

Visión integral de la farmacología

de los inhibidores de los co-transportadores de sodio/glucosa: pasado, presente y futuro

An Integral Vision of the Pharmacology of Sodium/Glucose Co-transporter Inhibitors: Past, Present, and Future

Alex Patricio Morales Carrasco, MD^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-7991-0685>, Patricio Orellana Quezada, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-8149-3200>, Freddy Betancourt Bohórquez, MD¹ <https://orcid.org/0000-0001-6327-6440>, Johanna Muñoz Arévalo, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-0796-1117>, Fernanda Telenchana Adame, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-5447-440X>, Carolina Guamán Cataña, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-5452-0605>, Freddy Monge Paladines, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-5574-642X>, María Belén Gutiérrez Yépez, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-3958-3093>, José Albán Intriago, MD¹ <https://orcid.org/0000-0003-0346-2406>

¹Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". Proyecto de investigación: "Estrategias regionales para la prevención y control de las enfermedades cardiovasculares en América Latina y el Caribe".

²Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social. Ambato. República del Ecuador.

*Autor de correspondencia: Alex Patricio Morales Carrasco, MD. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". CLEESS- Sede Ecuador. Teléfono: 593 984172302 Correo electrónico: tony2803@hotmail.es

Recibido: 28/05/2020

Aceptado: 15/06/2020

Publicado: 07/07/2020

Resumen

La búsqueda de nuevas alternativas para el tratamiento de la diabetes mellitus (DM) ha tomado un papel protagónico en la investigación preclínica y clínica actual en el ámbito endocrino-metabólico a la luz del panorama epidemiológico severo marcado por esta enfermedad. Las tendencias contemporáneas en el manejo de la DM enfatizan la adopción de una perspectiva centrada en el paciente, con la prescripción de esquemas terapéuticos personalizados. La introducción de nuevos fármacos, como los inhibidores del co-transportadores de Na⁺/glucosa 2 (SGLT2i) o "gliflozinas", ha revitalizado el panorama terapéutico de la DM en este sentido. Estos fármacos han mostrado alta eficacia en el control metabólico con un perfil de tolerabilidad razonable, lo cual les ha conferido una rápida aceptación en las recomendaciones actuales para el manejo de la DM. El uso de los SGLT2i resulta en un efecto glucosúrico que se acompaña de la activación de mecanismos contrarreguladores de la glicemia y otros cambios endocrinos que favorecen el control de la DM. Sin embargo, esta inhibición muestra muchos beneficios añadidos, especialmente en el intestino, al combinarse con la inhibición de SGLT1. Además, se han estudiado algunas gliflozinas para otras indicaciones distintas a la DM como la obesidad, el síndrome de ovarios poliquísticos y la constipación. Esta revisión resume los fundamentos farmacológicos de la inhibición de SGLT2 y SGLT1, y las oportunidades que se avizoran en el futuro con estos agentes.

Palabras clave: Diabetes mellitus, gliflozinas, SGLT2, SGLT1, farmacología clínica.

Abstract

The search for new alternatives for the treatment of diabetes mellitus (DM) has taken a center role in the current pre-clinical and clinical research in the endocrine-metabolic field due to the aggravating epidemiologic outlook marked by this disease. Modern trends in DM management emphasize the adoption of a patient-centered perspective through the prescription of personalized therapeutic schemes. In this scenario, the introduction of new drugs, such as Na⁺/glucose co-transporters inhibitors (SGLT2i) or "gliflozins", has revitalized treatment practices for DM. These agents have shown high efficacy for metabolic control with a reasonable tolerability profile, which has propelled them to a rapid acceptance in current recommendations for DM treatment. The SGLT2i use leads to a glycosuric effect accompanied by the activation of the glycemic counterregulatory mechanisms and other endocrine changes which favor the control of the disease. However, this inhibition also shows several added benefits, especially in the intestine, in combination with SGLT1 inhibition. Moreover, some gliflozins have been studied for other indications beyond DM, such as obesity, polycystic ovary syndrome, and constipation. This review discusses the pharmacologic foundation of SGLT2 and SGLT1 inhibition, and a peek at the future opportunities with these agents.

Keywords: Diabetes mellitus, gliflozins, SGLT2, SGLT1, clinical pharmacology.

La diabetes mellitus (DM) continúa imbatible hoy en día como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad global, con una prevalencia de 8,5% en adultos y más de 1,6 millones de muertes atribuibles anualmente¹. La DM constituye un problema médico importante en la población adulta, en tanto es un factor de riesgo prominente para enfermedad cardiovascular—la causa líder de morbimortalidad a nivel mundial—y funge como base para el desarrollo de numerosas complicaciones agudas y crónicas². Entre estas, su papel en el desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC) es notorio debido al ominoso pronóstico de esta entidad clínica, impacto en la calidad de vida los pacientes y costos que genera para los sistemas de salud pública³.

En este escenario, la búsqueda de nuevas alternativas para el tratamiento de la DM ha tomado un papel protagónico en la investigación de la farmacología básica y clínica. Esta urgencia se acentúa al considerar que sólo un tercio de los pacientes con DM logra cumplir sus metas terapéuticas de manera consistente, en estrecha asociación con la efectividad clínica y el peso de los efectos adversos de los agentes farmacoterapéuticos actualmente disponibles⁴. Como resultado, las tendencias contemporáneas en el manejo de la DM enfatizan la adopción de una perspectiva centrada en el paciente, con la prescripción de esquemas terapéuticos personalizados. La introducción de nuevos fármacos, como los inhibidores del Transportador Glucosa Sodio-2 (SGLT2i, por sus siglas en inglés), ha revitalizado el panorama terapéutico de la DM en los últimos años⁵.

El advenimiento de este grupo farmacológico ha constituido una verdadera revolución en la terapéutica antidiabética, los SGLT2i se han asociado con una reducción de 0,61-0,79% de las cifras de HbA1C; mostrando mayor potencia en los pacientes con niveles de base más elevados. Además, se han vinculado con una reducción de 0,3-0,4% de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) en los pacientes con un rango de base de 30-50 mL/min/1,73 m², y ningún efecto sobre aquellos con 30 mL/min/1,73 m²⁶. Adicionalmente, los SGLT2i son bien tolerados con bajo riesgo de hipoglicemia en los pacientes que no toman sulfonilureas ni insulina; y su principal efecto adverso siendo la alta incidencia de infecciones micóticas genitourinarias⁷. En esta revisión se discuten los fundamentos farmacológicos de la inhibición de SGLT2 y SGLT1, y las oportunidades que se avizoran en el futuro con estos agentes.

Los co-transportadores de Na⁺/Glucosa como blancos farmacológicos

En las nefronas de adultos sanos, los túbulos proximales (TP) son capaces de reabsorber toda la glucosa filtrada, lo cual equivale a alrededor de 180 g/día. Este proceso es mediado por co-transporte de Na⁺ y glucosa en la superficie apical, que a la vez requiere la remoción del Na⁺ en la región basolateral por medio de la Na⁺/K⁺ ATPasa, para generar el gradiente electroquímico necesario. Igualmente, en esta región, la glucosa sale de las células y reingresa al

torrente sanguíneo a través de transportadores GLUT2⁸. La reabsorción de glucosa en la membrana apical es mediada en aproximadamente 97% por SGLT2, mientras que el resto de la proporción corresponde a SGLT1, que es expresado en porciones más distales de los TP⁹. En reportes clínicos de pacientes con mutaciones de los genes codificadores de estos transportadores es notoria la poliuria, pero no se denotan consecuencias graves como lesión renal o infecciones urinarias ascendentes; estas investigaciones representan los indicios más remotos de SGLT2 y SGLT1 como blancos farmacológicos¹⁰.

Cuando los niveles de glicemia sobrepasan los 11,1 mmol/L, la glucosa excedente no puede ser reabsorbida y queda libre en la orina. Este mecanismo contribuye a la prevención de hiperglicemia extrema¹¹. No obstante, en la DM la hipertrofia tubular y el incremento de la expresión de SGLT2 y SGLT1 se traduce en una reabsorción de glucosa patológicamente incrementada, favoreciendo el mantenimiento de la hiperglicemia. La inhibición de SGLT2 en la DM tiende a reducir la capacidad de reabsorción de glucosa hasta alrededor de 80 g/día, lo cual puede ser manejado efectivamente por la actividad de SGLT1, el resultado neto de estos procesos es la promoción de la euglicemia¹². No obstante, el uso de SGLT2i se vincula con bajo riesgo de hipoglicemia, uno de los efectos adversos más problemáticos de los fármacos antidiabéticos. Esto se debe a la actividad compensatoria de SGLT1 en los TP, además de la activación de vías metabólicas contrarreguladoras como la gluconeogénesis y glucogenólisis hepática, lo cual provee beneficios agregados en el contexto fisiopatológico de la DM¹³.

Más allá de esto, los SGLT2i han mostrado poder reducir la incidencia de insuficiencia cardíaca, albuminuria y disminución de la TFGe. Esto se ha atribuido a las propiedades diuréticas y natriuréticas de estos fármacos, además de la reducción de la volemia, la presión arterial y el peso corporal¹⁴. En este sentido, aunque la administración de SGLT2i resulta en un decremento inmediato de la TFGe, este puede ejercer un efecto nefroprotector a largo plazo, en tanto reduce la albuminuria y el consumo de oxígeno asociado a las actividades de transporte en los TP¹⁵. Por otro lado, en los modelos de DM con ERC, la inhibición de SGLT2 se asocia con una transición del transporte de Na⁺ y glucosa hacia la médula renal externa, exacerbando la menor disponibilidad de oxígeno en esta región. El resultado final es nefroprotector debido a que se impulsa la expresión de los factores inducidos por hipoxia HIF-1 e HIF-2, que preservan la estructura tubular y promueven la secreción de eritropoyetina¹⁶. Los incrementos subsecuentes en el hematocrito y la hemoglobina circulante podrían ser ofrecer beneficios añadidos al funcionamiento renal y cardíaco¹⁷.

En paralelo a sus efectos en la fisiología renal, la inhibición de los co-transportadores de Na⁺/glucosa en el intestino también podría ser útil en el tratamiento de la DM. La hiperglicemia post-prandial exagerada se ha identificado como un predictor de mayor riesgo para varias complicaciones de esta enfermedad¹⁸. El principal sitio de absorción de la glucosa presente en la dieta ocurre en el intestino delgado, en la

membrana apical de los enterocitos a través de SGLT1; para luego pasar al torrente sanguíneo mediante un mecanismo de transporte facilitado por GLUT2. Esta captación además modula la secreción de las hormonas denominadas incretinas—el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y el péptido gástrico inhibitorio (GIP)—que potencian la actividad insulínica¹⁹. Adicionalmente, la inhibición de SGLT1 resulta en derivación de la glucosa a porciones más distales del intestino y el colon, donde puede ser metabolizada por la microbiota regional para producir ácidos grasos de cadena corta que pueden regular la secreción de incretinas, y muestran actividad inmunomoduladora²⁰. La administración de inhibidores selectivos para SGLT1 se ha asociado con un retraso en la absorción intestinal de la glucosa, con picos de glicemia post-prandial menos pronunciados; además de mayores niveles circulantes de GLP-1 y GIP. Esto se acompaña de menor secreción pancreática de glucagón y supresión del apetito²¹. En humanos, la administración de inhibidores duales SGLT1/2 se ha asociado con una disminución significativa de la glicemia, sin una incidencia notoria de efectos adversos gastrointestinales o hipoglicemia²².

GLIFLOZINAS ACTUALMENTE EN DESARROLLO

Recientemente, varios SGLT2i han sido aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense como una nueva clase de fármacos antidiabéticos, incluyendo canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina y ertugliflozina; denominadas en grupo como “gliflozinas”. Estos han mostrado ser eficaces en el control de los parámetros glicémicos, tanto como monoterapia como en combinación con otros antidiabéticos⁵. Estos agentes han sido obtenidos a partir de la florizina, una molécula presente en distintas partes del manzano, que fue descubierta hace más de 150 años, con descripciones de un incremento de la excreción urinaria de glucosa asociada a la misma²³. Las gliflozinas actuales derivan de la C-glicosilación de la estructura de la florizina, que les confiere resistencia ante la actividad de las β -glicosidasas, lo cual incrementa su vida media. Estos fármacos varían en su grado de selectividad por SGLT2 vs SGLT1, desde 260:1 para canagliflozina, hasta 2700:1 para empagliflozina²⁴.

Existen varias gliflozinas noveles en desarrollo en la actualidad, entre ellas la molécula GSK-1614235 que se encuentra en estudios clínicos de Fase 1, y muestra un perfil farmacodinámico con selectividad SGLT2 vs SGLT1 de sólo 390:1²⁵. El potencial atractivo clínico de la inhibición dual SGLT2/SGLT1 gira en torno su efecto glucosúrico sinérgico, donde la inhibición añadida de SGLT1 bloquearía el efecto compensatorio que este ejerce ante la inhibición de SGLT2. Estos efectos renales se verían además potenciados por la inhibición intestinal de SGLT1²⁶. La contraparte de estos beneficios sería un mayor riesgo hipotético de hipoglicemia; y más allá de esto, la mayor potencia diurética significaría un mayor riesgo de hipotensión, falla renal pre-renal, hemoconcentración y cetoacidosis diabética (CAD)²⁷.

Por otro lado, se encuentra el sotagliflozina que muestra una relación de 20:1 y es considerado el primer inhibidor SGLT2/SGLT1 dual verdadero²⁸. En un meta-análisis de 6 ensayos controlados y aleatorizados, el sotagliflozina se asoció con

menores niveles de HbA1C, glicemia en ayuno, glicemia post-prandial en 2 horas y dosis total, basal y bolo de insulina; además de reducción de la presión arterial sistólica y la albuminuria, e inclusive de la incidencia de hipoglicemia. Sin embargo, se encontró riesgo significativamente superior de CAD, infecciones urinarias, diarrea y eventos relacionados con hipovolemia²⁹. Durante el año 2019, el sotagliflozina fue aprobado en la Unión Europea para su uso como adjunto a la insulina en pacientes con DM tipo 1 con un índice de masa corporal ≥ 27 kg/m² que no han logrado el control metabólico con una insulino terapia óptima. No obstante, su evaluación ha sido más controversial en la FDA, debido a preocupaciones relacionadas con el riesgo de CAD, y su aprobación está aún pendiente³⁰.

Se han estudiado algunas gliflozinas para otras indicaciones distintas a la DM, la licogliflozina es otro inhibidor dual que ha mostrado una asociación notoria con cambios hormonales importantes como mayores niveles de GLP-1, PYY y glucagón, y menores niveles de leptina, además de mayor pérdida de peso. Este agente está bajo estudio para el tratamiento de la obesidad y el síndrome de ovarios poliquísticos³¹. El mizagliflozina es un inhibidor selectivo para SGLT1 que en estudios preliminares ha mostrado ser útil en el tratamiento de la constipación³². A partir de modificaciones del sotagliflozina se ha obtenido LX2761, que en estudios preclínicos se ha comportado como un inhibidor selectivo para SGLT1 no absorbible, y podría mostrar una utilidad similar al mizagliflozina³³. Finalmente, es importante señalar que los efectos de la inhibición de SGLT1 podrían trascender el ámbito endocrino-metabólico. SGLT1 participa en la modulación de la acumulación de calcio, la generación de especies reactivas de oxígeno y la repleción del ATP en los cardiomiocitos, y su bloqueo podría tener un potencial papel cardioprotector³⁴. A través de mecanismos similares, la inhibición de SGLT1 podría ser beneficiosa en el tratamiento del traumatismo cerebral³⁵.

Conclusiones

Los SGLT2i han gozado de muy buena aceptación y un rápido posicionamiento privilegiado en las guías de manejo clínico de la DM. El control metabólico consistente que ofrecen, sumado a su extensa lista de efectos pleiotrópicos positivos, su buena tolerabilidad y el riesgo razonable de efectos adversos severos han propulsado su recomendación y utilización. No obstante, deben comentarse las limitaciones de estos fármacos, con un riesgo incrementado de amputaciones de miembros inferiores cuyos mecanismos subyacentes y estrategias preventivas aún no son claras³⁶. Esta situación obliga a pensar en la posibilidad de otros efectos adversos relativamente imprevisibles que podrían aparecer con la observación y seguimiento clínico de los SGLT2i y otros inhibidores relacionados en el futuro; lo cual justifica la relativa cautela con la cual son manejados estos fármacos en algunas latitudes.

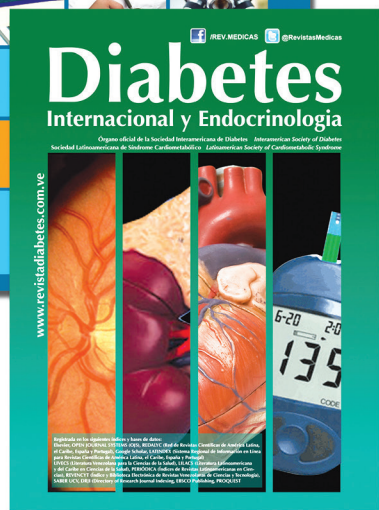
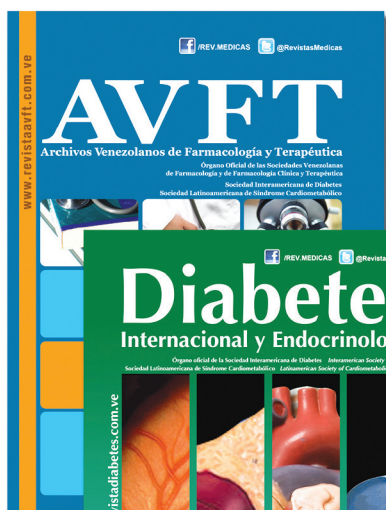
Sin embargo, no hay duda de que el transportador sodio glucosa constituye un blanco farmacológico de muy alto interés

y potencial aplicabilidad clínica. En el futuro, la acumulación de evidencia sobre los SGLT2i ya aprobados permitirá elaborar estrategias de individualización del tratamiento de la DM con estos agentes. Asimismo, permitiría diseñar intervenciones preventivas de sus efectos adversos más comunes. Por último, el prospecto del nacimiento de inhibidores duales SGLT2/SGLT1 e inhibidores selectivos para SGLT1 es altamente promisorio, pudiendo ofrecer una posible utilidad clínica incluso más allá de la DM.

Referencias

- World Health Organization. Diabetes [Internet]. 2019 [citado 14 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M. Complications of Diabetes 2017. *J Diabetes Res.* 2018;2018:1-4.
- Maffi P, Secchi A. The Burden of Diabetes: Emerging Data. En: Banello F, Zarbin MA, Lattanzio R, Zucchiatti I, editores. *Developments in Ophthalmology* [Internet]. S. Karger AG; 2017 [citado 21 de octubre de 2019]. p. 1-5. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/459641>
- Miller BR, Nguyen H, Hu CJ-H, Lin C, Nguyen QT. New and emerging drugs and targets for type 2 diabetes: reviewing the evidence. *Am Health Drug Benefits.* noviembre de 2014;7(8):452-63.
- van Baar MJB, van Ruiten CC, Muskiet MHA, van Bloemendaal L, Ijzerman RG, van Raalte DH. SGLT2 Inhibitors in Combination Therapy: From Mechanisms to Clinical Considerations in Type 2 Diabetes Management. *Diabetes Care.* agosto de 2018;41(8):1543-56.
- Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 20 de agosto de 2013;159(4):262-74.
- van Bommel EJM, Muskiet MHA, Tonneijck L, Kramer MHH, Nieuwdorp M, van Raalte DH. SGLT2 Inhibition in the Diabetic Kidney-From Mechanisms to Clinical Outcome. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 3 de abril de 2017;12(4):700-10.
- Shepard BD, Pluznick JL. Saving the sweetness: renal glucose handling in health and disease. *Am J Physiol-Ren Physiol.* 1 de julio de 2017;313(1):F55-61.
- Rieg T, Masuda T, Gerasimova M, Mayoux E, Platt K, Powell DR, et al. Increase in SGLT1-mediated transport explains renal glucose reabsorption during genetic and pharmacological SGLT2 inhibition in euglycemia. *Am J Physiol Renal Physiol.* enero de 2014;306(2):F188-193.
- Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* enero de 2010;5(1):133-41.
- Vallon V, Rose M, Gerasimova M, Satriano J, Platt KA, Koepsell H, et al. Knockout of Na-glucose transporter SGLT2 attenuates hyperglycemia and glomerular hyperfiltration but not kidney growth or injury in diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol.* 15 de enero de 2013;304(2):F156-167.
- Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, Masuda T, Satriano J, Mayoux E, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *Am J Physiol Renal Physiol.* enero de 2014;306(2):F194-204.
- Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia.* 2017;60(2):215-25.
- Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Hantel S, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res.* marzo de 2015;12(2):90-100.
- Kalra S, Baruah MP, Sahay R. Medication counselling with sodium glucose transporter 2 inhibitor therapy. *Indian J Endocrinol Metab.* septiembre de 2014;18(5):597-9.
- Sano M, Takei M, Shiraishi Y, Suzuki Y. Increased Hematocrit During Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Therapy Indicates Recovery of Tubulointerstitial Function in Diabetic Kidneys. *J Clin Med Res.* diciembre de 2016;8(12):844-7.
- Layton AT, Vallon V. SGLT2 inhibition in a kidney with reduced nephron number: modeling and analysis of solute transport and metabolism. *Am J Physiol-Ren Physiol.* 1 de mayo de 2018;314(5):F969-84.
- Singh SK. Post-prandial hyperglycemia. *Indian J Endocrinol Metab.* diciembre de 2012;16(Suppl 2):S245-247.
- Tasyurek HM, Altunbas HA, Balci MK, Sanlioglu S. Incretins: Their physiology and application in the treatment of diabetes mellitus: Incretin Therapy for Diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* julio de 2014;30(5):354-71.
- Rehfeld JF. The Origin and Understanding of the Incretin Concept. *Front Endocrinol.* 16 de julio de 2018;9:387.
- Röder PV, Geillinger KE, Zietek TS, Thorens B, Koepsell H, Daniel H. The role of SGLT1 and GLUT2 in intestinal glucose transport and sensing. *PLoS One.* 2014;9(2):e89977.
- Zambrowicz B, Freiman J, Brown PM, Frazier KS, Turnage A, Bronner J, et al. LX4211, a dual SGLT1/SGLT2 inhibitor, improved glycemic control in patients with type 2 diabetes in a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther.* agosto de 2012;92(2):158-69.
- Ghezzi C, Loo DDF, Wright EM. Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2. *Diabetologia.* octubre de 2018;61(10):2087-97.
- Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, Himmelsbach F, Sauer A, Sharp DE, et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* enero de 2012;14(1):83-90.
- Dobbins RL, Greenway FL, Chen L, Liu Y, Breed SL, Andrews SM, et al. Selective sodium-dependent glucose transporter 1 inhibitors block glucose absorption and impair glucose-dependent insulinotropic peptide release. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 1 de junio de 2015;308(11):G946-954.
- Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences. *Diab Vasc Dis Res.* marzo de 2015;12(2):78-89.
- Powell DR, DaCosta CM, Gay J, Ding Z-M, Smith M, Greer J, et al. Improved glycemic control in mice lacking SglT1 and SglT2. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 15 de enero de 2013;304(2):E117-130.
- Lapuerta P, Zambrowicz B, Strumph P, Sands A. Development of sotagliflozin, a dual sodium-dependent glucose transporter 1/2 inhibitor. *Diab Vasc Dis Res.* marzo de 2015;12(2):101-10.
- Musso G, Gambino R, Cassader M, Paschetta E. Efficacy and safety of dual SGLT 1/2 inhibitor sotagliflozin in type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 9 de abril de 2019;365:l1328.

30. Markham A, Keam SJ. Sotagliflozin: First Global Approval. *Drugs*. junio de 2019;79(9):1023-9.
31. He Y, Haynes WG, Meyers CD, Amer A, Zhang Y, Mahling PC, et al. LIK066, a Dual SGLT1/2 Inhibitor, Reduces Weight and Improves Multiple Incretin Hormones in Clinical Proof-of-Concept Studies in Obese Patients With or Without Diabetes. *Diabetes*. mayo de 2018;67(Supplement 1):114-LB.
32. Inoue T, Takemura M, Fushimi N, Fujimori Y, Onozato T, Kurooka T, et al. Mizagliflozin, a novel selective SGLT1 inhibitor, exhibits potential in the amelioration of chronic constipation. *Eur J Pharmacol*. julio de 2017;806:25-31.
33. Goodwin NC, Ding Z-M, Harrison BA, Strobel ED, Harris AL, Smith M, et al. Discovery of LX2761, a Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 1 (SGLT1) Inhibitor Restricted to the Intestinal Lumen, for the Treatment of Diabetes. *J Med Chem*. 26 de 2017;60(2):710-21.
34. Ma Z-G, Dai J, Zhang W-B, Yuan Y, Liao H-H, Zhang N, et al. Protection against cardiac hypertrophy by geniposide involves the GLP-1 receptor / AMPK α signalling pathway. *Br J Pharmacol*. mayo de 2016;173(9):1502-16.
35. Sebastiani A, Greve F, Gözl C, Förster CY, Koepsell H, Thal SC. RS1 (Rsc1A1) deficiency limits cerebral SGLT1 expression and delays brain damage after experimental traumatic brain injury. *J Neurochem*. 2018;147(2):190-203.
36. Udell JA, Yuan Z, Rush T, Sicignano NM, Galitz M, Rosenthal N. Cardiovascular Outcomes and Risks After Initiation of a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor: Results from the EASEL Population-Based Cohort Study (Evidence for Cardiovascular Outcomes with Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Real World). *Circulation*. 03 de 2018;137(14):1450-9.



Indices y Bases de Datos:

OPEN JOURNAL SYSTEMS

REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

SCOPUS de Excerpta Medica

GOOGLE SCHOLAR

Scielo

BIREME (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud)

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias (Universidad Nacional Autónoma de México)

LIVECS (Literatura Venezolana de Ciencias de la Salud)

LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias)

REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SABER - UCV

EBSCO Publishing

PROQUEST