









Dilucidando el papel de los inhibidores SGLT2 en la función renal

Elucidating the role of SGLT2 inhibitors in renal function

 Cristóbal Espinoza Díaz MD, MgSc^{1,2*}  Gemma Simón Gutiérrez, MD^{1,2}  Gloria Llerena Morales MD^{1,2,3}  Diana Jordán Fiallos MD^{1,2}  Alicia Morocho Zambrano MD, MgSc^{1,2}  Nadia Shiguango Shiguango, MD^{1,2}  Alex P Morales Carrasco MD, MgSc^{1,2}  Nube Bustos Matute MD, MgSc^{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.

³Docente, Universidad Técnica de Ambato, Ecuador.

*Autor de correspondencia: Cristóbal Espinoza Díaz MD, MgSc. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones “Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. Ecuador. Correo electrónico: crisocristocristobal@hotmail.com

Received/Recibido: 06/28/2021 Accepted/Aceptado: 09/15/2021 Published/Publicado: 11/30/2021 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.6055708>

Resumen

Gran parte de la carga de morbilidad relacionada con la diabetes mellitus (DM) recae sobre el desarrollo de sus complicaciones, como la enfermedad renal crónica (ERC). Por tal motivo, las estrategias terapéuticas actuales se enfocan en la prevención de la aparición de la ERC y en el enlentecimiento de la progresión de la misma. Los inhibidores del SGLT2 (iSGLT2) destacan en este contexto en virtud de sus numerosos efectos pleiotrópicos a nivel renal, cardíaco y metabólico. Múltiples estudios han demostrado que el uso de iSGLT2 se relaciona con un menor riesgo tanto cardiovascular como renal. Aunque no se conocen todos los mecanismos implicados en la renoprotección brindada por este grupo de fármacos, la evidencia clínica actual sustenta firmemente su utilización para esta finalidad en los pacientes con DM tipo 2 para prevenir el desarrollo de nefropatía diabética y ERC. El objetivo de esta revisión es evaluar los mecanismos detrás de la función renoprotectora de los iSGLT2 y la evidencia clínica que respalda su utilización.

Palabras clave: diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, nefropatía diabética, inhibidores del SGLT2, farmacoterapia.

Abstract

A large part of the burden of morbidity and mortality related to diabetes mellitus (DM) is linked to the development of complications such as chronic kidney disease (CKD). Therefore, current therapeutic strategies focus on the prevention of CKD and slowing its progression. SGLT2 inhibitors (iSGLT2) stand out in this context by virtue of their numerous pleiotropic effects in the kidney, heart, and metabolism. Several studies have demonstrated that the use of iSGLT2 is related to lower cardiovascular and renal risk. Although the mechanisms implicated in this renal protection are not fully known, current clinical evidence firmly supports their use in type 2 DM to prevent the development of diabetic nephropathy and CKD. The objective of this review is to assess the mechanisms underlying these effects for renal protection of iSGLT2, and the clinical evidence sustaining their use.

Keywords: diabetes mellitus, chronic kidney disease, diabetic nephropathy, SGLT2 inhibitors, pharmacotherapy.

Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) representa uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial con cifras de prevalencia, mortalidad y costos económicos asociados que han ascendido de manera marcada en décadas recientes¹. Gran parte de esta carga para la salud y calidad de vida de los individuos, y para los sistemas de salud, recae sobre el desarrollo de sus complicaciones, como las enfermedades cardiovasculares (ECV), ictus y enfermedad renal crónica (ERC)².

Por tal motivo, las estrategias terapéuticas actuales se enfocan en la prevención de la aparición de la ERC y en el enlentecimiento de la progresión de la misma³. Entre las recomendaciones actuales resaltan el mantenimiento de un buen control glicémico, monitorización de la presión arterial y tratamiento con medicamentos que intervengan en el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). Además, se considera la utilización de agonistas del GLP-1 (aGLP1) e inhibidores del SGLT2 (iSGLT2)⁴. La evidencia sustenta que los iSGLT2, además de su actividad hipoglicémica, confieren un efecto renoprotector en pacientes con DM⁵. El objetivo de esta revisión es evaluar los mecanismos detrás de la función renoprotectora de los iSGLT2 y la evidencia clínica que respalda su utilización.

Inhibidores del SGLT2 y renoprotección: evidencia clínica

La nefropatía diabética (ND) es una entidad notoria en el manejo del paciente diabético. Se estima que cerca de 20-40% de esta población presenta ND, de los cuales un gran porcentaje evolucionara a ERC⁶. En efecto, la ND representa la primera causa a nivel mundial de ERC, correspondiendo a un tercio de todos los casos⁷. Adicionalmente, la ND confiere un mayor riesgo de morbimortalidad de origen cardiovascular y renal, lo que dificulta el manejo del paciente con DM en gran medida y, además, disminuye significativamente la expectativa de vida⁸.

Ante este panorama, ⁹resulta imperante encontrar estrategias que permitan atenuar el impacto de la ND. El control metabólico adecuado permanece como el referente obligatorio en el manejo del paciente con DM, sin embargo, recientemente se ha demostrado que la euglicemia por sí sola no disminuye el riesgo de hospitalización por complicaciones renales o cardiovasculares¹⁰. Lo anterior ha obligado a buscar medicamentos antidiabéticos que ofrecen efectos añadidos más allá del control glicémico, confiriendo otros tipos de beneficio como la protección renal o cardiovascular¹¹.

En este sentido, los iSGLT2 cuentan con la mayor cantidad de evidencia clínica que respalda sus efectos pleiotrópicos¹². Los iSGLT2 han demostrado disminuir el riesgo de desarrollar ND y, además, enlentecer la progresión de la microalbuminuria a la ERC¹³. Adicionalmente, los iSGLT2 también han mostrado conferir cierto nivel de protección cardiovascular en relación al desarrollo de insuficiencia

cardíaca (IC), lo cual indirectamente mejora el pronóstico de la función renal en estos pacientes¹⁴.

El estudio EMPA-REG buscó establecer la seguridad y los beneficios de implementar empagliflozina para reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con DM2. Se reportó que los pacientes tratados con empagliflozina presentaron un menor riesgo de empeorar su ND en comparación con el placebo (Hazard Ratio 0.61, 95% CI. $P < 0.001$)¹⁵. Además, también se reportó un menor riesgo de duplicar los valores de creatinina sérica y de progresar de microalbuminuria a macroalbuminuria durante el estudio. En general, la utilización de empagliflozina se relacionó con un menor riesgo de progresión de la ND a ERC, indiferentemente de su efecto hipoglicémico o de su asociación con otros medicamentos¹⁶.

Por otro lado, el estudio CANVAS-R buscó analizar el impacto de la utilización de canagliflozina en pacientes diabéticos que tuviesen una tasa de filtración glomerular (TFG) mayor a 30 mL/min/1.73m², considerando que la canagliflozina está contraindicada en pacientes con TFG menor a esto¹⁷. Los resultados arrojaron que aquellos pacientes tratados con canagliflozina tuvieron 40% menos riesgo de desarrollar cualquiera de los eventos renales, definidos por los investigadores como necesidad por iniciar diálisis, TFG menor a 15 mL/min/1.73m² o muerte de origen renal (HR=0.6, 95% CI 0.47-0.77, $p < 0.0001$)¹⁸.

Adicionalmente, el estudio CREDENCE buscó analizar los efectos de la canagliflozina en un estudio casos-control, doble ciego, aleatorizado por un periodo de aproximadamente dos años¹⁹. Dentro de los criterios de inclusión se requería que los pacientes tuvieran una TFG entre 30-90 mL/min/1.73m² y, además, algún grado de albuminuria. Al final del estudio se determinó que aquellos individuos tratados con canagliflozina presentaron un riesgo 30% menor de desarrollar muertes de origen renal o cardiovascular, progresar a ERC, o de duplicar sus niveles de creatinina sérica (HR=0.70, CI 95% 0.59-0.82 $p < 0.0001$)²⁰.

Finalmente, en el DECLARE-TIMI 58, se consiguieron resultados muy similares en relación al uso de iSGLT2 como agentes renoprotectores o cardioprotectores²¹. El enfoque principal de este estudio fue establecer los beneficios en la esfera cardiovascular, en donde los individuos tratados con dapagliflozina no mostraron una disminución significativa del riesgo en comparación con el grupo placebo en relación a las muertes de origen cardiovascular (HR=0.93, CI 95% 0.94-10.3, $p=0.17$) (21). Sin embargo, los hallazgos en relación a la esfera renal fueron sumamente significativos; de hecho, la dapagliflozina disminuyó el riesgo de las muertes de origen renal y de desarrollar ERC en más de un 40% (HR= 0.53, CI 95% 0.43-0.66, $p < 0.0001$)²¹.

En función de lo anterior, resulta evidente que los iSGLT2 han mostrado tener una buena consistencia interna y externa en relación a mejorar los perfiles de riesgo cardiovasculares y renales²⁰. Por tal motivo, actualmente la Asociación Americana de Diabetes recomienda la utilización de

iSGLT2 para el manejo de la DM tipo 2 en los individuos en riesgo de desarrollar ECV o ERC²². La evidencia actual avala el uso de dapagliflozina, empagliflozina y canagliflozina para esta finalidad. Queda por determinar si los otros miembros de la familia de iSGLT2 como la sotagliflozina y la ertugliflozina confieren los mismos beneficios²³.

Inhibidores del SGLT2 y función renal: mecanismos moleculares

Los iSGLT2 proveen una clara mejoría del control glucémico por medio de la inducción de la excreción de glucosa en la orina²⁴. La hiperglicemia crónica es un potente inductor de vías patológicas como el estrés oxidativo, inflamación, apoptosis y muchos otros mecanismos que se pueden englobar en el término de “glucotoxicidad”²⁵. Además, los iSGLT2 han mostrado atenuar los efectos del estrés oxidativo, fibrosis e inflamación predominantemente en el sistema túbulo-intersticial²⁶.

Resulta importante destacar que el efecto hipoglicemiante de los iSGLT2 depende necesariamente de una función renal conservada (mayor a 60 mL/min/1.73m²) y de un sistema de retroalimentación tubuloglomerular funcional²⁷. No obstante, se ha demostrado que los efectos beneficiosos en la protección cardiorenal, como la pérdida de peso y la disminución de la presión arterial, persisten incluso en pacientes con función renal limítrofe^{28,29}. Esto sugiere que los iSGLT2 poseen mecanismos renoprotectores diferentes de sus mecanismos glucosúricos.

Efectivamente, además de inhibir la reabsorción tubular de glucosa, los iSGLT2 también reducen la reabsorción tubular de sodio, incrementando las concentraciones de sodio posteriormente censadas por la mácula densa. Lo anterior resulta en vasoconstricción de las arteriolas aferentes, y por lo tanto, disminución de la presión intraglomerular y de la TFG³⁰. Por medio de la disminución de la presión intraglomerular descende el riesgo de generar barotrauma y proteinuria, sellos distintivos de las etapas tempranas de la ND³¹.

Por otro lado, la diuresis osmótica inducida por los iSGLT2 resulta particularmente relevante en los casos de sobrecarga de volumen intersticial, y han mostrado tener un efecto sinérgico con otros diuréticos, específicamente los diuréticos de asa³². De hecho, se ha demostrado que los iSGLT2 afectan principalmente el volumen intersticial, con un efecto mínimo en el volumen intravascular³³, mientras que los diuréticos de asa afectan principalmente a este último³⁴. Esta depleción de volumen intersticial es particularmente beneficiosa en los casos de IC, ya que esto reduce los niveles de congestión sin modificar la perfusión de órganos periféricos ni el llenado capilar³³.

Alternativamente, los iSGLT2 se han relacionado estrechamente con la pérdida de peso, fenómeno que se podría explicar como consecuencia del déficit calórico inducido por la glucosuria³⁵. Dicha modificación en el peso confiere protección renal debido a que múltiples vías que conllevan al desarrollo de ERC están directamente relacionadas

con los niveles de adiposidad visceral³⁶. Adicionalmente, la pérdida de peso se relaciona con una franca mejoría del perfil lipídico, representado por disminución de los niveles de LDL y triacilglicéridos, los cuales son factores independientes para el desarrollo de ERC y ECV³⁷.

Además, la inhibición de los SGLT2 ha exhibido potentes propiedades antioxidativas a través de múltiples mecanismos, y dicho efecto es particularmente marcado en el tejido renal³⁸. En concreto, el uso de dapagliflozina se ha correlacionado con la disminución en la expresión de progenitores de radicales libres como el Nox4, Nox2 y la oxidasa de NADPH³⁹. Además, se ha demostrado que la actividad de proteínas como la catalasa y la glutatión peroxidasa incrementa significativamente en ratones diabéticos tratados con iSGLT2⁴⁰. Aún más, esta disminución en el estrés oxidativo se relaciona directamente con una disminución en la expresión de factores proinflamatorios y profibróticos, los cuales están estrechamente relacionados con el desarrollo de lesión renal⁴¹.

Conclusión

Gran parte de los pacientes con DM desarrollaran ND, y una proporción importante eventualmente desarrollará ERC. Ante esta problemática, se han buscado alternativas terapéuticas que permitan disminuir la frecuencia de la ND y, además, enlentecer la progresión de esta condición. En este sentido, los iSGLT2 han demostrado conferir un amplio panel de efectos beneficiosos además de su potencial hipoglicemiante. Múltiples estudios han demostrado que el uso de iSGLT2 se relaciona con un menor riesgo tanto cardiovascular como renal. Aunque no se conocen todos los mecanismos implicados en la renoprotección brindada por este grupo de fármacos, la evidencia clínica actual sustenta firmemente su utilización para esta finalidad en los pacientes con DM2 para prevenir el desarrollo de ND y ERC.

Referencias

1. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2017. Atlanta, GA, U.S: Department of Health and Human Services; 2017.
2. American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care*. mayo de 2018;41(5):917-28.
3. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *CJASN*. 7 de diciembre de 2017;12(12):2032-45.
4. McGrath K, Edi R. Diabetic Kidney Disease: Diagnosis, Treatment, and Prevention. *American family physician*. 2019;99(12):751-9.
5. Gonzalez DE, Foresto RD, Ribeiro AB. SGLT-2 inhibitors in diabetes: a focus on renoprotection. *Rev Assoc Med Bras*. 2020;66(suppl 1):s17-24.
6. Gheith O, Farouk N, Nampoory N, Halim MA, Al-Otaibi T. Dia-

- betic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors. *J Nephropharmacol.* 2016;5(1):49-56.
7. Reutens AT, Atkins RC. Epidemiology of Diabetic Nephropathy. En: Lai KN, Tang SCW, editores. *Contributions to Nephrology [Internet]*. Basel: KARGER; 2011 [citado 17 de abril de 2021]. p. 1-7. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/324934>
 8. Maqbool M, Cooper ME, Jandeleit-Dahm KAM. Cardiovascular Disease and Diabetic Kidney Disease. *Seminars in Nephrology.* mayo de 2018;38(3):217-32.
 9. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158765.
 10. Kitsios K, Tsapas A, Karagianni P. Glycemia and cardiovascular risk: challenging evidence based medicine. *Hippokratia.* julio de 2011;15(3):199-204.
 11. 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.
 12. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* noviembre de 2019;7(11):845-54.
 13. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* mayo de 2014;2(5):369-84.
 14. 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.
 15. Boehringer Ingelheim. A Phase III, Multicentre, International, Randomised, Parallel Group, Double Blind Cardiovascular Safety Study of BI 10773 (10 mg and 25 mg Administered Orally Once Daily) Compared to Usual Care in Type 2 Diabetes Mellitus Patients With Increased Cardiovascular Risk [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2016 abr [citado 14 de abril de 2021]. Report No.: NCT01131676. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01131676>
 16. Mayer G, Wanner C, Weir M, Inzucchi S, Koitka-Weber A, Hantel S. Analysis from the EMPA-REG OUTCOME® trial indicates empagliflozin may assist in preventing the progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes irrespective of medications that alter intrarenal hemodynamics. *Kidney International.* 2019;96(2):489-504.
 17. Hsia DS, Grove O, Cefalu WT. An Update on SGLT2 Inhibitors for the Treatment of Diabetes Mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* febrero de 2017;24(1):73-9.
 18. 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.
 19. 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.
 20. Kluger AY, Tecson KM, Lee AY, Lerma EV, Rangaswami J, Lepor NE, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors on cardiorenal outcomes. *Cardiovasc Diabetol.* 5 de agosto de 2019;18:99.
 21. 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.
 22. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Dia Care.* enero de 2020;43(Supplement 1):S98-110.
 23. Cinti F, Moffa S, Impronta F, Cefalo CM, Sun VA, Sorice GP, et al. Spotlight on ertugliflozin and its potential in the treatment of type 2 diabetes: evidence to date. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:2905-19.
 24. Scheen AJ. Pharmacodynamics, Efficacy and Safety of Sodium-Glucose Co-Transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs.* enero de 2015;75(1):33-59.
 25. Amorim RG, Guedes G da S, Vasconcelos SM de L, Santos JC de F. Kidney Disease in Diabetes Mellitus: Cross-Linking between Hyperglycemia, Redox Imbalance and Inflammation. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2019;112(5):577-87.
 26. Ishibashi Y, Matsui T, Yamagishi S. Tofogliflozin, A Highly Selective Inhibitor of SGLT2 Blocks Proinflammatory and Proapoptotic Effects of Glucose Overload on Proximal Tubular Cells Partly by Suppressing Oxidative Stress Generation. *Horm Metab Res.* 9 de julio de 2015;48(03):191-5.
 27. Fioretto P, Zambon A, Rossato M, Busetto L, Vettor R. SGLT2 Inhibitors and the Diabetic Kidney. *Dia Care.* agosto de 2016;39(Supplement 2):S165-71.
 28. Petrykiv S, Sjöström CD, Greasley PJ, Xu J, Persson F, Heerspink HJL. Differential Effects of Dapagliflozin on Cardiovascular Risk Factors at Varying Degrees of Renal Function. *CJASN.* 8 de mayo de 2017;12(5):751-9.
 29. Yaribeygi H, Simental-Mendía LE, Banach M, Bo S, Sahebkar A. The major molecular mechanisms mediating the renoprotective effects of SGLT2 inhibitors: An update. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 1 de diciembre de 2019;120:109526.
 30. Margonato D, Galati G, Mazzetti S, Cannistraci R, Perseghin G, Margonato A, et al. Renal protection: a leading mechanism for cardiovascular benefit in patients treated with SGLT2 inhibitors. *Heart Fail Rev.* marzo de 2021;26(2):337-45.
 31. Cherney DZI, Perkins BA, Soleymannlou N, Maione M, Lai V, Lee A, et al. Renal Hemodynamic Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 4 de febrero de 2014;129(5):587-97.
 32. Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, Fleming J, Mahoney D, Maulion C, et al. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardiorenal Effects. *Circulation.* 15 de septiembre de 2020;142(11):1028-39.
 33. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJV, Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab.* marzo de 2018;20(3):479-87.
 34. Casu G, Merella P. Diuretic Therapy in Heart Failure – Current Approaches. *Eur Cardiol.* julio de 2015;10(1):42-7.
 35. Ferrannini G, Hach T, Crowe S, Sanghvi A, Hall KD, Ferrannini E. Energy Balance After Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care.* septiembre de 2015;38(9):1730-5.

36. Zhang K, Li Q, Chen Y, Wang N, Lu Y. Visceral adiposity and renal function: an observational study from SPECT-China. *Lipids Health Dis.* 27 de octubre de 2017;16:205.
37. Lanktree MB, Thériault S, Walsh M, Paré G. HDL Cholesterol, LDL Cholesterol, and Triglycerides as Risk Factors for CKD: A Mendelian Randomization Study. *Am J Kidney Dis.* febrero de 2018;71(2):166-72.
38. Yaribeygi H, Butler AE, Atkin SL, Katsiki N, Sahebkar A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and inflammation in chronic kidney disease: Possible molecular pathways. *J Cell Physiol.* enero de 2018;234(1):223-30.
39. Tang L, Wu Y, Tian M, Sjöström CD, Johansson U, Peng X-R, et al. Dapagliflozin slows the progression of the renal and liver fibrosis associated with type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 1 de noviembre de 2017;313(5):E563-76.
40. Osorio H, Coronel I, Arellano A, Pacheco U, Bautista R, Franco M, et al. Sodium-Glucose Cotransporter Inhibition Prevents Oxidative Stress in the Kidney of Diabetic Rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 20 de noviembre de 2012;2012:e542042.
41. Barutta F, Bruno G, Grimaldi S, Gruden G. Inflammation in diabetic nephropathy: moving toward clinical biomarkers and targets for treatment. *Endocrine.* abril de 2015;48(3):730-42.