

Cetoacidosis diabética asociada a inhibidores SGLT2: situación actual

Diabetic ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitors: Current perspectives

 Esteban Lucero Álvarez, MD^{1,2}  Gemma Simon Gutiérrez, MD^{1,2}  Gabriela Basantes Jácome, MD^{1,2}  Andrés Martín Vicuña Yumbra, MD, MgSc^{1,2}

 Karla Lissett Tarira Cerezo, MD^{1,2}  Washington Vargas Vargas, MD^{1,2}  Nadia Shiguango Shiguango, MD^{1,2}

¹Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones “Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. Ecuador. Proyecto de investigación: “Abordaje interdisciplinario en el diagnóstico, monitorización y tratamiento de la diabetes en América Latina y el Caribe”.

²Consejo Regional de Fisiología Humana “Bernardo Alberto Housay”. Subregión Andina.

*Autor de correspondencia: Esteban Lucero Álvarez MD. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones “Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. Ecuador. Teléfono: 593 24068416. Correo electrónico: estebanlucero16@yahoo.com

Received/Recibido: 06/28/2021 Accepted/Aceptado: 09/15/2021 Published/Publicado: 11/30/2021 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.6053937>

Resumen

Con la reciente introducción de los inhibidores SGLT2 (iSGLT2) en el arsenal terapéutico contra la diabetes mellitus (DM), se ha mantenido un grado elevado de vigilancia sobre sus efectos adversos, dado su carácter novel. Se ha advertido sobre el riesgo incrementado de desarrollar cetoacidosis diabética con niveles normales de glucosa, lo cual se ha denominado cetoacidosis diabética euglicémica (CADEu) asociada con el uso de iSGLT2. Aunque los niveles séricos de glucosa no forman parte de los criterios diagnósticos de la CAD, es usual que se acompañe de valores glicémicos elevados. Esta particularidad podría propiciar errores o retrasos en el diagnóstico y tratamiento de la CAD, comprometiendo la vida del paciente. La CADEu supone un reto diagnóstico y terapéutico ya que sus características atípicas pueden confundir al médico tratante, retrasando la toma de decisiones oportunas. Es importante reconocer que la CADEu no es tan infrecuente como se presumía con la finalidad de evitar sesgos diagnósticos, sobre todo en pacientes tratados con iSGLT2. El objetivo de esta revisión es evaluar la evidencia clínica que asevera que los iSGLT2 incrementan el riesgo de desarrollar CAD. Además, se revisarán los mecanismos fisiopatológicos que explican la aparición de la CADEu en el contexto del paciente con DM que recibe tratamiento con iSGLT2.

Palabras clave: diabetes mellitus, complicaciones agudas, cetoacidosis diabética euglicémica, inhibidores SGLT2, efectos adversos.

Abstract

With the recent introduction of SGLT2 inhibitors (iSGLT2) in the therapeutic arsenal against diabetes mellitus, a high degree of vigilance has been maintained over their adverse effects, given their novel character. An increased risk of diabetic ketoacidosis with normal glucose levels has been noted, which has been coined as euglycemic diabetic ketoacidosis (euDKA) associated with iSGLT2 use. Although serum glucose levels are not part of the diagnostic criteria for DKA, it is usually accompanied by high glycemic levels. This particularity may propitiate errors and delays in the diagnosis and treatment of DKA, compromising patients' lives. euDKA represents a diagnostic and therapeutic challenge as its atypical characteristics may obscure clinicians, delaying opportune decision-making. Importantly, euDKA should be recognized as not as infrequent as previously presumed, in order to avoid diagnostic errors, especially in patients treated with iSGLT2. The objective of this review is to evaluate the clinical evidence underlining the iSGLT2-related increased risk of DKA. Moreover, the pathophysiological mechanisms underlying the development of euDKA will be discussed in the context of diabetic patients in treatment with iSGLT2.

Keywords: diabetes mellitus, acute complications, euglycemic diabetic ketoacidosis, SGLT2 inhibitors, adverse effects.

Introducción

Con el pasar de los años, la Diabetes Mellitus (DM) se ha vuelto progresivamente más relevante en el ámbito de salud. Para el año 2017 se estimó que 451 millones de adultos padecían DM a nivel mundial, cifra que proyectaba a incrementar a 693 millones para el año 2045 de no tomarse medidas preventivas efectivas¹. La DM figura entre las 10 causas de muerte más importantes a nivel global; de hecho, la DM, las enfermedades cardiovasculares (ECV), las enfermedades respiratorias y el cáncer conforman más del 80% de las muertes por enfermedades crónicas no transmisibles². Además, la DM actúa como factor de riesgo para desarrollar ECV, enfermedad renal crónica (ERC) y otras múltiples complicaciones³.

Por otro lado, la DM también puede comprometer la vida de un paciente de forma aguda, tal es el caso de la cetoacidosis diabética (CAD) y el estado hiperosmolar hiperglicémico (EHH)⁴. A pesar de que la CAD y la EHH son entidades relativamente infrecuentes, ambas cuentan con un índice de mortalidad considerablemente alto; por tal motivo, la prevención es la mejor estrategia para abordar estas condiciones⁵. En particular, la CAD se presenta casi exclusivamente en pacientes con DM tipo 1 (DM1), sin embargo, recientemente los casos de CAD en pacientes con DM tipo 2 (DM2) han incrementado drásticamente⁶. Lo anterior ha propiciado la aparición de casos atípicos de CAD, debido al impacto de los hipoglicemiantes orales en el comportamiento de la enfermedad⁷.

En concreto, la Administración de Drogas y Comida (FDA) expuso en el año 2015 un comunicado advirtiendo sobre el riesgo incrementado de desarrollar CAD con niveles normales de glucosa—lo cual denominaron CAD euglicémica (CADEu)—asociado con el uso de inhibidores del SGLT2 (iSGLT2)⁸. Aunque los niveles séricos de glucosa no forman parte de los criterios diagnósticos de la CAD, es usual que se acompañe de valores glicémicos elevados⁹. Esta particularidad podría propiciar errores o retrasos en el diagnóstico y tratamiento de la CAD, comprometiendo la vida del paciente. Cabe destacar que todos los casos reportados como CADEu fueron severos, y la mayoría requirió hospitalización¹⁰. El objetivo de esta revisión es evaluar la evidencia clínica que asevera que los iSGLT2 incrementan el riesgo de desarrollar CAD. Además, se revisarán los mecanismos fisiopatológicos que explican la aparición de la CADEu en el contexto del paciente con DM que recibe tratamiento con iSGLT2.

Inhibidores SGLT2 y riesgo de desarrollar cetoacidosis diabética

Los iSGLT2 son medicamentos relativamente nuevos dentro del acervo terapéutico para el manejo de la DM2. Desde su aprobación por la FDA en el 2013 este grupo de medicamentos ha sido ampliamente investigado con la finalidad de encontrar efectos adversos pasados por alto durante los

estudios preclínicos. En efecto, durante los primeros años, se reportó que el uso de iSGLT2 incrementaba el riesgo de infecciones genitourinarias y de desarrollar estados hipovolémicos^{11,12}. No obstante, no fue hasta el 2015 que la FDA alertó que el uso de iSGLT2 podría estar relacionado con un riesgo incrementado de desarrollar CAD; específicamente, el uso de canagliflozina en dosis de 100 mg y 300 mg se relacionó con una incidencia de 0,522 y 0,763 casos de CAD por cada 1000 pacientes versus 0,228 por cada 1000 pacientes del grupo control¹³. Por otro lado, en el análisis anterior se constató que los casos de CAD estaban normalmente relacionados con un factor precipitante como la DM1 y la diabetes autoinmune latente del adulto (LADA).

Asimismo, estudios más recientes sugieren que el uso de iSGLT2 está efectivamente correlacionado con el riesgo de CAD. Un meta-análisis que incluyó 60.580 pacientes y 85 casos de CAD encontró una correlación estadísticamente significativa entre la incidencia de CAD y el consumo de iSGLT2, reportando un Odds Ratio (OR) de 2,13 en contraste con el grupo control (95% IC, 1,38 a 3,27, $I^2=8\%$)¹⁴. Adicionalmente, estudios clínicos de índole cardiovascular y renal en relación a los iSGLT2 sugieren un riesgo incrementado de CAD en estos pacientes. El estudio DECLARE-TIMI 58 reportó que en aquellos pacientes en tratamiento con dapagliflozina la incidencia de CAD fue del 0,3%, cifra muy superior al 0,1% del grupo placebo¹⁵. Además, el estudio CREDENCE mostró que aquellos pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en tratamiento con canagliflozina presentaron 10 veces más riesgo de desarrollar CAD en comparación con el grupo placebo¹⁶, aseveración que debe ser tomada con precaución dado el contexto de los pacientes estudiados durante este ensayo clínico.

Adicionalmente, los casos de CAD asociados al uso de iSGLT2 frecuentemente se presentan con cifras glicémicas relativamente normales¹⁷. En efecto, los iSGLT2 se han convertido en el principal agente etiológico de la CADEu, entidad frecuentemente mal diagnosticada o incluso no diagnosticada, dando la falsa impresión de una incidencia relativamente baja¹⁸. A través de un estudio se determinó que aproximadamente el 3% de las admisiones hospitalarias por CAD correspondían a una CADEu¹⁹. Cabe destacar que actualmente el criterio para definir “euglicemia” en condiciones de CAD corresponde a valores de glicemia <200 mg/dl²⁰.

La principal problemática de la CADEu subyace en el dilema diagnóstico que genera en los médicos tratantes. Un análisis de 9 pacientes con CAD inducida por iSGLT2 reportó que los niveles de glucosa plasmática variaban entre 96-224 mg/dl al momento del ingreso²¹. El panorama anterior propicia que, en vez de aumentar las dosis insulínicas para el manejo de la cetoacidosis, se disminuyan o mantengan los regímenes insulínicos al momento del ingreso. El retraso en el diagnóstico conlleva inevitablemente a un retraso en el tratamiento, acelerando el deterioro metabólico¹⁰. Anteriormente se ha demostrado que el inicio temprano de la

terapia insulínica propicia una resolución más rápida de la CAD con un menor índice de complicaciones²².

Por otro lado, la incidencia de CAD es exponencialmente mayor en los pacientes con DM1, en quienes se ha demostrado que el uso de iSGLT2 muestra múltiples beneficios en la esfera terapéutica. Sin embargo, su utilización se ve limitada dado el riesgo de desarrollar CAD²³. No obstante, un meta-análisis reciente reportó que a pesar de que los iSGLT2 sí incrementan el riesgo de desarrollar CAD, esto puede explicarse por 4 parámetros: índice de masa corporal (IMC) >27 kg/m², tasa estimada de eliminación de glucosa (eGDR) <8,3 mg/kg/min, deshidratación y modificación en la dosificación de la insulina²⁴. Tomando en cuenta que el riesgo de CAD es predecible basándose en estos parámetros, esto podría permitir seleccionar los pacientes que obtendrían los mayores beneficios de este tratamiento con el mínimo riesgo de desarrollar efectos adversos; no obstante, estos hallazgos deben ser corroborados por estudios prospectivos.

Finalmente, se debe esclarecer que no todos los pacientes tratados con iSGLT2 tienen un mayor riesgo de desarrollar CAD²⁵. Múltiples estudios han identificado que el desarrollo de CAD asociado a iSGLT2 está frecuentemente relacionado a un evento desencadenante como someterse a una cirugía mayor, modificaciones en el tratamiento insulínico, presencia de infecciones severas, modificaciones inapropiadas en la dieta del paciente o deshidratación²⁶. Los anteriores eventos deben ser tomados en cuenta particularmente en pacientes diabéticos tratados con iSGLT2 para evitar retrasos y confusiones diagnósticas.

Fisiopatología de la cetoacidosis inducida por inhibidores SGLT2

La fisiopatología de la CAD está bien definida, resumiéndose en un déficit absoluto de insulina que conlleva a un consumo de glucosa disminuido, acompañado de una lipólisis aumentada, lo cual resulta en niveles aumentados de ácidos grasos libres (AGL) que serán transformados en cuerpos cetónicos²⁷. Dada la cadena fisiopatológica de la CAD, la hiperglicemia resulta esperable tanto en pacientes con DM1 como DM2 y, de hecho, la mayoría de los pacientes se presentan típicamente con una media de glicemia de 468 mg/dl²⁸. En este sentido, la aparición de CADEu debe suponer alguna modificación en la cascada fisiopatológica explicada anteriormente.

El déficit de carbohidratos juega un rol central en la fisiopatología de la CADEu, dejando al déficit de insulina y la resistencia a la insulina en un segundo plano²⁹. Sin embargo, el aumento en la producción de hormonas contrarreguladoras, causando un índice glucagón/insulina incrementado, es un fenómeno indispensable para desencadenar la producción de cuerpos cetónicos mientras se mantiene una utilización periférica de glucosa mínima²⁰. Alternativamente, otra causa precipitante de CADEu podría ser el ayuno prolongado o la actividad física muy prolongada, generando depleción de las reservas de glucógeno y por tanto una gluconeólisis disfuncional³⁰.

Por otro lado, el uso de iSGLT2 recientemente ha sido postulado como agente causal de la CADEu en pacientes con DM2. Lo anterior se fundamenta en que las dosis terapéuticas de iSGLT2 son capaces de inducir una excreción urinaria de glucosa muy significativa, que varía entre 50 a 100 g/día, tanto en hombres como en mujeres³¹. En general, dependiendo del tamaño, la tasa de filtración glomerular y el grado de hiperglicemia, la glucosuria inducida por los iSGLT2 puede representar una fracción substancial del consumo de carbohidratos diarios³². En adición, los pacientes tratados con iSGLT2 presentan menores niveles plasmáticos de insulina como resultado de la reducción de los niveles de glucosa, y mayores niveles plasmáticos de glucagón, posiblemente por la disminución de la inhibición paracrina de la insulina y por la disminución del transporte de glucosa a las células α mediado por SGLT³³.

Asimismo, en el contexto de la utilización de iSGLT2 se puede observar mejoría en la sensibilidad a la insulina³⁴, lo que se traduce en menor sobreproducción de glucosa y menor infrautilización de la misma. Por tal motivo, la deficiencia de insulina y la resistencia a su señalización periférica cobran un rol secundario en la CADEu. El factor más importante en la aparición de la CADEu resulta ser el marcado incremento en el aclaramiento renal de glucosa, el cual resulta ser hasta 2 veces mayor en pacientes tratados con iSGLT2³⁵. Al combinar el aumento en la excreción de glucosa con una disminución en su producción se logra explicar el componente euglicémico de la CADEu. La disminución en la concentración plasmática de glucosa, en conjunto con la hipovolemia inducida por la diuresis osmótica, estimulan la secreción de glucagón³³. El aumento en los niveles de glucagón estimula la liberación de AGL, así como también activan la cetogénesis, resultando en un aumento de los niveles plasmáticos de cuerpos cetónicos³⁶.

Conclusión

La CAD es una complicación aguda de la DM que, aunque infrecuente, posee una tasa de mortalidad no despreciable. Debido a los nuevos avances terapéuticos en relación al manejo de la DM, alcanzar el control metabólico cada vez resulta más accesible; sin embargo, algunos medicamentos pueden presentar efectos adversos importantes. Recientemente los iSGLT2 han obtenido popularidad en relación al manejo de los pacientes con DM debido a que la evidencia propone un efecto cardioprotector y renoprotector. No obstante, también se ha reportado que los iSGLT2, por distintos mecanismos, aumentan el riesgo de los pacientes de padecer CAD. Además, la CAD asociada al uso de iSGLT2 exhibe propiedades particulares, entre las cuales destaca la euglicemia. La CADEu supone un reto diagnóstico y terapéutico, ya que sus características atípicas pueden confundir al médico tratante, retrasando la toma de decisiones oportunas. Es importante reconocer que la CADEu no es tan infrecuente como se presumía, con la finalidad de evitar sesgos diagnósticos, sobre todo en pacientes tratados con iSGLT2.

Referencias

- Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*. abril de 2018;138:271-81.
- Lin X, Xu Y, Pan X, Xu J, Ding Y, Sun X, et al. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep*. diciembre de 2020;10(1):14790.
- Leon BM, Maddox T. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *WJD*. 2015;6(13):1246-58.
- Karslioglu French E, Donihi AC, Korytkowski MT. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. *BMJ*. 29 de mayo de 2019;365:l1114.
- Ramphul K, Joynauth J. An Update on the Incidence and Burden of Diabetic Ketoacidosis in the U.S. *Dia Care*. diciembre de 2020;43(12):e196-7.
- Takeuchi M, Kawamura T, Sato I, Kawakami K. Population-based incidence of diabetic ketoacidosis in type 2 diabetes: medical claims data analysis in Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. enero de 2018;27(1):123-6.
- Helmendach H. Health Canada Warns About Link Between DKA & Popular Diabetes Drugs [Internet]. *Drug Safety Developments*. 2016 [citado 7 de junio de 2021]. Disponible en: https://www.drug-injury.com/drug_injury/2016/05/written-by-heather-helmendach-legal-assistantlaw-offices-of-thomas-j-lamb-pa-the-link-between-an-increased-risk-of.html
- U.S. Food and Drug Administration. Drug Safety Communication: FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood [Internet]. 2015 [citado 6 de junio de 2021]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM446954.pdf>
- Dhatariya KK, Vellanki P. Treatment of Diabetic Ketoacidosis (DKA)/Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS): Novel Advances in the Management of Hyperglycemic Crises (UK Versus USA). *Curr Diab Rep*. mayo de 2017;17(5):33.
- Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern With SGLT2 Inhibitors. *Dia Care*. septiembre de 2015;38(9):1638-42.
- Dave CV, Schneeweiss S, Kim D, Fralick M, Tong A, Patorno E. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and the Risk for Severe Urinary Tract Infections: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*. 20 de agosto de 2019;171(4):248-56.
- Wu JHY, Foote C, Blomster J, Toyama T, Perkovic V, Sundström J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. mayo de 2016;4(5):411-9.
- Erondu N, Desai M, Ways K, Meininger G. Diabetic Ketoacidosis and Related Events in the Canagliflozin Type 2 Diabetes Clinical Program. *Dia Care*. septiembre de 2015;38(9):1680-6.
- Liu J, Li L, Li S, Wang Y, Qin X, Deng K, et al. Sodium glucose co transporter 2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. septiembre de 2020;22(9):1619-27.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 24 de enero de 2019;380(4):347-57.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 13 de junio de 2019;380(24):2295-306.
- Blau JE, Tella SH, Taylor SI, Rother KI. Ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitor treatment: Analysis of FAERS data. *Diabetes Metab Res Rev*. noviembre de 2017;33(8):e2924.
- Velasco de Cos G, Sánchez-Molina Acosta MI, Fernández MMT. Diabetic Euglycemic Ketoacidosis Induced by Oral Antidiabetics Type SGLT2i. *EJIFCC*. febrero de 2021;32(1):105-10.
- Yu X, Zhang S, Zhang L. Newer Perspectives of Mechanisms for Euglycemic Diabetic Ketoacidosis. *International Journal of Endocrinology*. 2 de octubre de 2018;2018:e7074868.
- Modi A, Agrawal A, Morgan F. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Review. *CDR*. 16 de mayo de 2017;13(3):315-21.
- Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Dia Care*. septiembre de 2015;38(9):1687-93.
- DiFazio J, Fletcher DJ. Retrospective comparison of early- versus late-insulin therapy regarding effect on time to resolution of diabetic ketosis and ketoacidosis in dogs and cats: 60 cases (2003-2013): Early- versus late-insulin therapy in DKA. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. enero de 2016;26(1):108-15.
- Taylor SI, Blau JE, Rother KI, Beitelshees AL. SGLT2 inhibitors as adjunctive therapy for type 1 diabetes: balancing benefits and risks. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. diciembre de 2019;7(12):949-58.
- Musso G, Sircana A, Saba F, Cassader M, Gambino R. Assessing the risk of ketoacidosis due to sodium-glucose cotransporter (SGLT)-2 inhibitors in patients with type 1 diabetes: A meta-analysis and meta-regression. Jia W, editor. *PLoS Med*. 29 de diciembre de 2020;17(12):e1003461.
- Wang Y, Desai M, Ryan PB, DeFalco FJ, Schuemie MJ, Stang PE, et al. Incidence of diabetic ketoacidosis among patients with type 2 diabetes mellitus treated with SGLT2 inhibitors and other anti-hyperglycemic agents. *Diabetes Research and Clinical Practice*. junio de 2017;128:83-90.
- Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AYY, Gilbert JD, Verma S, Woo VC, et al. SGLT2 Inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations for Prevention and Diagnosis. *Clinical Therapeutics*. diciembre de 2016;38(12):2654-2664.e1.
- Rosival V. Pathophysiology of diabetic ketoacidosis. *Diabet Med*. noviembre de 2015;32(11):1527-1527.
- Almalki MH, Buhary BM, Khan SA, Almaghamsi A, Alshahrani F. Clinical and Biochemical Characteristics of Diabetes Ketoacidosis in a Tertiary Hospital in Riyadh. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. enero de 2016;9:CMED.S39639.
- Barski L, Eshkoli T, Brandstaetter E, Jotkowitz A. Euglycemic dia-

betic ketoacidosis. *European Journal of Internal Medicine*. mayo de 2019;63:9-14.

30. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Euglycemic Ketoacidosis. *Curr Diab Rep*. julio de 2020;20(7):25.
31. Sha S, Devineni D, Ghosh A, Polidori D, Chien S, Wexler D, et al. Canagliflozin, a novel inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, dose dependently reduces calculated renal threshold for glucose excretion and increases urinary glucose excretion in healthy subjects. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. julio de 2011;13(7):669-72.
32. Hall KD, Chow CC. Estimating changes in free-living energy intake and its confidence interval. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 de julio de 2011;94(1):66-74.
33. Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, Queniat G, Moerman E, Thévenet J, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med*. mayo de 2015;21(5):512-7.
34. Kern M, Klötting N, Mark M, Mayoux E, Klein T, Blüher M. The SGLT2 inhibitor empagliflozin improves insulin sensitivity in db/db mice both as monotherapy and in combination with linaagliptin. *Metabolism*. febrero de 2016;65(2):114-23.
35. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest*. 3 de febrero de 2014;124(2):499-508.
36. Dhillon KK, Gupta S. Biochemistry, Ketogenesis. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 7 de junio de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493179/>