estudio.^{43,44,46-48} Al igual que con la dapagliflozina, las infecciones micóticas genitales fueron más frecuentes en mujeres. Las tasas reportadas de infecciones de las vías urinarias mostraron una tendencia similar. Ocurrieron más infecciones urinarias en el grupo de pacientes que recibieron canagliflozina (2.3 a 12%) que en los grupos con placebo o comparador (2 a 8%); los eventos fueron leves a moderados y respondieron al tratamiento estándar.⁴³⁻⁴⁷

Empagliflozina

La empagliflozina a dosis de 1 a 50 mg una vez al día se evaluó como monoterapia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin tratamiento previo,^{53,54} o en combinación con metformina,⁵⁵⁻⁵⁸ otros agentes antidiabéticos orales⁵⁹ o terapias basadas en insulina.⁶⁰

Cuadro 1. Cotransportadores de sodio glucosa (SGLT)

Proteína transportadora	Distribución	Función	Enfermedad asociada
SGLT1	Intestino, tráquea, riñón, corazón, cerebro, testículo, próstata	Cotransportador activo de sodio, glucosa y galactosa a través del borde en cepillo intestinal y segmento S3 del túbulo proximal del riñón	Mutaciones de SGLT1 asociadas con malabsorción congénita de glucosa y galactosa
SGLT2	Riñón, cerebro, hígado, tiroides, músculo, corazón	Cotransportador activo del sodio y la glucosa en el segmento S1 del túbulo proximal del riñón	Mutaciones de SGLT2 asociadas con glucosuria renal familiar
SGLT3	Intestino, útero, pulmón, cerebro, testículo y tiroides	No es un transportador de glucosa en humanos, posiblemente es un sensor de glucosa	Desconocido
SGLT4	Intestino, riñón, hígado, cerebro, pulmón, tráquea, útero y páncreas	Desconocido	Desconocido
SGLT5	Corteza renal	Desconocido	Desconocido
SGLT6	Cerebro, riñón, médula espinal e intestino delgado	Desconocido	Desconocido

Se observó que reduce de forma significativa los valores de hemoglobina glucosilada y de glucemia de ayuno, así como el peso corporal (más de 2 kg contra placebo). La empagliflozina a dosis de 10 a 25 mg al día redujo la presión arterial sistólica en aproximadamente 2 a 5 mmHg después de 24 semanas.^{54,57,58}

Las tasa de hipoglucemia fueron bajas con empagliflozina sola (0.4 a 1.8%) y comparables con las de placebo (0.4%) y fármacos comparadores (monoterapia con metformina, 7.1%; monoterapia con sitagliptina, 0.4%). Las tasas de hipoglucemia fueron más altas cuando la empagliflozina se combinó particularmente con insulina o sulfonilureas.⁵⁹

Después de 24 semanas se reportaron infecciones urinarias en 8 a 10% de los pacientes que recibieron empagliflozina comparados con 8% de los que tomaron placebo, y las tasas de infección genital fueron de 2.3 a 2.7% para empagliflozina comparadas con 0.9% del grupo placebo.⁶¹

Ipragliflozina

La ipragliflozina se está desarrollando actualmente en Japón. Se evaluó una dosis de 50 a 300 mg una vez al día como monoterapia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin tratamiento previo,^{62,63} o en terapia de combinación con metformina⁶⁴ y otros agentes antidiabéticos orales,⁶⁵ y se encontró un descenso significativo de la hemoglobina glucosilada y glucemia de ayuno comparadas con placebo a las 12 y 24 semanas. La ipragliflozina como monoterapia indujo disminución de peso de 1.47 kg comparada con placebo a las 16 semanas.⁶³ Después de 12 a 16 semanas la presión arterial sistólica se redujo de 3.2 a 4.3 mmHg en el grupo tratado con ipragliflozina comparado con el de placebo.^{63,64}

Se reportó hipoglucemia en 1 a 5.9% de los pacientes con ipragliflozina, y en 3% de los grupos de placebo o comparador.^{64,65} Durante un estudio de 12 semanas, las infecciones urinarias fueron raras y se registraron en todos los grupos de tratamiento (placebo 6.1% contra ipragliflozina 1.4 a

6.9%).⁶⁴ Las infecciones genitales ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de ipragliflozina que en el de placebo (3 a 4.3% contra 1.5%, respectivamente).⁶⁴

Hay pocos análisis disponibles hasta el momento de otros inhibidores de SGLT2 en desarrollo clínico.

CONCLUSIONES

Los inhibidores del cotransportador tipo 2 de sodio-glucosa representan un abordaje novedoso en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 que es independiente de la secreción de insulina y la actividad de la misma. Los ensayos clínicos han apoyado la eficacia y seguridad de los inhibidores de SGLT2 en terapia de combinación con metformina, sulfonilureas y tiazolidinedionas, inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) o insulina. Estos fármacos tienen aplicación potencial en pacientes que son intolerantes a la metformina por efectos adversos de tipo gastrointestinal.

Los inhibidores de SGLT2 mejoran el control glucémico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, disminuyendo las cifras de HbA1c y de glucemia de ayuno, y tienen potencial para reducir discretamente el peso corporal y la presión arterial, los cuales son también objetivos terapéuticos para minimizar el riesgo cardiovascular en estos pacientes.

Los inhibidores de SGLT2 son fármacos por lo general bien tolerados, con pocos efectos adversos reportados hasta el momento. Cuando se contrastan con grupos comparadores, los eventos de hipoglucemia vinculados con inhibidores de SGLT2 son principalmente leves y no significativos desde el punto de vista estadístico. Entre los efectos adversos de estos agentes existe un incremento en el riesgo de infecciones genitales, que afectan más comúnmente a mujeres.

REFERENCIAS

1. Bays HE. Adiposopathy, diabetes mellitus, and primary prevention of atherosclerotic coronary artery disease: treating "scik fat" through improving fat function with antidiabetes therapies. *Am J Cardiol* 2012;110:4B-12B.
2. Kaiser N, Leibowitz G, Nesher R. Glucotoxicity and beta cell failure in type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:5 5-22.
3. Del Prato S. Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of Type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies. *Diabet Med* 2009;26:1185-1192.
4. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993;329:3004-3009.
5. Diabetes Control and Complications Trial Research (DCCT) group. The effect of intensive treatment of diabetes mellitus on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Eng J Med* 1993;329:977-986.
6. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-117.
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 1998;352:837-853.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 1998;352:854-865.
9. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412.
10. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572.
11. Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J, et al. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2013;83:517-523.
12. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288-2298.
13. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saaditan-Elahi M, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events

- in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2011;343:d6898.
14. Avitabile NA, Banka A, Fonseca VA. Glucose control and cardiovascular outcomes in individuals with diabetes mellitus: lessons learned from the megatrials. *Heart Fail Clin* 2012;8:513-522.
 15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2014. *Diabetes Care* 2014;37:s14-80.
 16. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-1379.
 17. International Diabetes Federation. Global guidelines for type 2 diabetes. 2013. Disponible en www.idf.org/guidelines. Revisado el 27 de mayo de 2014.
 18. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diab Med* 2010;27:136-142.
 19. Hediger MA, Rhoads DB. Molecular physiology of sodium glucose cotransporters. *Physiol Rev* 1994;74:993-1026.
 20. Wrigth EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev* 2011;91:733-94.
 21. Moe OW, Wright SH, Palacin M. Renal handling of organic solutes. In: Brenner BM, editor. *Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008:214-247.
 22. Silverman M, Turner JR. Glucose transport in the renal tubule. In: Windhager, editor. *Handbook of physiology*. New York: Oxford University Press; 1992:217-238.
 23. Mogensen CE. Maximum tubular reabsorption capacity for glucose and renal hemodynamics during rapid hypertonic glucose infusion in normal and diabetics subjects. *Scan J Clin Lab Invest* 1971;28:101-109.
 24. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 2005;54:3427-3434.
 25. Vestri S, Okamoto MM, de Freitas HS, et al. Changes in sodium or glucose filtration rate modulate expression of glucose transporters in renal proximal tubular cells of rat. *J Membr Biol* 2001;82:105-112.
 26. Bays H. From victim to ally: the kidney as an emerging target for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2009;25:671-681.
 27. Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes Care* 1990;13:610-630.
 28. Eherenkranz JR, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:31-38.
 29. Withe JR Jr. Apple trees to sodium glucose co-transporter inhibitors: a review of SGLT2 inhibition. *Clin Diabetes* 2010;28:5-10.
 30. Alvarado F, Crane RK. Phlorizin as a competitive inhibitor of the active transport of sugars by hamster small intestine, *in vitro*. *Biochim Biophys Acta* 1962;56:170-172.
 31. Rossetti L, Smith D, Shulman GI, Papachristou D, DeFronzo RA. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest* 1987;78:1510-1515.
 32. Rossetti L, Shulman GI, Zawulich W, DeFronzo RA. Effect of chronic hyperglycemia on *in vivo* insulin secretion in partially pancreatectomized rats. *J Clin Invest* 1987;80:1037-1044.
 33. Oku A, Ueta K, Arakawa K, et al. T1095, an inhibitor of Na⁺-glucose cotransporters, may provide a novel approach to treating diabetes. *Diabetes* 1999;48:1794-1800.
 34. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastein A, List JF. Effect 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.
 35. 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 noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011;34:2015-2022.
 36. Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab* 2013. Doi 10.1111/dom.12187.
 37. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:650-657.
 38. Wilding JP, Norwood P, T'Joan 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;32:1656-1662.
 39. Strojek K, Yoon KH, Hruva V, Elze M, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double blinded, active-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:928-938.
 40. Rosentrock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care* 2012;35:1473-1478.
 41. 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;156:405-415.
 42. Ptaszynska A, Chalamandaris AG, Sugg JE, Johnsson KM, Parikh S, List JL, effect of dapagliflozin on renal function. *Diabetes* 2012;61(suppl):A283(Abstract1098-P).

43. Stenlof K, Cefalu WT, Kim KA, 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.
44. Rosenstock J, Aggarw N, Polidori D, et al. Dose ranging effects of canagliflozin, a sodium- glucose co-transporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:1232-1238.
45. Wilding J, Mathieu C, Deng L, et al. Canagliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, improves glycaemia in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin plus sulphonylurea. *Diabetologia* 2012;55(Suppl 1):S315 (abstract 766).
46. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomized, double-blind, phase 3 non inferiority trial. *Lancet* 2013;382:941-950.
47. Scherthaner G, Gross JL, Rosenstock J, et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin and sulphonylurea: a 52 week randomized trial. *Diabetes Care* 2013;36:2508-2515.
48. Yale JF, Bakris G, Cariou B, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:463-473.
49. Bode B, Stenlöf K, Sullivan D, Usiskin K. Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Hosp Pract* (1995) 2013;41(2):72-84.
50. Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, et al. Efficacy and safety of canagliflozin (CANA) in subjects with type 2 diabetes mellitus (T2DM) on metformin (MET) and pioglitazone (PIO) over 52 weeks. *Diabetes* 2013; 62 (Suppl. 1): A284 (Abstract 1098-P).
51. Devinevi 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 Obes Metab* 2012;14:539-545.
52. Matthews DR, Fulcher G, Perkovic V, et al. Efficacy and safety of canagliflozin (CANA), an inhibitor of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) added-on insulin therapy ± oral agents in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012;55(Suppl. 1):S314 (Abstract 764).
53. Ferranini E, Seman L, Seewaldt-Becker E, Hantel S, et al. A phase IIb, randomized placebo-controlled study of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:721-728.
54. Roden M, Weng J, Eilbrach J, et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013. Doi:10.1016/S2213-8587(13)70084-6.
55. Rosenstock J, Seman LJ, Jelaska A, et al. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2013. Doi:10.1111/dom.12185.
56. Woerle HJ, Ferranini E, Berk A, Manunebo M, Pinnetti S, Broedl UC. Safety and efficacy of empagliflozin as monotherapy or add-on to metformin in a 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2012;61(suppl):LB13 (Abstract 49-LB).
57. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2013. Doi 10.2337/dc12-2673.
58. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T. Empagliflozin as add-on to metformin for 24 weeks improves glycemic control in patients with type 2 diabetes (T2DM). *Diabetes* 2013;62(Suppl 1):A282 (Abstract 1092-P).
59. Kovacs CS, Seshia V, Swallow R, et al. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2013. Doi 10.1111/dom.12188.
60. Rosenstock, Jelaska A, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ. Empagliflozin as add-on to basal insulin for 78 week improves glycemic control with weight loss in insulin. Treated type 2 diabetes (T2DM). *Diabetes* 2013;62(Suppl 1):A285(abstract 1102-P).
61. Härin HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2013. Doi:10.2337/dc 12-2673.
62. Schwartz SL, Akinlade B, Klasen S, et al. Safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamics profiles of ipragliflozin (ASP1941), a novel and selective inhibitor of sodium-dependent glucose co transporter 2, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:1219-1227.
63. Kashiwagi A, Takinami Y, Kazuta K, et al. Ipragliflozin improved glycemic control with additional benefits of reductions of body weight and blood pressure in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: BRIGTHEN Study. *Diabetologia* 2011;54 (Suppl.1):S68 (abstract 149).
64. Wilding JP, Ferrannini E, Fonseca VA, Wilpshaar W, Dhanjal P, et al. Efficacy and safety of ipragliflozin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a dose finding study. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:403-409.
65. Kashiwagi A, Shiga T, Akiyama N, et al. Ipragliflozin reduced HbA1c and body weight in Japanese type 2 diabetes patients who have inadequate glycaemic control on sulphonylurea or pioglitazone alone. *Diabetologia* 2012;(Suppl 1):S302 (Abstract 739).