










# Inhibidores de los SGLT2 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: protección renal y cardiovascular

*SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: renal and cardiovascular protection*

 Julio Ignacio Pacuruco Cajas MD<sup>1</sup>  Juan Pablo Garcés Ortega MD<sup>2</sup>  Juan Carlos Pañi Panamá MD<sup>3</sup>  Stefany María Quillupangui Ramón MD<sup>4</sup>  
 Diana Estefanía Mejía Toro MD<sup>5</sup>  Ángel Gabriel Toro Loayza MD<sup>5</sup>  Ginger Estefanía Espinoza Belduma Lcda<sup>6</sup>  Jember Javier Quijije Castro<sup>4</sup>  Paola Fernanda Bueno Quizhpi<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Docente tutor en Universidad Católica de Cuenca sede Azogues.

<sup>2</sup>Médico cardiólogo-ecografista. Médico tratante cardiólogo Hospital Homero Castanier Crespo.

<sup>3</sup>Médico residente en el Centro Materno Infantil y emergencias IESS Cuenca.

<sup>4</sup>Universidad Católica de Cuenca.

<sup>5</sup>Universidad de Guayaquil.

<sup>6</sup>Universidad Técnica de Machala.

<sup>7</sup>Universidad Estatal de Cuenca

\*Autor de correspondencia: Julio Ignacio Pacuruco Cajas, Docente tutor en Universidad Católica de Cuenca sede Azogues.

República del Ecuador. Teléfono: 0983439170 Correo electrónico: [pcjulio93@gmail.com](mailto:pcjulio93@gmail.com)

Received/Recibido: 06/28/2022 Accepted/Aceptado: 09/15/2022 Published/Publicado: 11/30/2022

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.7706349>

## Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 es un trastorno metabólico asociado a un conjunto de complicaciones microvasculares y macrovasculares, entre las que destacan la enfermedad renal diabética y las enfermedades cardiovasculares. Durante los últimos años, se ha descrito como fármacos como los inhibidores de SGLT2 pueden combatir dichas complicaciones. Los mecanismos protectores renales y cardiovasculares de este grupo de drogas se basan, esencialmente, en sus propiedades diuréticas, antioxidantes, antiinflamatorias, inmunomoduladoras y antidiabéticas, las cuales son capaces de disminuir considerablemente el daño renal y los procesos patogénicos de diversas enfermedades cardiovasculares como la aterosclerosis, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad arterial coronaria, entre otras. El objetivo del presente artículo de revisión es describir los mecanismos protectores renales y cardiovasculares de los inhibidores de SGLT2, así como exponer la evidencia clínica que soporte dichos efectos.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus tipo 2, inhibidores de SGLT2, protección renal, protección cardiovascular, hiperglicemia.

## Abstract

Type 2 diabetes mellitus is a metabolic disorder associated with various microvascular and macrovascular complications, among which diabetic kidney disease and cardiovascular disease stand out. In recent years, SGLT2 inhibitors have been described to combat these complications. The protective renal and cardiovascular mechanisms of this group of drugs are based, essentially, on their diuretic, antioxidant, anti-inflammatory, immunomodulatory, and antidiabetic properties, all of which can considerably reduce renal damage, and diminish the pathogenic processes in various cardiovascular diseases, such as atherosclerosis, heart failure, coronary artery disease, and others. The objective of this review article is to describe the protective renal and cardiovascular mechanisms of SGLT2 inhibitors, as well as revise the clinical evidence supporting these effects.

**Keywords:** Type 2 diabetes mellitus, SGLT2 inhibitors, renal protection, cardiovascular protection, hyperglycemia.

# Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2), antes conocida como diabetes mellitus no insulino dependiente, es un trastorno metabólico caracterizado por la instauración de hiperglucemias persistentes, las cuales se relacionan con alteraciones en los procesos fisiológicos de liberación o señalización de la insulina<sup>1,2</sup>. Entre las principales manifestaciones clínicas de esta enfermedad destacan la poliuria, la polidipsia, la polifagia, la fatiga, la pérdida de peso, entre otras<sup>3</sup>. Asimismo, la DM2 es considerada como un grave problema de salud pública a nivel mundial. Para el año 2017, esta patología presentaba una prevalencia global de 476 millones de afectados, así como una incidencia, mortalidad y años de vida ajustados por discapacidad de 22,9 millones, 1,37 millones y 67,9 millones, respectivamente. Se estima que, para el 2025, estas tendencias en cuanto a la prevalencia, incidencia y mortalidad incrementen a 570,9 millones, 26,6 millones, y 1,59 millones, respectivamente<sup>4</sup>.

A su vez, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó que, en Europa, alrededor del 10,3% de los hombres y 9,6% de las mujeres mayores de 25 años de edad padecían de DM<sup>5</sup>. Si bien cifras similares son observadas en distintas regiones del mundo, estas tienden a ser mayores en países desarrollados<sup>6,7</sup>. Es importante señalar que, el considerable aumento en el comportamiento epidemiológico de la DM2 ha venido acompañado con un incremento en la carga económica, observándose que, anualmente, los costos superan los 825 millones de dólares a nivel mundial<sup>8,9</sup>. Esta enfermedad posee una etiología multifactorial, destacando la insulinoresistencia (IR), la inactividad física y los malos hábitos alimenticios como algunos de los principales detonantes de la patogénesis de la DM2<sup>10-12</sup>.

Aunado a ello, la DM2 se asocia con el desarrollo de complicaciones micro- y macrovasculares que comprometen la salud del individuo, entre las que resaltan diversas enfermedades cardiovasculares y la nefropatía diabética<sup>12</sup>. En los últimos años, nuevos fármacos antidiabéticos como los inhibidores de los cotransportadores de sodio y glucosa 2 (SGLT2) han demostrado tener efectos nefroprotectores y cardioprotectores, por lo que, además de servir como tratamiento para la DM2, contribuyen a combatir sus complicaciones<sup>13,14</sup>. El objetivo del presente artículo de revisión es describir los mecanismos protectores renales y cardiovasculares de los inhibidores de SGLT2, así como exponer la evidencia clínica que soporta dichos efectos.

## Mecanismos de los inhibidores de SGLT2: efectos protectores renales y cardiovasculares

Los inhibidores de SGLT2 comprenden a un conjunto de fármacos antidiabéticos (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ipragliflozin, luseogliflozin) capaces de suprimir la reabsorción de glucosa en la membrana basal del túbulo proximal (región tubular encargada del 90% de dicho

proceso), produciendo así glucosuria y, por ende, reducir la hiperglicemia<sup>15</sup>. Cabe mencionar que, la hiperglicemia en estos pacientes ocasiona el crecimiento del túbulo proximal, disminuye la retroalimentación mediada por el aparato yuxtaglomerular, aumenta la tasa de filtración glomerular, y ocasiona lesiones renales. Por lo tanto, al aminorar la hiperglicemia, los inhibidores de SGLT2 contribuyen positivamente con el funcionamiento renal y, con ello, disminuye el riesgo de enfermedad renal diabética<sup>16</sup>.

En concordancia, los inhibidores de SGLT2 pueden disminuir la fibrosis renal y la albuminuria característica de los pacientes con DM2. En primer lugar, se ha descrito como estos fármacos reducen considerablemente la presencia de algunas enzimas y moléculas relacionadas con el estrés oxidativo en las células tubulares y podocitos, tales como la NADPH oxidase 4 (Nox4), las sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico, 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG), y otras especies reactivas de oxígeno (EROs)<sup>17-19</sup>; así como pueden aumentar la expresión de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa y la glutatión peroxidasa<sup>19</sup>. Además, la inhibición de SGLT2 conlleva a la regulación positiva del factor nuclear eritroide 2 (Nrf2), una proteína de señalización intracelular con propiedades antioxidantes y nefroprotectoras, y a la disminución en la expresión de genes marcadores de crecimiento y envejecimiento (p21, p23) en células renales humanas<sup>20</sup>.

En adición, este grupo de drogas posee propiedades antiinflamatorias que pueden evitar o contrarrestar la fibrosis y el daño intersticial renal. Se ha evidenciado como la inhibición de SGLT2 puede inhabilitar la traslocación nuclear del factor nuclear kappa-cadena de luz-reforzador de células B activadas (NF-kB), evitando la producción de citoquinas inflamatorias capaces de alterar el funcionamiento renal, en conjunto con reducir la expresión de quimiocinas (CCL2), biomarcadores de actividad macrofágica (CD14) e interleucina (IL)-6<sup>21</sup>. Del mismo modo, los inhibidores de SGLT2 figuran como moduladores de la actividad de los productos finales de glicación avanzada (AGE), un grupo de moléculas relacionadas con la glucotoxicidad, inflamación, estrés oxidativo, y daño renal. Estos fármacos son capaces de disminuir la expresión de los AGEs y la interacción con sus receptores en el riñón<sup>22</sup>.

Los mecanismos antes mencionados pueden favorecer la supresión de la disfunción endotelial de los capilares glomerulares y, por ello, mejorar la permeabilidad capilar y la filtración glomerular de los pacientes con DM2<sup>23</sup>. Otro de los mecanismos nefroprotectores de los inhibidores de SGLT2 es que pueden optimizar el suministro de oxígeno cortical y medular de las nefronas, logrando establecer un transporte tubular equilibrado<sup>24</sup>. Es necesario resaltar que, en conjunto con una mejoría en las tasas de filtración glomerular, la inhibición de SGLT2 puede disminuir la presión arterial de estos pacientes por un incremento en la diuresis y la natriuresis, lo que no solo figura como un factor protector renal, sino también cardiovascular<sup>25</sup>.

Además, los inhibidores de SGLT2 destacan como fármacos cardioprotectores en los pacientes con DM2. El incremento en la diuresis y una disminución de la uremia (un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular) ocasionado por la inhibición de SGLT2, puede aminorar la toxicidad cardiovascular, el estrés vascular y cardíaco, y la sobrecarga de volumen cardíaca, todas características comunes de procesos patológicos de la enfermedad arterial coronaria, las arritmias, el ictus y la insuficiencia cardíaca<sup>26-28</sup>. Por otra parte, la disminución de los niveles plasmáticos de glucosa por la inhibición de SGLT2 conlleva a un aumento en la cetogénesis por el tejido adiposo<sup>29</sup>. Se ha develado como dichos cuerpos cetónicos pueden funcionar como combustible energético para las células cardíacas, lo que podrá asociarse con un mejor funcionamiento cardíaco<sup>30</sup>.

Al mismo tiempo, los inhibidores de SGLT2 pueden evitar la infiltración de las células inmunes inflamatorias en las paredes arteriales, un proceso clave en la progresión de la aterosclerosis y la ruptura de la placa aterosclerótica<sup>31</sup>. También, se han asociado a una disminución de la adiposidad visceral y en la liberación de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$  y ciertas IL, así como a un aumento de las concentraciones de adiponectina y de adipocitos con fenotipo M2<sup>32</sup>. Dichos cambios confieren propiedades protectoras contra la remodelación cardíaca, fallos cardíacos, arritmias y otras enfermedades cardiovasculares cuyo origen se asocia con la inflamación crónica de bajo grado que puede ser observada en pacientes con DM2<sup>33-35</sup>.

En sumatoria, estudios ex vivo en macrófagos han demostrado como los inhibidores de SGLT2 son capaces de inhibir la activación del inflammasoma de la familia NLR que contiene el dominio de la pirina 3 (NLRP3), un factor intracelular asociado con la liberación de citocinas proinflamatorias como la IL-1 $\beta$ , la cual cumple roles patogénicos en la aterosclerosis y la insuficiencia cardíaca. Los mecanismos subyacentes a esta inhibición no están del todo dilucidados, pero parecen estar mediados por los cambios en los niveles de  $\beta$ -hidroxibutirato sérico e insulina posterior a la ingesta de inhibidores SGLT2<sup>36</sup>. Otros posibles mecanismos cardioprotectores mediados por este grupo de fármacos son la inhibición de la actividad del sistema nervioso simpático, el intercambio de Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> en el músculo cardíaco, vías asociadas al remodelado cardíaco, aunado a un aumento en la perfusión cardíaca, la autofagia, y la eritropoyesis<sup>37</sup>.

### Beneficios cardiovasculares y renales de los inhibidores de sglT2 en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Con el pasar de los años, gran cantidad de evidencia clínica ha demostrado los efectos protectores de los inhibidores de SGLT2 contra las complicaciones de la DM2 como las enfermedades cardiovasculares y la enfermedad renal diabética. En este sentido, un ensayo clínico aleatorizado (ECA) en 4124 pacientes con DM2, los cuales fueron sometidos a tratamiento con 10-25 mg de empagliflozin o placebo,

demostró que, los individuos tratados con inhibidor de SGLT2 tenían un 55% menos riesgo de padecer de terapia de reemplazo renal (TRR), así como una menor progresión de la enfermedad y complicaciones renales clínicamente significativas<sup>38</sup>. Similarmente, un estudio prospectivo en 65231 individuos con DM2 señaló que el tratamiento con inhibidores de SGLT2 se asociaba con una reducción en el descenso de la tasa de filtración glomerular (TFG) ( $p < 0,0001$ ), así como con un riesgo significativamente menor de deterioro renal y eventos renales graves (3 vs 6.3 por 10000 pacientes-año;  $p < 0,0001$ ), en comparación a otros fármacos reductores de glucosa<sup>39</sup>; resultados similares a los observados en otros estudios clínicos<sup>40</sup>.

En la misma línea, Perkovic y col.<sup>41</sup>, al analizar la eficacia y efectos de 100 mg diarios de canagliflozin en 4401 individuos con DM2 y nefropatía diabética, reportaron que los pacientes bajo este tratamiento presentaban un riesgo 30% menor de eventos renales graves, y un riesgo 34% menor de riesgo de padecer enfermedad terminal, muerte por causas renales o niveles elevados de creatinina, en comparación al grupo placebo. El dapagliflozin, otro inhibidor de SGLT2, exhibió resultados similares al resto de los fármacos de este grupo, observándose que los individuos sometidos a tratamiento con esta droga tenían una disminución sostenida de la TFG del 50%, y un 56% menos riesgo de insuficiencia renal terminal o muertes por causas renales<sup>42</sup>.

Curiosamente, un metaanálisis de 9 estudios (25.749 sujetos) evidenció que los inhibidores de SGLT2 disminuyen el riesgo de eventos renales en los pacientes con DM2 y enfermedad renal crónica que presentarán: una TFG  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, una relación albúmina/creatinina en orina (RACU)  $> 300$  mg/g, o macroalbuminuria<sup>43</sup>. A su vez, un ECA en 17160 pacientes con DM2 + enfermedad aterosclerótica (o riesgo de padecerla) describió que, en comparación al grupo placebo, los pacientes sometidos a tratamiento con dapagliflozin presentaban menores tasas de eventos renales y eventos cardiovasculares adversos graves, así como un riesgo significativamente menor de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca (4,9% vs 5,8%;  $p = 0,005$ )<sup>44</sup>. Por su parte, el canagliflozin también exhibe un rol protector de enfermedades cardiovasculares, pues se ha descrito como este medicamento disminuye las tasas de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal (HR: 0,86)<sup>45</sup>, y conduce a un menor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca (HR: 0,61)<sup>41</sup>. Dichos efectos cardioprotectores han sido observados en otro ECA y metaanálisis con alto nivel de evidencia científica<sup>46,47</sup>.

Por otro lado, un metaanálisis de 30 ECA (225305 individuos), cuyo objetivo era evaluar el rol de los fármacos reductores de glucosa en las enfermedades cardiovasculares en pacientes con DM2 o riesgo de padecerla, probó que los inhibidores de SGLT2 disminuían el riesgo de eventos cardiovasculares graves y de insuficiencia cardíaca<sup>48</sup>. De igual forma, metaanálisis de ocho estudios (13275 pacientes diabéticos) mostró que los inhibidores de SGLT2 reducían

el riesgo de mortalidad por todas las causas (HR: 0.83; IC 95%: 0.75-0.91), la hospitalización por insuficiencia cardíaca (HR: 0.68; IC 95%: 0.61-0.75), y la muerte cardiovascular (HR: 0.82; IC 95%: 0.74-0.92), independientemente del estadio de la DM2<sup>49</sup>. Otro estudio reportó resultados similares en diabéticos con: edad < 65 años, edad ≥ 65 años, TFG <60, TFG ≥60, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, insuficiencia cardíaca de clase II o insuficiencia cardíaca de clase ≥ III<sup>50</sup>.

Por otro lado, un ECA demostró que los pacientes sometidos a un tratamiento con dapagliflozin por 12 semanas presentaron una mejoría significativa de los síntomas clínicos y limitaciones físicas asociadas a la insuficiencia cardíaca crónica<sup>51</sup>. Asimismo, Fernandes y col.<sup>52</sup> realizaron un metaanálisis en el que se reportó que, en comparación al grupo control (27273 individuos con DM2), los pacientes con DM2 bajo tratamiento con inhibidores de SGLT2 (35883 individuos) tenían un riesgo significativamente menor de arritmias atriales (OR: 0.81) y de muerte cardíaca repentina (OR: 0.72).

Si bien estos fármacos parecen poseer cierto efecto protector sobre la incidencia de ictus hemorrágico en pacientes con DM2<sup>53</sup>, varios metaanálisis han mencionado que los inhibidores de SGLT2 no tienen efecto alguno sobre el riesgo de padecer ictus de cualquier tipo<sup>54,55</sup>. Por último, se ha evidenciado como los inhibidores de SGLT2 pueden reducir significativamente la masa grasa del tejido adiposo epicárdico de pacientes con DM2<sup>56</sup>; cabe mencionar que, dicho tejido se encuentra relacionado con un mayor riesgo enfermedad arterial coronaria<sup>57</sup>, alteraciones en el funcionamiento normal de las cámaras cardíacas<sup>58</sup>, y muerte cardiovascular<sup>59</sup>.

## Conclusiones

La DM2 es un trastorno metabólico asociado a un conjunto de complicaciones microvasculares y macrovasculares, entre las que destacan la enfermedad renal diabética y las enfermedades cardiovasculares. Durante los últimos años, se ha descrito como fármacos como los inhibidores de SGLT2 pueden combatir dichas complicaciones. Los mecanismos protectores renales y cardiovasculares de este grupo de drogas se basan, esencialmente, en sus propiedades diuréticas, antioxidantes, antiinflamatorias, inmunomoduladoras y antidiabéticas, las cuales son capaces de disminuir considerablemente el daño renal y los procesos patogénicos de diversas enfermedades cardiovasculares como la aterosclerosis, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad arterial coronaria, entre otras. Este hecho ha sido solapado por una gran cantidad de ECA y estudios con alto nivel de evidencia científica. Por lo tanto, es necesario que los especialistas en el área se mantengan al tanto de las directrices terapéuticas actuales sobre el uso de inhibidores de SGLT2 en individuos diabéticos, con el fin de mejorar la calidad de vida,

alargar la expectativa de vida y disminuir el riesgo de complicaciones de estos pacientes.

## Referencias

1. Galicia-García U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, Ostolaza H, Martín C. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 30;21(17):6275. doi: 10.3390/ijms21176275. PMID: 32872570; PMCID: PMC7503727.
2. Taylor R. Type 2 diabetes: etiology and reversibility. *Diabetes Care*. 2013 Apr;36(4):1047-55. doi: 10.2337/dc12-1805. PMID: 23520370; PMCID: PMC3609491.
3. Drivsholm T, de Fine Olivarius N, Nielsen AB, Siersma V. Symptoms, signs and complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients, and their relationship to glycaemia, blood pressure and weight. *Diabetologia*. 2005 Feb;48(2):210-4. doi: 10.1007/s00125-004-1625-y. Epub 2005 Jan 14. PMID: 15650820.
4. 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 [Internet]*. diciembre de 2020 [citado 10 de febrero de 2022];10(1):14790. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-71908-9>.
5. World Health Organization. Data and statistics [Internet]. [citado 10 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/diabetes/data-and-statistics>.
6. American Diabetes Association. Statistics about diabetes | ada [Internet]. [citado 10 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.diabetes.org/about-us/statistics/about-diabetes>.
7. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaa-bi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020;10(1):107-111. doi:10.2991/jegh.k.191028.001.
8. Bommer C, Sagalova V, Heeseemann E, Manne-Goehler J, Atun R, Bärnighausen T, et al. Global economic burden of diabetes in adults: projections from 2015 to 2030. *Diabetes Care [Internet]*. 1 de mayo de 2018 [citado 10 de febrero de 2022];41(5):963-70. Disponible en: <https://diabetesjournals.org/care/article/41/5/963/36522/Global-Economic-Burden-of-Diabetes-in-Adults>.
9. Zhou B, Lu Y, Hajifathalian K, Bentham J, Di Cesare M, Danaei G, et al. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *The Lancet [Internet]*. abril de 2016 [citado 10 de febrero de 2022];387(10027):1513-30. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616006188>.
10. Mambiya M, Shang M, Wang Y, Li Q, Liu S, Yang L, et al. The play of genes and non-genetic factors on type 2 diabetes. *Front Public Health [Internet]*. 19 de noviembre de 2019 [citado 9 de febrero de 2022];7:349. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2019.00349/full>.
11. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mel-



- litus in women. *N Engl J Med.* 2001 Sep 13;345(11):790-7. doi: 10.1056/NEJMoa010492. PMID: 11556298.
12. Trikkalinou A, Papazafiropoulou AK, Melidonis A. Type 2 diabetes and quality of life. *World J Diabetes.* 2017;8(4):120-129. doi:10.4239/wjcd.v8.i4.120.
  13. Butler J, Usman MS, Khan MS, Greene SJ, Friede T, Vaduganathan M, Filippatos G, Coats AJS, Anker SD. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in heart failure: systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2020 Dec;7(6):3298-3309. doi: 10.1002/ehf2.13169. Erratum in: *ESC Heart Fail.* 2021 Jun;8(3):2362. PMID: 33586910; PMCID: PMC7755023.
  14. Scheen AJ, Delanaye P. SGLT2 inhibitors in patients with chronic kidney disease : from clinical trials to guidelines and new prospects for clinical practice. *Rev Med Liege.* 2021 Mar;76(3):186-194. French. PMID: 33682388.
  15. Scheen AJ. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Use of SGLT2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. *Clin Pharmacokinet.* 2015 Jul;54(7):691-708. doi: 10.1007/s40262-015-0264-4. PMID: 25805666.
  16. Vallon V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Annu Rev Med.* 2015; 66:255-70. doi: 10.1146/annurev-med-051013-110046. Epub 2014 Oct 17. PMID: 25341005.
  17. Osorio H, Coronel I, Arellano A, Pacheco U, Bautista R, Franco M, Escalante B. Sodium-glucose cotransporter inhibition prevents oxidative stress in the kidney of diabetic rats. *Oxid Med Cell Longev.* 2012; 2012:542042. doi: 10.1155/2012/542042. Epub 2012 Nov 20. PMID: 23227274; PMCID: PMC3512343.
  18. Steven S, Oelze M, Hanf A, Kröll-Schön S, Kashani F, Roohani S, Welsch P, Kopp M, Gödtel-Armbrust U, Xia N, Li H, Schulz E, Lackner KJ, Wojnowski L, Bottari SP, Wenzel P, Mayoux E, Münzel T, Daiber A. The SGLT2 inhibitor empagliflozin improves the primary diabetic complications in ZDF rats. *Redox Biol.* 2017 Oct;13:370-385. doi: 10.1016/j.redox.2017.06.009. Epub 2017 Jun 22. PMID: 28667906; PMCID: PMC5491464.
  19. Tsai KF, Chen YL, Chiou TT, et al. Emergence of SGLT2 Inhibitors as Powerful Antioxidants in Human Diseases. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(8):1166. Published 2021 Jul 22. doi:10.3390/antiox10081166.
  20. Kim MN, Moon JH, Cho YM. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition reduces cellular senescence in the diabetic kidney by promoting ketone body-induced NRF2 activation. *Diabetes Obes Metab.* 2021 Nov;23(11):2561-2571. doi: 10.1111/dom.14503. Epub 2021 Aug 10. PMID: 34318973.
  21. Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, 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.* 2014;306(2):F194-F204. doi:10.1152/ajprenal.00520.2013.
  22. Ojima A, Matsui T, Nishino Y, Nakamura N, Yamagishi S. Empagliflozin, an Inhibitor of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Exerts Anti-Inflammatory and Antifibrotic Effects on Experimental Diabetic Nephropathy Partly by Suppressing AGEs-Receptor Axis. *Horm Metab Res.* 2015 Aug;47(9):686-92. doi: 10.1055/s-0034-1395609. Epub 2015 Jan 22. PMID: 25611208.
  23. Alshnbari AS, Millar SA, O'Sullivan SE, Idris I. Effect of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Endothelial Function: A Systematic Review of Preclinical Studies. *Diabetes Ther.* 2020;11(9):1947-1963. doi:10.1007/s13300-020-00885-z.
  24. Nespoux J, Vallon V. SGLT2 inhibition and kidney protection. *Clin Sci (Lond).* 2018;132(12):1329-1339. Published 2018 Jun 28. doi:10.1042/CS20171298.
  25. Ansary TM, Nakano D, Nishiyama A. Diuretic Effects of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Their Influence on the Renin-Angiotensin System. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3):629. Published 2019 Feb 1. doi:10.3390/ijms20030629.
  26. De Nicola L, Gabbai FB, Garofalo C, Conte G, Minutolo R. Nephroprotection by SGLT2 Inhibition: Back to the Future?. *J Clin Med.* 2020;9(7):2243. Published 2020 Jul 15. doi:10.3390/jcm9072243.
  27. Verma A, Patel AB, Waikar SS. Sgl2 inhibitor: not a traditional diuretic for heart failure. *Cell Metabolism [Internet].* julio de 2020 [citado 10 de febrero de 2022];32(1):13-4. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1550413120303156>.
  28. Tonelli M, Karumanchi SA, Thadhani R. Epidemiology and mechanisms of uremia-related cardiovascular disease. *Circulation [Internet].* 2 de febrero de 2016 [citado 10 de febrero de 2022];133(5):518-36. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018713>.
  29. Bobrowski D, Kumar R, Wu PE, Lapointe-Shaw L. Prolonged ketosis and glycosuria secondary to SGLT2 inhibitor therapy. *Clinical Case Reports [Internet].* noviembre de 2021 [citado 10 de febrero de 2022];9(11). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ccr3.5057>.
  30. Verma S, Rawat S, Ho KL, Wagg CS, Zhang L, Teoh H, Dyck JE, Uddin GM, Oudit GY, Mayoux E, Lehrke M, Marx N, Lopaschuk GD. Empagliflozin Increases Cardiac Energy Production in Diabetes: Novel Translational Insights into the Heart Failure Benefits of SGLT2 Inhibitors. *JACC Basic Transl Sci.* 2018 Aug 26;3(5):575-587. doi: 10.1016/j.jacbs.2018.07.006. PMID: 30456329; PMCID: PMC6234616.
  31. Bonnet F, Scheen AJ. Effects of SGLT2 inhibitors on systemic and tissue low-grade inflammation: The potential contribution to diabetes complications and cardiovascular disease. *Diabetes & Metabolism [Internet].* diciembre de 2018 [citado 10 de febrero de 2022];44(6):457-64. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1262363618301769>.
  32. Xu L, Ota T. Emerging roles of SGLT2 inhibitors in obesity and insulin resistance: Focus on fat browning and macrophage polarization. *Adipocyte.* 2018;7(2):121-128. doi:10.1080/21623945.2017.1413516.
  33. Rolski F, Blyszczuk P. Complexity of TNF- $\alpha$  Signaling in Heart Disease. *J Clin Med.* 2020;9(10):3267. Published 2020 Oct 12. doi:10.3390/jcm9103267.
  34. Kanda T, Takahashi T. Interleukin-6 and cardiovascular diseases. *Jpn Heart J.* 2004 Mar;45(2):183-93. doi: 10.1536/jhj.45.183. PMID: 15090695.
  35. Hui X, Lam KS, Vanhoutte PM, Xu A. Adiponectin and cardiovascular health: an update. *Br J Pharmacol.* 2012 Feb;165(3):574-90. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01395.x. PMID: 21457225; PMCID: PMC3315032.
  36. Kim SR, Lee S-G, Kim SH, Kim JH, Choi E, Cho W, et al. SGLT2 inhibition modulates NLRP3 inflammasome activity via ketones and insulin in diabetes with cardiovascular disease. *Nat Commun [Internet].* diciembre de 2020 [citado 10 de febrero de 2022];11(1):2127. Disponible en: <http://www.nature.com/arti>

cles/s41467-020-15983-6.

37. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: A State-of-the-Art Review. *JACC Basic Transl Sci.* 2020;5(6):632-644. Published 2020 Jun 22. doi:10.1016/j.jacbts.2020.02.004.
38. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016 Jul 28;375(4):323-34. doi: 10.1056/NEJMoa1515920. Epub 2016 Jun 14. PMID: 27299675.
39. Heerspink HJL, Karasik A, Thureson M, Melzer-Cohen C, Chodick G, Khunti K, Wilding JPH, Garcia Rodriguez LA, Cea-Soriano L, Kohsaka S, Nicolucci A, Lucisano G, Lin FJ, Wang CY, Wittbrodt E, Fenici P, Kosiborod M. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Jan;8(1):27-35. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30384-5. PMID: 31862149.
40. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Godrich EL, Murphy SA, Heerspink HJL, Zelniker TA, Dwyer JP, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Kato ET, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS, Raz I. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Aug;7(8):606-617. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30180-9. Epub 2019 Jun 10. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Aug;7(8):e20. PMID: 31196815.
41. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charrytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019 Jun 13;380(24):2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744. Epub 2019 Apr 14. PMID: 30990260.
42. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32970396.
43. Li N, Lv D, Zhu X, Wei P, Gui Y, Liu S, et al. Effects of sgl2 inhibitors on renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Front Med [Internet].* 1 de noviembre de 2021 [citado 11 de febrero de 2022];8:728089. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.728089/full>.
44. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Jan 24;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30415602.
45. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):644-657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28605608.
46. Lo KB, Gul F, Ram P, Kluger AY, Tecson KM, McCullough PA, Rangaswami J. The Effects of SGLT2 Inhibitors on Cardiovascular and Renal Outcomes in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiorenal Med.* 2020;10(1):1-10. doi: 10.1159/000503919. Epub 2019 Nov 19. PMID: 31743918.
47. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720. Epub 2015 Sep 17. PMID: 26378978.
48. Ghosh-Swaby OR, Goodman SG, Leiter LA, Cheng A, Connelly KA, Fitchett D, Jüni P, Farkouh ME, Udell JA. Glucose-lowering drugs or strategies, atherosclerotic cardiovascular events, and heart failure in people with or at risk of type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis of randomised cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 May;8(5):418-435. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30038-3. PMID: 32333878.
49. Tsampasian V, Baral R, Chattopadhyay R, Debski M, Joshi SS, Reinhold J, et al. The role of sgl2 inhibitors in heart failure: a systematic review and meta-analysis. Rossi A, editor. *Cardiology Research and Practice [Internet].* 19 de agosto de 2021 [citado 11 de febrero de 2022];2021:1-11. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/cr/p/2021/9927533/>.
50. Cardoso R, Graffunder FP, Ternes CMP, Fernandes A, Rocha AV, Fernandes G, et al. SGLT2 inhibitors decrease cardiovascular death and heart failure hospitalizations in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine [Internet].* junio de 2021 [citado 11 de febrero de 2022];36:100933. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589537021002133>.
51. Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, Kitzman DW, Shah SJ, Tang F, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med [Internet].* noviembre de 2021 [citado 11 de febrero de 2022];27(11):1954-60. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01536-x>.
52. Fernandes GC, Fernandes A, Cardoso R, Penalver J, Knijnik L, Mitrani RD, Myerburg RJ, Goldberger JJ. Association of SGLT2 inhibitors with arrhythmias and sudden cardiac death in patients with type 2 diabetes or heart failure: A meta-analysis of 34 randomized controlled trials. *Heart Rhythm.* 2021 Jul;18(7):1098-1105. doi: 10.1016/j.hrthm.2021.03.028. Epub 2021 Mar 20. PMID: 33757845.
53. Zhou Z, Jardine MJ, Li Q, Neuen BL, Cannon CP, de Zeeuw D, et al. Effect of sgl2 inhibitors on stroke and atrial fibrillation in diabetic kidney disease: results from the credence trial and meta-analysis. *Stroke [Internet].* mayo de 2021 [citado 11 de febrero de 2022];52(5):1545-56. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.120.031623>.
54. Tsai WH, Chuang SM, Liu SC, Lee CC, Chien MN, Leung CH, Liu SJ, Shih HM. Effects of SGLT2 inhibitors on stroke and its subtypes in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021 Jul 28;11(1):15364. doi: 10.1038/s41598-021-94945-4. PMID: 34321571; PMCID: PMC8319393.
55. Guo M, Ding J, Li J, Wang J, Zhang T, Liu C, Huang W, Long Y, Gao C, Xu Y. SGLT2 inhibitors and risk of stroke in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis.

- Diabetes Obes Metab. 2018 Aug;20(8):1977-1982. doi: 10.1111/dom.13295. Epub 2018 Apr 16. PMID: 29573118.
56. Masson W, Lavalle-Cobo A, Nogueira JP. Effect of SGLT2-Inhibitors on Epicardial Adipose Tissue: A Meta-Analysis. *Cells*. 2021;10(8):2150. Published 2021 Aug 20. doi:10.3390/cells10082150.
57. Guglielmo M, Lin A, Dey D, Baggiano A, Fusini L, Muscogiuri G, et al. Epicardial fat and coronary artery disease: Role of cardiac imaging. *Atherosclerosis* [Internet]. marzo de 2021 [citado 11 de febrero de 2022]; 321:30-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021915021000678>.
58. Mookadam F, Goel R, Alharthi MS, Jiamsripong P, Cha S. Epicardial fat and its association with cardiovascular risk: a cross-sectional observational study. *Heart Views*. 2010 Oct;11(3):103-8. doi: 10.4103/1995-705X.76801. PMID: 21577377; PMCID: PMC3089830.
59. Christensen RH, von Scholten BJ, Hansen CS, et al. Epicardial adipose tissue predicts incident cardiovascular disease and mortality in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):114. Published 2019 Aug 30. doi:10.1186/s12933-019-0917-y.