

Impacto de los inhibidores SGLT2 en el riesgo cardiovascular

Impact of SGLT2 inhibitors on cardiovascular risk

 Esteban Lucero Álvarez, MD^{1,2*}  Gemma Simon Gutiérrez, MD^{1,2}  María Velásquez Romero, Inv^{1,2}  Henry Martínez Reyes, MD^{1,2}  María

Victoria Vázquez Tobar Inv^{1,2}  Alicia Morocho Zambrano, MD, MgSc^{1,2}  Cristóbal Espinoza Díaz, MD, MgSc^{1,2}  Hugo Saquipay Ortega, 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 Houssay”. 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.6053969>

Resumen

Actualmente la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) supone uno de los problemas de salud más frecuentes y relevantes en materia de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, especialmente debido a enfermedad cardiovascular (CV). La mayoría de los pacientes con DM2 padecen de múltiples patologías concurrentes como la hipertensión arterial, obesidad y dislipidemias, que por sí solas y en conjunto representan factores de riesgo CV importantes. Dada la dificultad inherente al manejo del riesgo CV en el paciente con DM2, han surgido múltiples alternativas terapéuticas que buscan no sólo un buen control metabólico, sino también algún efecto añadido. Esto reduciría en gran medida el potencial de polifarmacia y resultados adversos relacionados. Evidencia reciente ha generado particular interés en el efecto de los inhibidores de SGLT2 debido a que parecen no sólo disminuir el riesgo CV y mejorar el control glicémico, sino que además confieren un efecto renoprotector. En consecuencia, esto mejoraría indirectamente el riesgo CV. Por tal motivo, el objetivo de esta revisión es evaluar los mecanismos farmacológicos que subyacen a este espectro tan amplio de beneficios para este grupo de medicamentos y, además, revisar la evidencia clínica que respalda su uso en este grupo de pacientes.

Palabras clave: Diabetes mellitus, tratamiento, farmacología, inhibidores de SGLT2, riesgo cardiovascular.

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (DM2) currently represents one of the most frequent and relevant health problems in terms of morbidity and mortality worldwide, especially due to cardiovascular disease (CVD). Most patients with DM2 bear multiple comorbidities such as hypertension, obesity, and dyslipidemias which individually and in conjunction are important CVD risk factors. Given the inherent difficulty with the management of CVD risk in patients with DM2, several therapeutic alternatives have arisen aiming to procure not only good metabolic control, but also other added affects. This would greatly reduce the potential for polypharmacy and related adverse events. Recent evidence has generated particular interest on the effects of SGLT2 inhibitors, as they appear to not only decrease CVD risk and improve glycemic control, but also have nephroprotective effects. As a result, this would indirectly decrease CVD risk. Thus, the objective of this review is to assess the pharmacological mechanisms underlying this wide spectrum of benefits for these drugs; and revise the clinical evidence propelling their use in this group of patients.

Keywords: Diabetes mellitus, treatment, pharmacology, SGLT2 inhibitors, cardiovascular risk.

Introducción

Actualmente, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) supone uno de los problemas de salud más frecuentes y relevantes en materia de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. La Federación Internacional de Diabetes estimó que para el año 2017 451 millones de adultos sufrían de diabetes, y dicha cifra se elevaría a casi 700 millones para el año 2045 si no se adoptan medidas preventivas efectivas de forma masiva¹. Además, la presencia de DM2 se asocia estrechamente con un riesgo incrementado de fallecer por infecciones, enfermedad renal crónica (ERC), cáncer y, especialmente, enfermedades cardiovasculares (ECV)².

A pesar de que la DM2 muestra un nexo tangible como factor de riesgo para múltiples comorbilidades, ninguno se compara con la relación entre la DM2 y la ECV, que corresponde a la causa más prevalente de morbilidad y mortalidad en esta población. En efecto, se ha reportado que las tasas de mortalidad en adultos mayores de 18 años con DM2 son casi el doble en comparación con individuos sanos, principalmente debido a infartos agudos al miocardio e ictus³. En este sentido, resulta vital brindar un control metabólico efectivo a los pacientes para disminuir el riesgo de padecer dichas comorbilidades⁴.

Sin embargo, la mayoría de los pacientes con DM2 padecen de múltiples patologías concurrentes como la hipertensión arterial (HTA), obesidad y dislipidemias, que por sí solas representan un factor de riesgo importante para las ECV⁵. Dada la dificultad inherente al manejo del riesgo cardiovascular (CV) en el paciente con DM2, han surgido múltiples alternativas terapéuticas que buscan no sólo un buen control metabólico, sino también algún efecto añadido⁶. Este es el caso particular de algunos hipoglicemiantes orales como los inhibidores de la DPP-4, los agonistas del receptor de GLP-1 y los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2)⁷.

Evidencia reciente ha generado particular interés en el efecto de los inhibidores del SGLT2 (iSGLT2) debido a que parecen no sólo disminuir el riesgo CV y mejorar el control glicémico, sino que además confieren un efecto renoprotector, que en consecuencia mejoraría indirectamente el riesgo CV⁸. Por tal motivo, el objetivo de esta revisión es evaluar los mecanismos farmacológicos que subyacen a este espectro tan amplio de beneficios para este grupo de medicamentos y, además, revisar la evidencia clínica que respalda su uso en este grupo de pacientes.

Inhibidores del SGLT2: más allá del control glicémico

Debido a que el manejo de la DM2 típicamente involucra múltiples comorbilidades como la HTA, obesidad y ECV, es frecuente llegar a los extremos de la polifarmacia y, como consecuencia, aumentar el riesgo de efectos adversos. Esto es especialmente prominente con el uso de fármacos anti-diabéticos y el riesgo de hipoglicemia⁹. Por tanto, aquellas

drogas que modifiquen múltiples condiciones simultáneamente y, por ende, potencialmente reduzcan la polifarmacia, resultan muy atractivas en la práctica clínica. En el contexto específico de la DM2, los iSGLT2 son actualmente el grupo farmacológico de hipoglicemiantes con más efectos pleiotrópicos, logrando cierta popularidad en los últimos años¹⁰.

En términos farmacodinámicos, los iSGLT2 se encargan de atenuar la hiperglicemia a través de la inhibición del SGLT2, un transportador de alta capacidad y baja afinidad que está presente en el túbulo contorneado proximal del riñón¹¹. En condiciones normales, el SGLT2 es responsable por la reabsorción del 90% de la glucosa filtrada en el glomérulo. En consecuencia, al ser inhibidos se produce un efecto glucosúrico que no puede ser mitigado por los cotransportadores de sodio glucosa 1 (SGLT1) presentes en el túbulo contorneado distal debido a que estos son de baja capacidad y alta afinidad. En última instancia, esto genera una disminución de los niveles plasmáticos de glucosa¹².

Sin embargo, los efectos de los iSGLT2 no se limitan a la esfera metabólica, sino que trascienden al ámbito CV. En estudios clínicos con pacientes con DM2 que recibían iSGLT2, se ha evidenciado una reducción significativa de los niveles de hemoglobina glicada y de los niveles de glucosa en ayuno. Además, se ha encontrado una mejora significativa en varios factores de riesgo CV como el peso corporal, la presión arterial, la circunferencia abdominal, y los niveles de triacilglicéridos y colesterol HDL^{13,14}. No obstante, también se ha reportado un discreto aumento en el colesterol LDL en pacientes tratados con iSGLT2, pero este efecto aislado no sobrepasa los beneficios anteriormente expuestos¹⁵.

Adicionalmente, un estudio realizado por Wanner y cols.¹⁶ evaluó 7020 individuos mayores de 18 años con DM2 y riesgo CVD establecido. En este grupo de pacientes, la empagliflozina demostró clara superioridad en contraste con el placebo en relación a la disminución de desarrollo de ECV. Concretamente, se reportó una reducción del 14% para los 3 eventos CV de mayor severidad (3-MACE; definido como muerte de origen CV, infarto al miocardio no fatal, ictus no fatal). Asimismo, otro estudio evaluó los beneficios de la canagliflozina en comparación con el placebo, reportando un efecto similar al de la empagliflozina¹⁵. En sumatoria, estudios posteriores reportaron una reducción significativa del 35% y 33% en el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC) en pacientes tratados con empagliflozina y canagliflozina, respectivamente^{17,18}.

Un meta-análisis de los estudios anteriores, y varios otros, reportó que el uso de iSGLT2 reduce el riesgo general del 3-MACE en 11%. Sin embargo, este efecto protector sólo se observó más acentuado en pacientes con enfermedad aterosclerótica y un poco más discreto en pacientes con múltiples factores de riesgo CVD. Los beneficios más notorios se observaron en relación con la disminución del riesgo de hospitalización por IC y muerte de origen CV, donde hubo una reducción del 31% en comparación con el placebo. Adicionalmente, también se reportó una disminución

muy significativa en relación a la progresión de la ERC y a las muertes de origen renal en pacientes con múltiples factores de riesgo¹⁹.

Por otro lado, estudios observacionales también respaldan los efectos beneficiosos de los iSGLT2 en la esfera CV en comparación con otras terapias hipoglicemiantes usadas en pacientes con DM2. El estudio multinacional CVD-REAL mostró una reducción del 46% en la hospitalización por IC o muerte de origen CV en pacientes tratados con iSGLT2 en comparación con aquellos que utilizaban otra terapia hipoglicemiante²⁰. Más allá de esto, un análisis subpoblacional de la porción nórdica del CVD-REAL mostró una disminución significativa del riesgo general del 3-MACE (22%) y la mortalidad CV en un 47% en pacientes tratados con iSGLT2 versus aquellos tratados con otras terapias²⁰. Adicionalmente, este mismo grupo de estudios reportó una efectividad significativamente mayor por parte de los iSGLT2 para disminuir el riesgo CV en comparación con los inhibidores de la DPP-4²¹.

Actualmente, aunque existe evidencia a favor de los iSGLT2, se siguen estudiando cuáles subpoblaciones de pacientes son las más beneficiadas por su utilización. En este sentido, se están desarrollando múltiples estudios clínicos aleatorizados para determinar la efectividad de estos medicamentos en el contexto de IC con fracción de eyección conservada y con fracción de eyección disminuida (NCT03877237, NCT03877224). De igual manera, se están investigando los beneficios de la sotagliflozina y la ertugliflozina en el caso específico de pacientes con ERC (NCT03315143, 22).

Implicaciones de los inhibidores del SGLT2 en la progresión de las enfermedades cardiovasculares

Los mecanismos exactos detrás de los efectos beneficiosos de los iSGLT2 en la esfera renal y CV en los pacientes con DM2 no se entienden a cabalidad. No obstante, se ha sugerido que puede atribuirse a múltiples factores contribuyentes relacionados con la pérdida de peso, modificaciones en la presión arterial y cambios en el metabolismo de lípidos²³. Sin embargo, se ha puntualizado que la acción aislada de los estos factores tomaría mucho tiempo para que los beneficios CV de los iSGLT2 se hicieran aparentes. Han surgido entonces hipótesis que involucran mejoras en el metabolismo y bioenergética de la célula cardíaca, mejoría en la funcionabilidad del ventrículo por disminución de la precarga, inhibición del intercambio de Na^+/H^+ en diversos tipos de célula, y cambios en el patrón de secreción de citocinas y adipocinas²⁴.

En condiciones normales, el miocardiocito recibe casi la totalidad de su energía a través del metabolismo oxidativo de la mitocondria, la cual utiliza una relación balanceada de combustible entre los ácidos grasos (AG) como fuente principal. Esto es seguido de la glucosa y una ínfima porción de la energía deriva del lactato, aminoácidos y cuerpos cetónicos²⁵. Un corazón sano es capaz de adaptarse rápidamente a utilizar un sustrato diferente dependiendo

de la disponibilidad de los mismos, la irrigación del corazón, la carga hemodinámica del corazón y las influencias hormonales²⁶. Sin embargo, el corazón diabético presenta cierta inflexibilidad con respecto a los sustratos que utiliza, generando un grado de dependencia de la oxidación de los AG como sustrato energético²⁷.

Esta dependencia por el uso de AG promueve la sobreproducción de intermediarios del metabolismo de lípidos, lo cual facilita la instauración de procesos de lipotoxicidad y disfunción del retículo sarcoplásmico. A su vez, esto resultaría en disfunción y rigidez ventricular²⁸. Hipotéticamente, los iSGLT2 participan en esta intrincada vía fisiopatológica conllevando a un aumento en la producción de glucagón y disminución en la producción de insulina, o disminución de sus requerimientos. Lo anterior genera un ambiente hormonal que promueve la lipólisis y la cetogénesis. Además, se postula que los iSGLT2 estimulan la reabsorción tubular de cuerpo cetónicos y disminuyen su filtración glomerular, aumentando su biodisponibilidad²⁹.

En este orden de ideas, los iSGLT2 en última instancia generan un metabolito alternativo para el corazón, el β -hidroxibutirato, que compite con los AG y la glucosa para entrar a la mitocondria, disminuyendo así la exagerada dependencia del corazón por los AG³⁰. Por otro lado, se ha demostrado que la utilización como sustrato energético de este cuerpo cetónico tiene efectos marcadamente cardioprotectores debido a que su degradación resulta en una menor producción de especies reactivas de oxígeno. Asimismo, ofrece efectos estabilizadores para la membrana plasmática, con efectos antiarrítmicos. Además, parece inhibir la transcripción de factores prohipertróficos a través de la inhibición de histona deacetilasas³¹.

Por otro lado, los iSGLT2 aparte de producir glucosuria también producen natriuresis. Este fenómeno osmótico afecta de forma positiva el balance de Frank-Starling del ventrículo izquierdo, disminuyendo la precarga. Asimismo, varios estudios reportan que este grupo de medicamentos disminuyen la resistencia vascular periférica y la presión arterial, lo cual genera un impacto positivo en el segundo elemento más determinante del gasto cardíaco, la poscarga^{32,33}. Por otro lado, los iSGLT2 generan un estado energético negativo que conllevan una pérdida de peso, con disminución significativa de la grasa epicárdica. Esto se traduce en una mejor contractilidad del corazón, y por tanto, una mejoría en la fracción de eyección ventricular. Esta reducción de la grasa epicárdica también acarrea una disminución en las citocinas y adipocinas proinflamatorias, traducándose en menor fibrosis e inflamación local³⁴.

La pérdida de peso se relaciona con disminución de la grasa visceral, lo que se traduce también en un cambio en la proteómica y secretoma del adipocito, el cual pasa de ser un adipocito enfermo a uno sano³⁵. Los fenómenos anteriores restablecen el balance humoral disminuyendo la secreción de citocinas proinflamatorias como la leptina y el $\text{TNF-}\alpha$, y aumentando la secreción de la adiponectina, la cual tiene

un efecto antiinflamatorio y cardioprotector³⁶. Aunque se han sugeridos varios mecanismos en relación a la acción de los iSGLT2 directamente sobre la secreción de adipocinas, aún se desconocen los mecanismos de acción exacto.

Otro mecanismo tentativo recae sobre la posible inhibición del intercambio de Na⁺/H⁺ a través de la inhibición directa por los iSGLT2. La isoforma 1 del intercambiador de sodio e hidrogeniones (NHE1) está ampliamente expresada en el corazón insuficiente, y se ha asociado con hipertrofia miocárdica y lesión por isquemia-reperusión³⁷. El efecto de los iSGLT2 al inhibir este transportador es reducir los niveles intracelulares de calcio y sodio, mientras se aumentan los niveles intramitocondriales de calcio³⁸.

Conclusión

Los iSGLT2 además de mejorar el perfil glicémico del paciente diabético presentan también una serie de efectos pleiotrópicos que confieren cardioprotección y renoprotección. La evidencia clínica y molecular respalda que su utilización disminuye significativamente el riesgo de desarrollar eventos CV severos en pacientes con DM2, particularmente en aquellos con IC. Además, su uso se relaciona ampliamente con la disminución en la progresión de la enfermedad renal, lo cual confiere también un efecto cardioprotector. En líneas generales, los iSGLT2 se muestran como una de las mejores alternativas para el manejo del paciente diabético con comorbilidades, quienes representan la gran mayoría de esta población. Sin embargo, se necesitan mayor investigación para identificar los perfiles poblacionales más beneficiados.

Referencias

1. 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.
2. Bragg F, Holmes MV, Iona A, Guo Y, Du H, Chen Y, et al. Association Between Diabetes and Cause-Specific Mortality in Rural and Urban Areas of China. *JAMA*. 17 de enero de 2017;317(3):280-9.
3. Hudspeth B. The burden of cardiovascular disease in patients with diabetes. *The American Journal of Managed Care*. 2018;24(13 Suppl):S268-72.
4. Newman JD, Schwartzbard AZ, Weintraub HS, Goldberg JJ, Berger JS. Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *Journal of the American College of Cardiology*. agosto de 2017;70(7):883-93.
5. Matheus AS de M, Tannus LRM, Cobas RA, Palma CCS, Negrato CA, Gomes M de B. Impact of Diabetes on Cardiovascular Disease: An Update. *International Journal of Hypertension*. 2013;2013:1-15.
6. Tiwari P. Recent Trends in Therapeutic Approaches for Diabetes Management: A Comprehensive Update. *Journal of Diabetes Re-*

search. 2015;2015:1-11.

7. El Mouhayyar C, Riachy R, Khalil AB, Eid A, Azar S. SGLT2 Inhibitors, GLP-1 Agonists, and DPP-4 Inhibitors in Diabetes and Microvascular Complications: A Review. *International Journal of Endocrinology*. 29 de febrero de 2020;2020:e1762164.
8. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Extraglycemic Effects of SGLT2 Inhibitors: A Review of the Evidence. *DMSO*. enero de 2020;13:161-74.
9. Dobrică E-C, Găman M-A, Cozma M-A, Bratu O, Pantea Stoian A, Diaconu C. Polypharmacy in Type 2 Diabetes Mellitus: Insights from an Internal Medicine Department. *Medicina*. 3 de agosto de 2019;55(8):436.
10. Patel DK, Strong J. The Pleiotropic Effects of Sodium–Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: Beyond the Glycemic Benefit. *Diabetes Ther*. octubre de 2019;10(5):1771-92.
11. Garcia-Ropero A, Badimon JJ, Santos-Gallego CG. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: the latest developments. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2 de diciembre de 2018;14(12):1287-302.
12. 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. *CJASN*. 3 de abril de 2017;12(4):700-10.
13. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. agosto de 2016;18(8):783-94.
14. Mazidi M, Rezaie P, Gao H, Kengne AP. Effect of Sodium Glucose Cotransport 2 Inhibitors on Blood Pressure in People With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta Analysis of 43 Randomized Control Trials With 22 528 Patients. *JAHA*. 6 de noviembre de 2017;6(6):e004007.
15. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 17 de agosto de 2017;377(7):644-57.
16. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 28 de julio de 2016;375(4):323-34.
17. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J*. 14 de mayo de 2016;37(19):1526-34.
18. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, Solomon SD, Mahaffey KW, de Zeeuw D, et al. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the CANVAS Program. *Circulation*. 31 de julio de 2018;138(5):458-68.
19. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet*. enero de 2019;393(10166):31-9.
20. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Ef-

- fectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation*. 18 de julio de 2017;136(3):249-59.
21. Persson F, Nyström T, Jørgensen ME, Carstensen B, Gulseth HL, Thuresson M, et al. Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes (CVD-REAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy: A multinational observational study. *Diabetes Obes Metab*. febrero de 2018;20(2):344-51.
 22. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 8 de octubre de 2020;383(15):1425-35.
 23. Heerspink HJL, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation*. 6 de septiembre de 2016;134(10):752-72.
 24. Kaplan A, Abidi E, El-Yazbi A, Eid A, Booz GW, Zouein FA. Direct cardiovascular impact of SGLT2 inhibitors: mechanisms and effects. *Heart Fail Rev*. mayo de 2018;23(3):419-37.
 25. Martínez MS, García A, Luzardo E, Chávez-Castillo M, Olivar LC, Salazar J, et al. Energetic metabolism in cardiomyocytes: molecular basis of heart ischemia and arrhythmogenesis. *VP*. 28 de diciembre de 2017;1(12):130-41.
 26. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. octubre de 2018;61(10):2108-17.
 27. Garcia-Ropero A, Santos-Gallego CG, Zafar MU, Badimon JJ. Metabolism of the failing heart and the impact of SGLT2 inhibitors. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 3 de abril de 2019;15(4):275-85.
 28. Sletten AC, Peterson LR, Schaffer JE. Manifestations and mechanisms of myocardial lipotoxicity in obesity. *J Intern Med*. noviembre de 2018;284(5):478-91.
 29. Qiu H, Novikov A, Vallon V. Ketosis and diabetic ketoacidosis in response to SGLT2 inhibitors: Basic mechanisms and therapeutic perspectives. *Diabetes Metab Res Rev*. julio de 2017;33(5):e2886.
 30. Mizuno Y, Harada E, Nakagawa H, Morikawa Y, Shono M, Kugimiya F, et al. The diabetic heart utilizes ketone bodies as an energy source. *Metabolism*. diciembre de 2017;77:65-72.
 31. Shimazu T, Hirschey MD, Newman J, He W, Shirakawa K, Le Moan N, et al. Suppression of Oxidative Stress by Beta-Hydroxybutyrate, an Endogenous Histone Deacetylase Inhibitor. *Science*. 11 de enero de 2013;339(6116):211-4.
 32. Verma S, McMurray JJV, Cherney DZI. The Metabolodiuretic Promise of Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 Inhibition: The Search for the Sweet Spot in Heart Failure. *JAMA Cardiol*. 1 de septiembre de 2017;2(9):939-40.
 33. Bosch A, Ott C, Jung S, Striepe K, Karg MV, Kannenkeril D, et al. How does empagliflozin improve arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus? Sub analysis of a clinical trial. *Cardiovasc Diabetol*. diciembre de 2019;18(1):44.
 34. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, Kishi S, Fuse K, Fujita S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):6.
 35. Bays HE, González-Campoy JM, Henry RR, Bergman DA, Kitabchi AE, Schorr AB, et al. Is adiposopathy (sick fat) an endocrine disease? *International Journal of Clinical Practice*. 4 de agosto de 2008;62(10):1474-83.
 36. Tentolouris A, Vlachakis P, Tzeravini E, Eleftheriadou I, Tentolouris N. SGLT2 Inhibitors: A Review of Their Antidiabetic and Cardio-protective Effects. *IJERPH*. 17 de agosto de 2019;16(16):2965.
 37. Alvarez BV, Villa-Abrille MC. Mitochondrial NHE1: a newly identified target to prevent heart disease. *Front Physiol*. 2013;4:152.
 38. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RCI, Fiolet JWT, Stienen GJM, Coronel R, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia*. marzo de 2017;60(3):568-73.