

Efectos pleiotrópicos

de los inhibidores del SGLT-2 en la salud cardiometabólica de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Pleiotropic effects of SGLT-2 inhibitors in the cardiometabolic health of patients with type 2 diabetes mellitus

Rina Ortiz, MD, MgSc^{1,2,3*}, <https://orcid.org/0000-0003-1804-491X>, Juan Pablo Garcés Ortega, MD^{4,5,6}, <https://orcid.org/0000-0002-3587-415X>, Viviana Faviola Narváez Pillo Psic.⁷, <https://orcid.org/0000-0002-9903-0175>, Diego Andrés Rodríguez Torres, MD⁸, <https://orcid.org/0000-0001-8532-7982>, Jery Estefano Maldonado Piña, MD⁸, <https://orcid.org/0000-0001-5009-7363>, Luis Carlos Olivar MD⁹, <https://orcid.org/0000-0002-9325-6376>, Patricia Olivares MD⁹, <https://orcid.org/0000-0002-3028-5321>, Maria Cristina Castro Flores, MD⁹, <https://orcid.org/0000-0003-4672-0882>

¹Universidad Católica de Cuenca. Facultad de Medicina. Cantón de Cuenca. Provincia del Azuay. República del Ecuador.

²Investigación Integral Médica para la Salud (IIMS). Cantón de Cuenca. Provincia del Azuay. República del Ecuador.

³Doctorante en Metabolismo Humano. Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez". División de Estudios para Graduados. Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo-Venezuela.

⁴Universidad Católica de Cuenca Extensión Azogues. Facultad de Medicina. Cantón de Azogues. Provincia de Cañar. República del Ecuador.

⁵Doctor en medicina y cirugía especialidad médico cardiólogo. Universidad El Salvador. Buenos Aires Argentina.

⁶Especialista en Cardiología. Hospital Homero Castanier Crespo Azogues. República del Ecuador.

⁷Psicóloga Clínica. Maestría en Drogodependencia. Universidad Católica de Cuenca. Provincia del Azuay. República del Ecuador.

⁸Médico general. Hospital Básico de Limón General Plaza. Provincia Morona Santiago. República del Ecuador.

⁹Posgradista en Medicina Familiar y Comunitaria. Universidad del Azuay. Provincia del Azuay. República del Ecuador.

*Autor de correspondencia: Rina Ortiz, MD, MgSc. Universidad Católica de Cuenca. Facultad de Medicina. Cuenca. Provincia del Azuay. República del Ecuador. Teléfono: 0983941400

Correo: rinaortiz@hotmail.es

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad caracterizada por múltiples alteraciones metabólicas-endocrinas en el tejido adiposo, hepático, renal, retina, endotelial y cardíaco, causadas en gran parte por los efectos glucotóxicos de este carbohidrato. Por esta razón, el enfoque central del tratamiento de estos pacientes es alcanzar y mantener un adecuado control glucémico. Además, debido al potencial riesgo cardiovascular subyacente a la DM2, el arsenal terapéutico se inclina hacia opciones de tratamiento que demuestren beneficios cardiometabólicos. Entre estas terapias, los inhibidores del co-transportador SGLT-2 surgen como una opción atractiva, aumentando la excreción urinaria de glucosa y mejorando el control glucémico por vías "insulino-independientes", además de demostrar la mejoría de otros factores de riesgo metabólicos como la obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia e hiperuricemia, gracias a sus "efectos pleiotrópicos". La inhibición del co-transportador SGLT-2 conlleva un déficit calórico y un conjunto de adaptaciones metabólicas y endocrinas como: uso de los lípidos como sustrato energético, aumento de la cetogénesis, aumento de la gluconeogénesis y aumento de la sensibilidad a la insulina. Adicionalmente, han demostrado revertir la disfunción endotelial, la inflamación, el estrés oxidativo y la fibrosis intersticial, lo que retrasa la progresión de las complicaciones crónicas de la enfermedad, mejorando su perfil cardiometabólico. Los mecanismos moleculares detrás de esto no están totalmente dilucidados, pero diversos estudios han planteado mecanismos hipotéticos que requieren mayor investigación para conocer la relación exacta entre estos fármacos, sus efectos pleiotrópicos y el beneficio global de esta terapia.

Palabras clave: Inhibidores SGLT2, pleiotropismo, DM2, dislipidemia, inflamación.

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a disease characterized by multiple metabolic-endocrine alterations in adipose tissue, liver, kidney, retina, endothelial and cardiac tissue, caused mainly by the glucotoxic effects of this carbohydrate. For this reason, the central focus of the treatment of these patients is to reach and maintain adequate glycaemic control. In addition, due to the potential cardiovascular risk underlying T2DM, the therapeutic arsenal is leaning toward therapeutic options that demonstrate cardiometabolic benefits. Among these therapies, SGLT-2 inhibitors appear as an attractive option, increasing glucose excretion and improving glycaemic control by "insulin-independent" pathways, in addition to demonstrating the improvement of other cardiometabolic risk factors such as obesity, hypertension, dyslipidemia and hyperuricemia, thanks to its "pleiotropic effects". The inhibition of the SGLT-2 leads to a caloric deficit and a set of metabolic and endocrine adaptations such as: use of lipids as energy substrate, increased ketogenesis, increased gluconeogenesis and increased insulin sensitivity. Additionally, they have shown to reverse endothelial dysfunction, inflammation, oxidative stress and interstitial fibrosis, which delay the progression of chronic complications of the disease, improving its cardiometabolic profile. The molecular mechanisms behind this are not completely diluted, but there are several studies that have proposed hypothetical mechanisms that need further investigation to know the exact relationship between these drugs, their pleiotropic effects and the overall benefit of this therapy.

Key words: SGLT2 inhibitors, pleiotropism, T2DM, dyslipidemia, inflammation.

INTRODUCCIÓN

El riñón es un órgano imprescindible para la homeostasis del cuerpo, participando en la eliminación de desechos tisulares, formación de orina, hematopoyesis, equilibrio ácido-base, regulación de la presión arterial, así como en el metabolismo energético, ya que es el encargado de la filtración y reabsorción de la glucosa a nivel de la porción apical del túbulo contorneado proximal, por medio de los co-transportadores SGLT (SGLT2 y SGLT1) de sus siglas en inglés "sodium-glucose transporters". Estos co-transportadores actúan por mecanismos activos secundarios a través del gradiente electroquímico del sodio manteniendo, de manera fisiológica, concentraciones estables de glucemia¹. Diariamente, se reabsorben ~160-180 gramos de glucosa ultra-filtrada en sujetos sanos, por lo que no debe encontrarse en orina, sin embargo esta reabsorción se encuentra restringida por el transporte máximo de glucosa, en el cual a una concentración sérica práctica de glucosa de ~180 mg/dL, se saturan los transportadores y empieza a ocurrir la glucosuria².

El SGLT-2 es un co-transportador de alta capacidad y baja afinidad el cual está expresado de manera predominante en el túbulo distal, donde se encarga de ~90% de la reabsorción de glucosa en el segmento 1 (S1), observándose en estudios experimentales que su inhibición farmacológica disminuía las concentraciones séricas de glucosa, mejoraba la sensibilidad a la insulina y la función de la célula beta pancreática (CBP)³, lo que hizo atractivo el bloqueo de este co-transportador como diana en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). En la actualidad, están aprobados y utilizados en fase comercial en USA y Europa, varios fármacos inhibidores selectivos del SGLT2 (iSGLT-2) como la dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina y recientemente ertugliflozina, mientras que la ipragliflozina y tofogliflozina han recibido su aprobación comercial en Japón. El mecanismo de acción de estos fármacos es inhibir el co-transporte sodio-glucosa en el túbulo proximal, disminuyendo el umbral renal de reabsorción de glucosa de forma considerable hasta ~60 mg/dL en sujetos sanos y ~70-90 mg/dL en pacientes diabéticos, permitiendo de esa forma aumentar la excreción urinaria de glucosa y así disminuir sus niveles séricos de una manera "insulino-independiente"⁴.

Mediante revisiones sistemáticas y meta-análisis se ha evidenciado que los iSGLT-2 reducen considerablemente la HbA1c y la glucemia plasmática en ayunas en comparación con otros fármacos hipoglicemiantes orales, asociado a un menor riesgo de hipoglicemia, observado con mayor frecuencia con el uso de dichos fármacos, por ejemplo, las sulfonilureas o la insulina⁵⁻⁷. Por esta razón, en la actualidad la Asociación Americana De Endocrinólogos Clínicos (AACE) propone a esta familia de fármacos como alternativas aceptables a la metformina en el tratamiento con monoterapia de la DM2, así como terapia complementaria en aquellos pacientes cuyas cifras de HbA1c son superiores al 7,5% durante la monoterapia, bien sea con el uso de metformina u otra familia de fármacos hipoglicemiantes orales, por encima de fármacos ampliamente utilizados como las sulfonilureas y los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV⁸.

Los efectos cardiometabólicos de los iSGLT-2 no se limitan a mejorar el control glucémico favoreciendo la excreción urinaria de glucosa, sino que se han planteado múltiples efectos pleiotrópicos independientes al efecto anti-hiperglucémico, en base a los resultados de los ensayos clínicos que han demostrado el mejoramiento de varios factores de riesgo cardiometabólicos, como la insulinoresistencia, la inflamación crónica de bajo grado, la obesidad, la presión arterial o la hiperuricemia⁹. Por estas razones, este grupo de fármacos surgen como una importante herramienta terapéutica para los pacientes con DM2 al tener un buen efecto terapéutico, un perfil de seguridad bueno y efectos pleiotrópicos, a pesar de no conocerse con certeza los mecanismos asociados a estos efectos. El objetivo de esta revisión es discutir las diferentes alteraciones endocrino-metabólicas de la DM2 y la evidencia existente del rol de los iSGLT-2 para revertir el escenario perjudicial en el ámbito cardiometabólico de estos pacientes.

Diabetes mellitus tipo 2: un cóctel de alteraciones endocrino-metabólicas

La DM2 está caracterizada por múltiples alteraciones pancreáticas, renales, hepáticas, intestinales, musculares, del tejido adiposo y del sistema nervioso central, que contribuyen al fenotipo hiperglucémico de la enfermedad. Todas estas alteraciones constituyen dianas terapéuticas potenciales para el tratamiento de esta patología, como es el caso de los iSGLT-2 para contrarrestar el aumento de la reabsorción tubular de glucosa¹⁰. En este apartado se explicarán de forma concreta las principales alteraciones endocrino-metabólicas presentes en la diabetes mellitus con potencial reversión directa e indirecta al administrar este grupo de fármacos.

Insulinoresistencia y páncreas

La insulinoresistencia (IR) puede definirse como un trastorno de carácter endocrino-metabólico en donde los tejidos periféricos "insulino-sensibles", pierden la capacidad de responder ante esta hormona. La IR se considera en la actualidad como el elemento fisiopatológico común de diversas enfermedades incluidas la DM2, la cual se acompaña de hiperinsulinemia compensatoria, como respuesta de adaptación de la CBP en pro de mantener niveles fisiológicos de glucemia. El estudio de la IR se ha centrado en la fosforilación de residuos de serina-treonina del IRS-1 y el receptor de la insulina, ya sea por vías lipotóxicas o pro-inflamatorias, ocasionando un bloqueo de los denominados "efectos metabólicos de la insulina" dependientes de la señalización PI3k/Akt, pero manteniendo activos los efectos mitógenos dependientes de la señalización ERK/MAPK. Esta activación crónica de las vías mitógenas tiene repercusiones sistémicas al tener efectos en el sistema nervioso central, hígado, músculo liso vascular y miocardiocito¹¹.

La CBP en etapas iniciales de la DM2 se encuentra hiperestimulada por el ambiente hiperglucémico, lo que conlleva a un aumento de la síntesis de insulina, con el consecuente depósito de proteínas mal plegadas en el interior del retículo endoplasmático (RE), generando estrés del RE y activación de mecanismos de defensa moleculares por parte de la CBP (respuesta a proteínas mal plegadas o UPR, por sus siglas

en inglés), en donde una respuesta exagerada de estos mecanismos puede iniciar la apoptosis celular. Asimismo, la hiperglucemia crónica conduce a glucotoxicidad y el almacenamiento intracelular de lípidos puede generar un aumento de las concentraciones de especies reactivas de oxígeno (ROS), producto de la beta oxidación de ácidos grasos que exceden los mecanismos antioxidantes de la CBP. Tanto la glucotoxicidad como lipotoxicidad concluyen con la disfunción y apoptosis de la CBP¹².

A su vez, la glucotoxicidad y lipotoxicidad afecta la regulación de la secreción del glucagón por parte de las células alfa pancreáticas (CAP) por medio del estrés oxidativo, la activación de la señalización dependiente de la proteína JNK y el aumento de la síntesis de ceramidas, los cuales disminuyen la actividad de la PI3k/Akt en estas células, generando IR de esta célula y perdiendo la capacidad de regulación autocrina por parte de esta hormona, mientras que la vía de señalización ERK/MAPK queda activa e incrementa la expresión del gen del glucagón¹³⁻¹⁵.

Diabetes, tejido adiposo y obesidad

La obesidad es un factor de riesgo cardiometabólico estrechamente relacionado con la DM2, caracterizada por un exceso de acumulación de la grasa corporal^{16,17}. El tejido estructural y funcionalmente preparado para el depósito de grasa corporal es el tejido adiposo. El tejido adiposo se divide en dos compartimientos anatómica y funcionalmente diferentes: el tejido adiposo subcutáneo (TAS) y el tejido adiposo visceral (TAV). El TAV predomina en la región visceroperitoneal, siendo este el principal relacionado con efectos cardiometabólicos adversos¹⁸.

En la obesidad de predominancia central, el TAV sufre alteraciones metabólicas iniciadas por la hipoxia causada por la hipertrofia celular lo que genera un cambio del perfil secretorio de los adipocitos, disminuyendo la secreción de adiponectina y aumentando la secreción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), trastorno actualmente denominado adiposopatía. En primera instancia, la adiposopatía ocasiona un aumento de la exportación de ácidos grasos libres por incremento de la lipólisis del TAV, debido al incremento del TNF- α que disminuye la expresión de perilipinas, proteínas que se encuentran en la superficie de los adipocitos rodeando las gotas lipídicas e impiden la acción de la lipasa sensible a hormona, la cual es la encargada de la hidrólisis de los triacilglicéridos¹⁹.

En este ciclo pro-inflamatorio, es importante destacar el rol de los macrófagos y su polarización. Se han descrito dos tipos de macrófagos, el macrófago M1 el cual posee un perfil pro-inflamatorio (TNF- α , IL-6, IL-1 β) y el macrófago M2 el cual posee un perfil anti-inflamatorio (IL-4, IL-10, IL-13). En la obesidad, predomina la polarización hacia los macrófagos M1, lo que genera el incremento de la secreción de las citoquinas pro-inflamatorias y la activación de vía metabólicas que culminan en la fosforilación de los residuos de serina del IRS y el receptor de insulina, contribuyendo al desarrollo de IR²⁰.

Diabetes y metabolismo energético

En condiciones fisiológicas, hay un equilibrio entre las vías anabólicas y catabólicas durante el día que determinan el

uso de un combustible celular determinado. En periodo posprandial hay un estado anabólico, debido al aumento de las concentraciones séricas de glucosa, disminuye el ratio glucagón/insulina lo que promueve la oxidación de este carbohidrato por medio de la glicólisis, además de la captación de ácidos grasos en tejido adiposo y aminoácidos en el tejido musculoesquelético, sintetizando glucógeno, triacilglicéridos y proteínas. Por el contrario, ante un periodo de ayuno como el nocturno en donde las reservas de glucógeno se terminan, aumenta el ratio glucagón/insulina como respuesta a una disminución progresiva de las concentraciones de glucosa, siendo necesario estimular la gluconeogénesis hepática para mantener las demandas energéticas de tejidos que utilizan glucosa como combustible (ejemplo: tejido nervioso y eritrocito). Por otro lado, se promueve la beta oxidación de ácidos grasos, aumentando la concentración de ácidos grasos libres, lo que en conjunto a una baja concentración de insulina, limita la captación de glucosa por los tejidos, lo que cambia a los lípidos como principales combustibles celulares²¹.

El mTOR es una proteína que actúa como sensor energético, permitiendo la adaptación a estas dos condiciones energéticas; se activa en un ambiente rico en nutrientes (niveles elevados de insulina y aminoácidos) e inhibe la autofagia, mientras que, en ambientes pobres en nutrientes, el mTOR es inhibido y se activa la autofagia y la degradación lisosomal, liberando aminoácidos a la circulación. Este periodo catabólico que culmina en la activación de la degradación de componentes intracelulares, es necesario para la renovación mitocondrial, ya que inicia un proceso de fusión mitocondrial, en donde posteriormente las unidades disfuncionales de dos mitocondrias son segregadas como pequeñas hijas disfuncionales, en un proceso denominado fisión mitocondrial. La fisión mitocondrial ocurre en estados anabólicos, reemplazando proteínas y organelos celulares a través de un proceso de biogénesis. Sin embargo, estas mitocondrias hijas disfuncionales no podrán fusionarse de nuevo por lo que serán vulnerables a su degradación^{22,23}.

Este proceso cíclico y sincronizado entre los estados de anabolismo-catabolismo y fisión-fusión mitocondrial son necesarios para mantener una adecuada activación de la autofagia y una buena función mitocondrial. En la DM2, se observa una alteración de estos mecanismos de autofagia que culminan en disfunción mitocondrial, caracterizados por mitocondrias pequeñas y alargadas que son evidencia de un proceso crónico de fisión mitocondrial. Esta disfunción mitocondrial se relaciona con la inflexibilidad metabólica evidenciada en pacientes con DM2²⁴.

La capacidad del organismo de adaptar la oxidación de los combustibles celulares según la disponibilidad de los mismos se denomina flexibilidad metabólica. Los pacientes que poseen inflexibilidad metabólica relacionada con IR, son incapaces de realizar un adecuado cambio del combustible del metabolismo energético hacia la oxidación de ácidos grasos en periodos de ayuno o a la oxidación de la glucosa en periodo posprandial. Operativamente, la inflexibilidad metabólica puede identificarse como la ausencia de cambio en el cociente de respiración (CR) que deriva de la división entre

la producción de CO_2 y el consumo de O_2 , reflejando los macronutrientes que están siendo oxidados²⁵.

Diabetes mellitus y dislipidemia aterogénica

La insulina cumple un rol fundamental en el metabolismo de los lípidos, permite mantener niveles óptimos de VLDL, LDL-C y HDL-C. En el tejido adiposo inhibe la lipólisis y a nivel hepático inhibe la producción de estas moléculas lipídicas. En condiciones de IR, hay un aumento de la producción hepática de VLDL, asociado a una disminución de la degradación de la ApoB y aumento de la actividad de la fosfolipasa D1. La lipogénesis de novo es activada por el aumento de la expresión y activación de la proteína de unión a elementos reguladores de esteroides 1c (SERBP1c) la cual regula la expresión de genes que intervienen en el metabolismo de ácidos grasos. El incremento de estas lipoproteínas ricas en triacilglicéridos ocasiona una disminución de las concentraciones de HDL-C, por la acción de la CETP, la cual intercambia triacilglicéridos por ésteres de colesterol. La otra alteración que describe la famosa "dislipidemia aterogénica" es el cambio cualitativo de las LDL-C hacia unas lipoproteínas más pequeñas, densas, ricas en triacilglicéridos y más susceptibles a la oxidación^{26,27}.

Diabetes e hipertensión arterial

Se han descrito múltiples mecanismos por los cuales la IR y la hiperinsulinemia favorecen el desarrollo de hipertensión arterial como comorbilidad importante en la DM2. A nivel central, se observa hiperactividad simpática como consecuencia de la hiperinsulinemia crónica, debido a que esta hormona atraviesa la barrera hematoencefálica y activa los receptores en el hipotálamo medial²⁷. A nivel endotelial se observan múltiples alteraciones con efectos desfavorables en la vasodilatación, con disminución de la producción de óxido nítrico (ON) y adenosina, dos potentes vasodilatadores, mientras que aumenta la secreción de endotelinas, facilitando la vasoconstricción. Este mecanismo depende de la activación de la señalización intracelular de la ERK/MAPK²⁸. Por último, la insulina potencia la acción de la angiotensina II (AII) incrementando su acción presora²⁷.

Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus

Nefropatía diabética

La nefropatía diabética (ND) constituye una de las complicaciones microvasculares más importantes de la DM, donde existe albuminuria (relación albúmina/creatinina ≥ 30 mg/g) y alteración de la tasa de filtración glomerular (TFG), como consecuencia de la hiperglucemia sostenida. El incremento de la prevalencia de la DM2 en los últimos años ha conllevado a un aumento de las complicaciones micro y macrovasculares, con una probabilidad del 30% de desarrollar esta complicación a lo largo de la historia natural de la enfermedad. La ND constituye un gran problema a nivel mundial debido a que es la principal causa de enfermedad renal crónica²⁹.

Esta patología causa daño renal progresivo lo que permite establecer estadios: al inicio durante el estadio 1, hay evidencia de lesión renal con presencia de albuminuria (>30 mg/g) y existe hiperfiltración glomerular con una TFG ≥ 90 ml/min/1.73m². En el estadio 2, persiste la lesión renal

con una TFG entre 60-89 ml/min/1.73m². En estos estadios hay que evaluar y tratar factores que promuevan la progresión de la ND como hipertensión arterial, hiperglucemia y albuminuria. Posteriormente, en el estadio 3, hay una reducción de la TFG entre 30-59 ml/min/1.73m², pudiéndose encontrar o no la albuminuria. En el estadio 4 se considera falla renal, desaparece la albuminuria y desciende la TFG entre 15-29 ml/min/1.73m² y finalmente, el estadio 5 donde el paciente presenta una TFG <15 ml/min/1.73m². En estos últimos dos estadios es necesaria la preparación del paciente para la terapia de reemplazo renal³⁰.

Desde hace más de 5 décadas se conoce que la hiperglucemia aumenta la carga de este carbohidrato a la nefrona, por lo que incrementa la capacidad de transporte de glucosa en aproximadamente un 20%, disminuyendo la carga distal de NaCl y por medio de feedback túbuloglomerular, genera vasodilatación de la arteriola aferente^{31,32}. Se plantea que la causa de este proceso sea debido a la hipertrofia tubular global, o a un aumento de la actividad y expresión de los co-transportadores del SGLT-2 debido a la mayor carga de glucosa manejada, lo que conlleva a una maladaptación contribuyendo y perpetuando la hiperglucemia. La glucotoxicidad en esta instancia interviene a través de: a) la vía del poliol (cuyo producto final es la fructosa), b) la vía de la hexosamina (pro-inflamatoria y profibrótica), c) incremento de los productos de glicación avanzada (AGES) que aumentan la permeabilidad de la membrana basal glomerular, 4) activación de la proteína quinasa C (PKC) promoviendo la vasodilatación de la arteriola aferente, 5) aunado al efecto presor de la ANII en la arteriola eferente, que conlleva a la hiperfiltración glomerular característica de las etapas iniciales de la ND²⁹.

Retinopatía diabética

La retinopatía diabética (RD) constituye otra complicación microvascular de la DM2 representando la principal causa de pérdida de la visión y ceguera en los adultos. Se estima que de los 382 millones de habitantes con DM a nivel mundial, la prevalencia de la RD es de 126 millones. El factor más importante que origina daño en la microvasculatura retiniana es la hiperglucemia crónica y sostenida³³. La RD se puede clasificar en no proliferativa y proliferativa; en base a la presencia o no de neovascularización. En el estadio no proliferativo de esta complicación microvascular hay presencia de microaneurismas, distorsión de los vasos retinianos e isquemia de la retina que se agravan de forma progresiva, lo que genera de forma compensatoria la secreción de factores de crecimiento para la generación de nuevos vasos y la progresión hacia la fase proliferativa. En la retinopatía proliferativa, como su nombre lo indica, existe la proliferación de nuevos vasos retinianos cuyas paredes son más frágiles, incrementando la posibilidad de sufrir hemorragias, así como el desprendimiento de retina con la consecuente pérdida irreversible de la visión³⁴.

Estos mecanismos se han relacionado de forma clásica por la glucotoxicidad y los efectos de los AGEs, promoviendo rigidez vascular, estrés oxidativo y señales pro-inflamatorias y escleróticas³⁵. En la fisiopatología de la RD ocurre el edema,

ensanchamiento y pérdida de pericitos, lo que genera la formación de microaneurismas, que conforman las alteraciones retinianas tempranas en la RD. Los pericitos edematizados pierden la capacidad contráctil que conlleva a hiperperfusión retiniana, el cual es otro marcador temprano de esta complicación microvascular. Pero también se ha planteado que el edema intracelular de los pericitos es causado por la alta captación de sodio a través del co-transportador SGLT-2³⁶, lo que posiciona a los inhibidores del SGLT-2 como fármacos potenciales para el retraso y disminución de la incidencia de esta complicación

Enfermedad cardiovascular

Dentro de las complicaciones macrovasculares de DM2 se encuentran las enfermedades cardiovasculares donde se destacan el infarto agudo al miocardio y la insuficiencia cardiaca, las cuales poseen una alta tasa de morbimortalidad. Estas complicaciones se instauran como consecuencia de la aterosclerosis, enfermedad pro-inflamatoria donde hay génesis de estrías lipídicas que culminan en placas ateroscleróticas³⁷. La aterosclerosis en los pacientes con DM es generada en parte por el estrés oxidativo característico de la enfermedad, lo que conlleva a disfunción endotelial. El estrés oxidativo es dependiente de la formación de AGEs, activación de la PKC, aumento del flujo de glucosa por la vía de la hexosamina y la activación de la vía de la 12/15-lipoxygenasa^{37,38}.

El tejido cardiaco utiliza como sustrato energético principal los ácidos grasos en condiciones normales, proveyendo ~60-70% de la energía requerida por este tejido, mientras que la glucosa contribuye ~20% de energía utilizada. Este uso de combustibles celulares es característico del corazón adulto y difiere de la programación fetal, en donde el principal combustible es la glucosa. No obstante, ante ciertos estresores (isquemia, hipoxia, hipertrofia o en la DM2) hay una reprogramación fetal como mecanismo de adaptación, iniciando con un mayor uso de la glucosa. Este mecanismo compensatorio si bien surge como protección inicial al co-

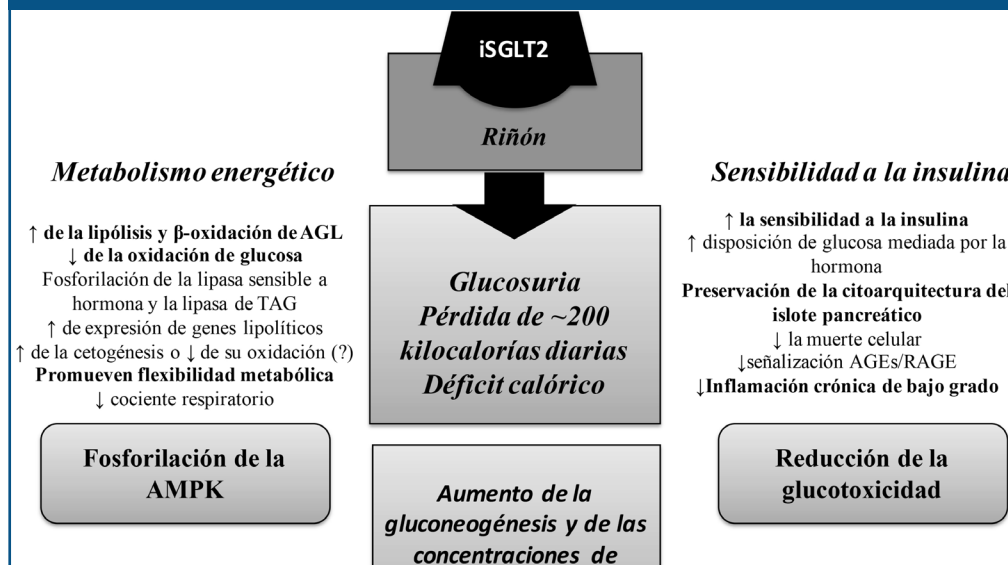
razón, no es suficiente para mantener la función cardiaca, siendo perjudicial a largo plazo³⁹.

Por otro lado, en presencia de IR, la sobrecarga de ácidos grasos libres debido a la mayor actividad lipolítica ocasiona efectos lipotóxicos en las células miocárdicas que perpetúan este efecto a través de la activación de la PKC y fosforilación en residuos de serina/treonina al IRS. Esto conlleva a una activación mantenida de la señalización de las ERK/MAPK que participan en el crecimiento y remodelación ventricular, conllevando a hipertrofia, fibrosis cardiaca y apoptosis de las células^{40,41}. Por último, la IR representa un estado que contribuye indirectamente en la progresión de la enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y arterial periférica, debido a que favorece la dislipidemia y la hipertensión arterial⁴², alteraciones descritas como factores de riesgo para estas entidades clínicas²⁷.

Inhibición del SGLT-2 como terapia en la DM2: adaptaciones metabólicas y endocrinas

Los inhibidores del SGLT-2 disminuyen el transporte máximo de glucosa y por ende la reabsorción de este carbohidrato, generando así un efecto directo y controlado sobre los niveles séricos de la misma glucosa. Esta excreción urinaria de glucosa conlleva a una pérdida entre 240-320 kilocalorías diarias que ocasiona un déficit calórico en el organismo⁴³. Este mecanismo puede ser el eje central de los efectos de este grupo de fármacos en el control glucémico de los pacientes. No obstante, su efecto se proyecta en la esfera cardiometabólica, donde ensayos clínicos de seguridad cardiovascular han demostrado efectos beneficiosos disminuyendo la morbi-mortalidad^{44,45}. Estos efectos beneficiosos pueden explicarse por las múltiples adaptaciones metabólicas y endocrinas que el organismo debe experimentar posterior a la inhibición del SGLT-2 y la pérdida calórica vía urinaria (Figura 1). A continuación, se discute la evidencia que han dado a plantear los efectos pleiotrópicos de estos fármacos en el control de diversos factores de riesgo cardiometabólicos.

Figura 1. Principales efectos en el metabolismo energético y la sensibilidad a la insulina a través de la terapia basada en inhibidores del SGLT-2.



Leyenda: AGEs: productos finales de glicación avanzada; AGL: ácidos grasos libres; iSGLT2: inhibidores del co-transportador SGLT2; RAGE: Receptor de los AGEs; AMPK: proteína cinasa activada por AMP.

La inhibición del co-transportador SGLT-2 en el túbulo proximal de la nefrona, ocasiona un aumento de la excreción urinaria de glucosa, debido a la reducción del umbral del transporte máximo en riñón. La glucosuria ocasiona un déficit calórico, lo que conlleva a una serie de adaptaciones metabólicas y endocrinas. En primera instancia, hay un cambio del combustible celular hacia los lípidos, aumentando la oxidación de ácidos grasos libres y la síntesis de cuerpos cetónicos, con la disminución de la oxidación de la glucosa. Estos efectos restauran la flexibilidad metabólica alterada en los pacientes con DM2. Estos mecanismos se han relacionado con la fosforilación y activación de la AMPK. Por otro lado, mejora la sensibilidad a la insulina, principalmente mejorando la inflamación crónica de bajo grado en el adipocito y la glucotoxicidad en la célula beta pancreática. De manera paradójica, aumenta la gluconeogénesis y las concentraciones de glucagón, posiblemente en respuesta a la pérdida urinaria de glucosa como mecanismos de adaptación.

Efectos de los iSGLT2 sobre el metabolismo energético

Los iSGLT-2 se han relacionado con un cambio en el combustible celular inclinando la balanza hacia el uso de los lípidos, al incrementar la lipólisis y la producción de cuerpos cetónicos que podrían constituir un sustrato más eficiente para el metabolismo mitocondrial. Esto ha sido demostrado a través de estudios que constataron la disminución de la oxidación de glucosa con un aumento de la oxidación de lípidos, sin cambios significativos en la oxidación de proteínas⁴⁶⁻⁴⁸ o con un aumento de su oxidación en menor medida que los lípidos⁴⁹.

Ante la administración aguda de estos fármacos, hay una disminución de la oxidación de carbohidratos, mientras que incrementa la sensibilidad a la insulina y la utilización no oxidativa de glucosa (síntesis de glucógeno)⁵⁰. Por el contrario, en pacientes con administración crónica de estos fármacos, disminuyen tanto su oxidación como las vías de utilización no oxidativas, posiblemente por la reducción de las concentraciones séricas tanto de glucosa como de insulina, por lo que el metabolismo energético debe mantenerse a través de la oxidación de ácidos grasos⁴⁶. Esto se refleja en el aumento de la concentración sérica de ácidos grasos libres, glicerol y β -hidroxibutirato, mientras que se acompaña de una reducción en las concentraciones de lactato debido a la reducción de la oxidación de carbohidratos y a un aumento de su captación como sustrato gluconeogénico⁴⁸⁻⁵⁰. La fosforilación de la lipasa sensible a hormona así como la lipasa de triacilglicéridos y el aumento de la expresión de genes que participan en la beta oxidación son aumentados en pacientes que reciben iSGLT⁵¹.

Entre todos estos efectos, los iSGLT-2 promoverían la flexibilidad metabólica al reducir el CR, como lo evidenció Daniele y cols.⁵⁰, en una muestra de 18 pacientes con DM2, en la cual la mitad fueron tratados con dapagliflozina por 2 semanas, en donde se redujo de forma significativa el CR a 0,76, que indica una utilización de ácidos grasos como sustratos energéticos. Este incremento de la oxidación de ácidos grasos también podría ser beneficioso al disminuir intermediarios lipídicos tóxicos dentro del músculo esquelético.

La síntesis de cuerpos cetónicos podría conllevar a una disminución de la tasa oxidativa en el ciclo de Krebs, disminuyendo la síntesis de ATP, ya que el Acetil-CoA se desvía hacia la síntesis de estos intermediarios, lo que conlleva a promover el uso de las cetonas como combustible celular⁵⁰. Daniele y cols.⁵⁰, plantean la posibilidad de la inhibición del citrato sintasa por los iSGLT2, lo que explicaría además una posible desviación del oxalacetato hacia la gluconeogénesis. Para determinar esto, es importante que en los próximos estudios se cuantifiquen los intermediarios del ciclo de Krebs para delimitar el rol de los iSGLT-2 en la disminución de la síntesis de ATP y la producción de cuerpos cetónicos, ya que por ahora hay teorías que discuten si en verdad hay un aumento de la cetogénesis o por el contrario hay una disminución de su utilización^{52,53}.

El mecanismo principal detrás de este efecto en el metabolismo energético, ha sido propuesto como la disminución de la disponibilidad de glucosa por parte de la célula, aumentando la competición de los ácidos grasos como combustible celular. También se ha planteado que este efecto depende de la inhibición del complejo I de la cadena respiratoria, lo que incrementaría las concentraciones de AMP/ADP, el radio ADP/ATP, lo cual ocasiona la fosforilación de los residuos Thr172 de la proteína quinasa activada por AMP-c (AMPK) mediando su activación, independientemente de la disponibilidad de glucosa, como lo ha demostrado el uso de canagliflozina en modelos experimentales con células HEK-293⁵⁴.

La administración de empagliflozina en ratones con dietas elevadas en grasas, también demostró la activación de la AMPK, así como la fosforilación el residuo Ser79 de la Acetil-CoA carboxilasa, que disminuye la síntesis de ácidos grasos⁵⁵. La AMPK es un sensor de energía, cuya activación promueve las vías catabólicas disminuyendo la acumulación ectópica de lípidos⁵⁶. Esto se refleja como un aumento del gasto energético, con mayor consumo de oxígeno y mayor exhalación de dióxido de carbono con la administración de estos fármacos, lo que aumenta también el radio AMP/ATP⁵⁵.

Inhibidores del SGLT-2 y gluconeogénesis

A medida que mejora la sensibilidad a la insulina, se espera que disminuya la gluconeogénesis, no obstante, en el estudio realizado por Merovci y colaboradores en pacientes diabéticos, se observó una elevación paradójica de la producción endógena de glucosa en ~47 gramos de glucosa (aproximadamente la mitad de la glucosa excretada urinariamente), asociado a un incremento de las concentraciones de glucagón, disminuyendo de forma paralela la concentración de insulina, lo que remarca un aumento del radio glucagón/insulina, el cual es un importante regulador de la gluconeogénesis⁵⁷. Si bien es previsible que este efecto sea causado por el incremento de la gluconeogénesis hepática, no puede descartarse el rol del riñón y el intestino, al demostrarse que podrían controlar la glucosa de igual manera que el hígado, en respuesta al glucagón⁵⁸.

Los co-transportadores SGLT-2 y SGLT-1 son expresados en la CAP, no así en la CBP, los cuales aumentan de for-

ma progresiva a medida que se instaura la intolerancia a la glucosa. Sin embargo, en estadios avanzados de la enfermedad y conforme se agrava el grado de IR, disminuye la expresión del SGLT-2, lo que concuerda con el aumento del gen GCG que codifica al glucagón. Uno de los reguladores de la expresión del SGLT-2, es el factor nuclear 4 alfa del hepatocito (HNF4A), expresado con el SGLT2 y el glucagón en la CAP, a diferencia de su nula expresión en la CBP. Este factor de transcripción se expresa de manera paralela con el SGLT-2 (aumenta en la obesidad y en la intolerancia a la glucosa, disminuyendo en la DM2), lo que sugiere una dependencia⁵⁹.

El mecanismo que se plantea es que la inhibición farmacológica del SGLT-2 podría ocasionar en la CAP el mismo efecto de la disminución de las concentraciones séricas de glucosa, aumentando la secreción del glucagón mediada por la activación de los canales de K⁺ ATP dependientes^{59,60}. Sin embargo algunos autores plantean que no es claro el rol del SGLT-2 en la captación de la glucosa por parte de la CAP, por lo que este efecto no puede ser explicado meramente como la restricción del transporte intracelular de este carbohidrato por parte de este co-transportador ya que interviene apenas en un ~3% del transporte a diferencia del GLUT1⁶¹. Por lo que Pedersen y cols.⁶⁰, proponen a través de un modelo matemático y experimental, que el efecto de la dapagliflozina sobre la secreción de glucagón se debe a la afectación de las corrientes eléctricas de la célula, disminuyendo la entrada de Na⁺ y aumentando la conductancia de los canales de K⁺ ATP dependientes. El vínculo fisiopatológico detrás del aumento de la concentración de glucagón y la gluconeogénesis es aún incierto, por lo que es necesario que futuros estudios determinen esta relación. Lo que se ha sugerido es que estos efectos pueden ser contraproducentes en el control glicémico, por lo que debe plantearse la administración conjunta de estos fármacos con otras drogas que amortigüen esta respuesta paradójica.

Inhibidores del SGLT-2 y mTOR

Los estudios realizados por Merovci y cols.⁵⁷, y Ferrannini y cols.⁴⁸ demostraron un aumento del radio glucagón/insulina en pacientes que consumen iSGLT2, lo que se relaciona con el aumento de la producción endógena de glucosa, conllevando a un estado catabólico. Esto contrasta con los efectos de otras terapias que intervienen en el radio glucagón/insulina, donde se promueve un estado anabólico continuo. Este estado anabólico sostenido podría conllevar a un estado metabólico anormal, en donde se evita que el glucógeno almacenado disminuya a tal punto que se inhibe la estimulación de la gluconeogénesis hepática durante el ayuno nocturno, ocasionando que el mTOR se mantenga activo de forma crónica y el proceso de autofagia necesario para mantener la función mitocondrial adecuada esté inhibido⁶².

En base a estas hipótesis, Esterline y cols.⁶², plantean que en la DM2 existe una alteración del ciclo metabólico durante los estados de anabolismo y catabolismo normales durante el día, lo cual es restaurado por los iSGLT-2. Ante la inhibición del co-transportador SGLT-2, la pérdida calórica durante el día es compensada por una ingesta calórica

compensatoria que mantiene los efectos anabólicos, pero al transcurrir la noche, disminuye la absorción de glucosa y se van agotando las reservas de glucógeno, estableciendo un déficit calórico por la glucosuria. Esta es compensada por la activación de la gluconeogénesis hepática, el aumento de la lipólisis en adipocitos, incrementando la concentración de ácidos grasos libres y cambiándolo como sustrato para el metabolismo celular. Los aminoácidos serían los sustratos gluconeogénicos durante este periodo nocturno, los cuales a su vez limitan la activación del mTOR, por lo que ante la disminución de la concentración de aminoácidos a medida que se utilizan, se inhibe la actividad de esta proteína, activando la autofagia para mantener un flujo constante de sustratos gluconeogénicos. Esto conlleva a una continua fusión mitocondrial que mejora la función y promueve la flexibilidad metabólica. En la mañana, reinicia el proceso anabólico en el periodo postprandial, aumenta la secreción de insulina y se inhibe la autofagia⁶².

Sin embargo, no hay evidencia directa de la inhibición del mTOR por parte de los iSGLT-2, pero por el aumento del radio glucagón/insulina, aumento de la concentración de aminoácidos, oxidación de ácidos grasos y disminución de la oxidación de la glucosa, los cuales son consistentes con un estado mTOR inhibido, se puede deducir que es un efecto dependiente a este grupo de fármacos. Futuros estudios deben investigar los cambios en el glucógeno diario, la gluconeogénesis y el catabolismo de lípidos/proteínas y la función mitocondrial.

Efectos sobre la glucotoxicidad

El tratamiento con iSGLT2 ha demostrado mejorar la sensibilidad a la insulina del tejido muscular en pacientes con DM2 al mejorar la disposición de glucosa mediada por esta hormona cuantificada a través del clamp euglicémico-hiperinsulinémico^{50,57}. A pesar de que los iSGLT2 disminuyen la concentración de insulina, la función de la CBP y la captación de glucosa mediada insulino-dependiente mejora significativamente. El mecanismo de acción de este efecto se asume que sea causado por la reducción de la glucotoxicidad, al disminuir de forma directa las concentraciones de glucemia, teniendo en consideración que aún no se demuestra un efecto directo del fármaco sobre la CBP^{46,49,51,55}.

La delección genética del co-transportador SGLT-2 en modelos experimentales de diabetes ha demostrado la reducción de la glucotoxicidad, preservando la masa de la CBP al disminuir la tasa de muerte celular y subsecuentemente mejorando la secreción de insulina⁶³. La cito-arquitectura en el islote pancreático entre las células no- β y las células β es importante en la regulación hormonal, donde en la DM2 se evidencia una cito-arquitectura irregular, reportándose que el tratamiento con iSGLT2 preserva esta arquitectura⁶⁴, incluso a largo plazo (8 semanas) y comparado a otros fármacos como la glibenclamida y liraglutide⁶⁵. Por otro lado, la empagliflozina revierte el aumento de la señalización de los AGEs con su receptor RAGE, el cual es un mediador importante de la glucotoxicidad, al disminuir las concentraciones de metilglioxal, lo que contribuye también a la supervivencia de la CBP^{66,67}.

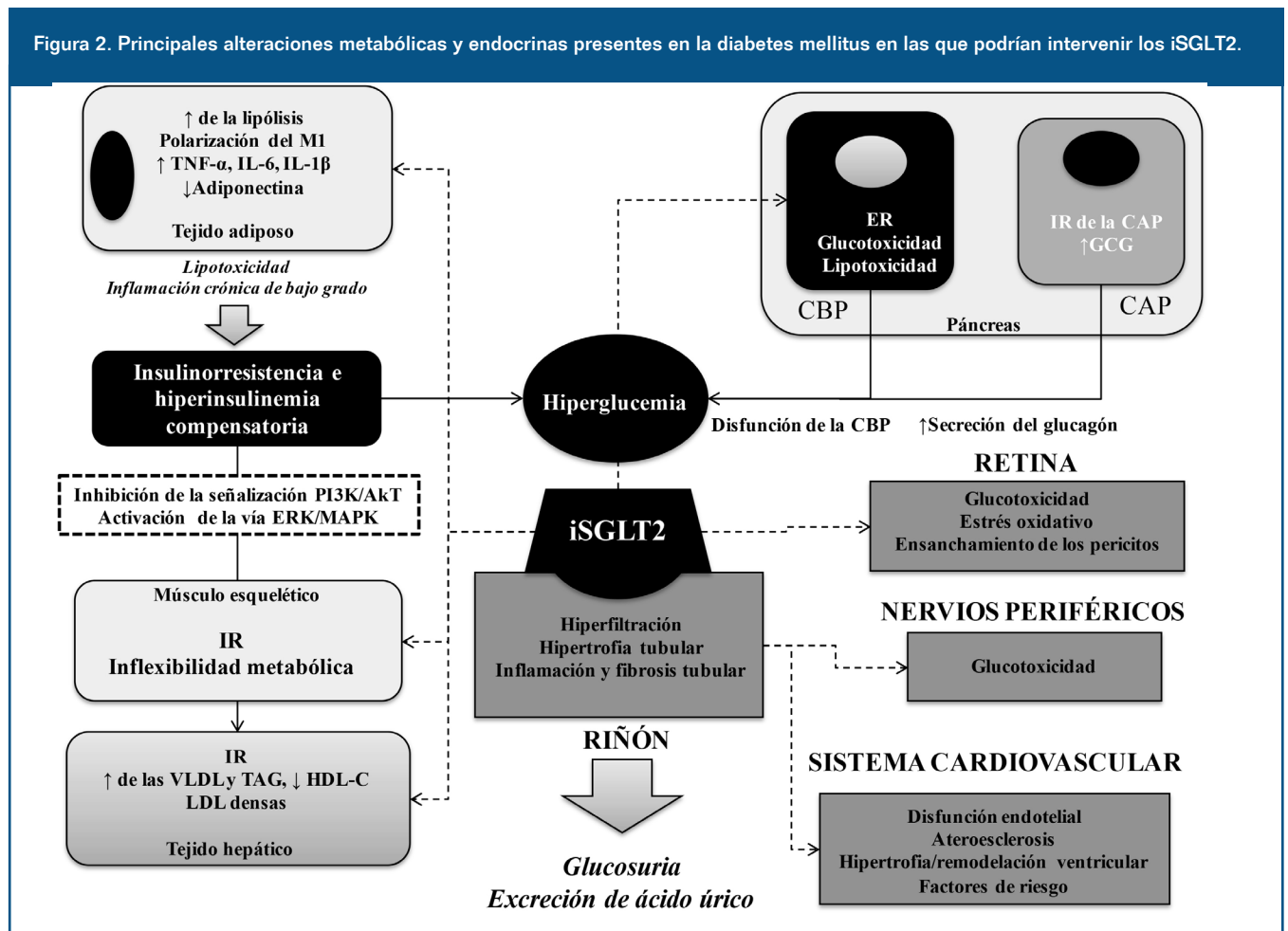
Una de las principales vías de señalización que se ve afectada en la IR es la fosforilación del IRS-1/PI3k/Akt, que comanda los principales efectos metabólicos de la hormona, no obstante, Nishimura y cols.⁶⁸, demostraron in vitro en células humanas de linaje hepático, que los iSGLT2 no intervienen de forma directa sobre esta vía de señalización. Esto potencialmente sugiere que el efecto de los iSGLT-2 sobre la sensibilidad periférica a la insulina y sobre la CBP se relaciona con la disminución de la glucotoxicidad, manteniendo y preservando la integridad de la CBP, más que a interceder de forma directa en su señalización intracelular o en su funcionalidad.

Por otro lado, los iSGLT-2 evitan la hipertrofia del tejido adiposo causada por una dieta alta en grasas, mejorando su perfil secretorio (↑adiponectina, ↓leptina), por esta vía también se produce un beneficio cardiovascular al disminuir la leptina en el organismo, la cual se ha relacionado a la hipertensión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular⁶⁹. Los iSGLT-2 disminuyen la infiltración de macrófagos y linfo-

citos TCD4⁺ y TCD8⁺ en el tejido adiposo, las concentraciones de TNF- α y otros genes característicos del macrófago M1 (Cd11c, Mcp1, Ccr2), mientras que aumenta la expresión de genes distintivos del macrófago M2 (Cd206, il-10, Cd163, Mgl1), lo que denota una polarización al macrófago M2 causada por los iSGLT-2 y una posible reducción de la insulinorresistencia al revertir la adiposopatía⁵⁵.

Más allá de la glucosuria: efectos de los inhibidores del SGLT-2 en complicaciones y factores de riesgos cardiometabólicos

El objetivo de la terapéutica en la DM2 es mantener un control glicémico óptimo, que disminuya el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares. En este sentido, los iSGLT2 se posicionan como una alternativa atractiva para la combinación con metformina, ya que han demostrado un efecto beneficioso tanto en las complicaciones crónicas como en otros factores de riesgo cardiometabólicos (Figura 2). En estos apartados se discutirán las principales evidencias y mecanismos detrás de estos efectos.



Leyenda: ER: estrés del retículo endoplasmático; IL-6: interleucina 6; IL-1 β : interleucina 1- β ; IR: insulinorresistencia; HDL-C: lipoproteína de alta densidad; M1: Macrófago M1; TAG: triacilglicéridos; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad.

Múltiples alteraciones metabólicas y endocrinas caracterizan a la DM2, incluyendo las complicaciones crónicas de la enfermedad. Los iSGLT2 mejoran estas alteraciones reduciendo la glucotoxicidad, así como otros efectos pleiotrópicos en los factores de riesgo cardiometabólicos. Para más detalle consultar el texto.

Efectos cardioprotectores

La diabetes mellitus es considerada en la actualidad un equivalente de enfermedad cardiovascular debido al riesgo de complicaciones que genera, por lo que un aspecto importante en el tratamiento de estos pacientes es disminuir el riesgo de estas patologías. Pocas terapias hipoglucemiantes o antidiabéticas han demostrado beneficios como la metformina⁷⁰, los análogos del GLP-1, y en última instancia, los inhibidores del SGLT2, especialmente la empagliflozina^{71,72}.

El estudio EMPA-REG-OUTCOME fue el encargado de establecer la seguridad cardiovascular de la empagliflozina, en 7020 pacientes con DM2 y alto riesgo de eventos cardiovasculares, que fueron asignados de forma aleatoria para recibir placebo, 10 mg y 25 mg de este fármaco añadido a su tratamiento de base, evidenciándose que esta terapia disminuyó la morbi-mortalidad por causas cardiovasculares (HR=0,86; IC 95%=0,74-0,99; p=0,04)⁸⁷. Por otro lado, el programa CANVAS también demostró una reducción de la morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes con DM2 (HR= 0,86; IC 95%=0,75-0,97; p<0,001)⁴⁵. En relación a la dapagliflozina, el ensayo clínico "DECLARE-TIMI58" (NCT01730534), a finalizar este año 2018, aportará datos de la seguridad cardiovascular de este fármaco, mientras que el estudio VERTIS-CV (NCT01986881) culminará próximamente, el cual evalúa la seguridad cardiovascular y renal de la administración de ertugliflozina, el último iSGLT2 aprobado para su uso comercial.

El estudio "CV-REAL" es un ensayo clínico multinacional y observacional reciente, que evaluó morbi-mortalidad cardiovascular en 309056 pacientes diabéticos procedentes de Estados Unidos, Noruega, Dinamarca, Suecia y Reino Unido, que iniciaron terapia con iSGLT2, donde se encontró que la iniciación del tratamiento con iSGLT2 redujo la mortalidad cardiovascular en pacientes con o sin enfermedad cardiovascular establecida (HR=0,56; IC 95%=0,44-0,70; HR=0,56; IC 95%= 0,50-0,63), así como menor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca (HR=0,61; IC 95%= 0,51-0,73) en comparación a otros fármacos anti-diabéticos⁷³.

Estos resultados fueron observados también en el estudio "CV-REAL-2" que se realizó en países del continente asiático, Medio Oriente y Norte América (Corea del Sur, Japón, Israel, Australia y Canadá), aunque reportaron también una reducción del riesgo de infarto al miocardio (HR= 0,81; IC 95 % = 0,74-0,88; p<0,001) e ictus (HR= 0,68; IC 95%= 0,55-0,84; p<0,001)⁷⁴. Estos resultados proveen información de relevancia, al ser estudios donde se evalúa el efecto en el ámbito clínico cotidiano, sin el control deliberado de otras variables independientes que se realiza en los ensayos clínicos intervencionistas.

Varias teorías se han planteado para explicar los efectos beneficiosos de la inhibición del SGLT-2 en la salud cardiovascular, haciendo énfasis en el metabolismo energético del miocardiocito. El aumento de la síntesis de cuerpos cetónicos cambia como principal combustible del tejido cardiaco al β -hidroxibutirato, en vez de los ácidos grasos, considerado un "súper combustible" que mejora el desempeño mecánico del miocardiocito, aunado a un aumento del hematocrito

por la contracción del volumen plasmático que provee mayor oxígeno al músculo cardiaco⁵². No obstante, no se conoce con certeza si en verdad este aumento sérico de este cuerpo cetónico es debido al incremento de la oxidación de los ácidos grasos, o por el contrario, por la inhibición de la utilización de este por el tejido cardiaco, teniendo en consideración que el corazón insuficiente se relaciona a un aumento de la oxidación de estos productos intermediarios⁵³.

Por esta razón se plantea un mecanismo alterno, donde los iSGLT-2 disminuyen la oxidación del β -hidroxibutirato por medio de una posible inhibición de sus enzimas oxidativas como la β -hidroxibutirato deshidrogenasa (BHD1) y la succinil CoA: 3 cetoácido CoA-transferasa (SCOT), lo que disminuye la producción de acetil-CoA derivado de los cuerpos cetónicos, promoviendo la oxidación del piruvato derivado del metabolismo de la glucosa. Por otro lado, el aumento del β -hidroxibutirato bloquea a la enzima histona desacetilasa y disminuye la señalización de vías pro-hipertroóficas⁵³. Futuros estudios experimentales son necesarios para determinar la tasa de oxidación de este metabolito permitiendo esclarecer cuál de los dos enfoques explica los beneficios cardiovasculares.

Por otro lado, uno de los procesos claves de los eventos cardiovasculares es la aterogénesis, cuya piedra angular es la disfunción endotelial. El tratamiento con dapagliflozina ha demostrado reducir la activación y disfunción endotelial, que son marcas distintivas tempranas del proceso aterosclerótico, así como redujo la transcripción del TNF- α dependiente del factor nuclear κ B (FN κ B). Los mecanismos detrás de estos efectos son aún inciertos considerando que no se demostró en este estudio la expresión del SGLT-2 en las células endoteliales⁷⁵.

Otro mecanismo que puede relacionarse con los beneficios cardiometabólicos de los iSGLT-2 es su efecto sobre el tejido adiposo epicárdico. El tratamiento con canagliflozina por 6 meses demostró reducir de forma significativa el grosor del tejido adiposo epicárdico, resultado que fue independiente a la disminución de la HbA1c. Yagi y cols.⁷⁶, plantean que el tejido adiposo epicárdico posee una tasa de metabolismo y captación de ácidos grasos mayor, ya que este sería más susceptible a las adaptaciones metabólicas en respuesta a los iSGLT2.

Asimismo, se ha demostrado que los inhibidores del SGLT-2 mejoran la disfunción diastólica en pacientes con DM2 a través de la fosforilación de la fosfolamban y un incremento en la actividad de la proteína SERCA2a, lo que denota un mejoramiento de la relajación cardiaca⁷⁷. A su vez, como fue explicado previamente, la reabsorción de glucosa está ligada a la reabsorción de sodio, aumentando de forma conjunta la reabsorción de estos compuestos en la DM, lo que conlleva a alteraciones hemodinámicas y renales; por lo que la inhibición de los transportadores SGLT-2 restaura los valores de reabsorción de sodio y mejora los parámetros hemodinámicos y renales (volumen vascular, TFG, albuminuria, presión hidrostática del capilar glomerular)⁷⁸.

Estudios experimentales de insuficiencia cardiaca han demostrado que el uso de iSGLT2 reduce el estrés oxidativo e in-

flamación cardiaca, así como los cambios morfo-funcionales incluyendo fibrosis cardiaca⁷⁹. Esto podría ser ocasionado aumentando la polarización del macrófago M2, por señalización intracelular dependiente del factor de transcripción STATA-3 y el aumento de la secreción de IL-10⁸⁰. Por otro lado, los cardiomiocitos insuficientes presentan una sobrecarga intracelular de Na⁺ que altera el manejo intracelular de Ca⁺⁺, el estado redox y la función mitocondrial, evidenciándose que la empagliflozina disminuye esta sobrecarga de sodio⁸¹. A su vez, la DM2 se relaciona con el desarrollo de cardiomiopatía diabética, estrechamente relacionada con la glucotoxicidad, lo que ha sido revertido con el uso de dapagliflozina en ratones diabéticos lipodistróficos⁸². Todos estos efectos podrían contribuir al mejoramiento de la función cardiaca en pacientes diabéticos, en especial la disfunción diastólica⁸³.

La evidencia clínica apoya estos mecanismos, al observarse que en pacientes con DM2 y alto riesgo de enfermedad cardiovascular, la empagliflozina redujo el riesgo de mortalidad, de incidencia y hospitalización por insuficiencia cardiaca⁸⁴. La reducción del volumen plasmático ocasionado por los iSGLT2 puede mejorar la función cardiaca de estos pacientes, disminuyendo el riesgo de arritmias ventriculares al haber una menor necesidad de estiramiento de las fibras miocárdicas. Estos efectos han sido observados de forma temprana (3 a 4 meses), por lo que deben ser considerados también los posibles efectos en la remodelación cardiaca a largo plazo⁸⁵, así como el riesgo de lesión renal aguda por la natriuresis y reducción del volumen plasmático.

Ensayos clínicos de Fase IV activos como el PRESERVED-HF (NCT03030235), DEFINE-HF (NCT02653482), EMBRACE-HF (NCT03030222), EMPA (NCT03027960) y REFORM (NCT02397421), aportarán en los próximos años mayor data para el uso de estos fármacos en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. En última instancia, el perfil cardiovascular de los pacientes que consumen iSGLT2, podría mejorar por sus efectos en factores de riesgo cardiometabólicos, así como en las complicaciones microvasculares, que reflejan una mejor función endotelial.

Efectos nefro-protectores

El programa CANVAS evaluó la eficacia del uso de canagliflozina en el ámbito renal de pacientes con DM2 y TFG >30 ml/min/1.73 m², demostrando una reducción del riesgo de progresión de ND (HR=0,73; IC 95%=0,67-0,79), así como una mayor regresión de la enfermedad (HR=1,70; IC 95%=1,51-1,91)⁴⁵. En el EMPA-REG-OUTCOME, se demostró que en pacientes con DM2, enfermedad cardiovascular y una TFG >30 ml/min/1.73m² que recibieron empagliflozina (10 o 25 mg diarios) disminuyó la incidencia o progresión de ND en comparación al grupo placebo (HR=0,61; IC 95%=0,53-0,070; p<0,001)⁸⁶.

Tanto el uso de empagliflozina como canagliflozina ha demostrado la disminución de la progresión de la ND en un 30-49% en comparación a las sulfonilureas o placebo, de forma independiente a sus efectos glucosúricos⁸⁷⁻⁸⁹. Los IECA o ARA II actúan sobre la arteriola eferente disminuyendo su resistencia y, consecuentemente, la presión intraglomerular

junto con la TFG, por lo que han sido considerados tratamiento estándar para detener la progresión de la ND. En el EMPA-REG-OUTCOME, una importante cantidad de pacientes tomaba este tipo de medicamentos (80,7%), evidenciándose un mayor efecto nefro-protector al utilizar iSGLT-2⁸⁶.

Los efectos de los iSGLT2 sobre la ND podrían relacionarse con la disminución de la presión intraglomerular o la reducción del daño tubular⁹⁰. La glucotoxicidad observada en la diabetes puede ocasionar estrés oxidativo, inflamación y fibrosis renal, lo que es revertido por los iSGLT2 en un efecto dependiente a la glucosuria, evitando la activación y perpetuación del eje AGEs-RAGE⁹¹⁻⁹³.

Hemodinámicamente, en la DM2 existe una mayor carga de este carbohidrato a la nefrona, aumentando su filtración y posterior reabsorción, lo que puede generar una mayor actividad del SGLT2 y un crecimiento tubular³¹. Este crecimiento se relaciona con una disminución de la actividad de la AMPK y un aumento del funcionamiento del mTOR⁹⁴. Este mecanismo "primario" de reabsorción tubular de glucosa, reduce a su vez la concentración distal de NaCl, al ser utilizado el sodio como molécula ligando del co-transportador SGLT-2. Esto engloba un estímulo a la mácula densa al reconocerse como una disminución del volumen circulante, lo que por vía del feedback túbulo-glomerular ajusta el tono de la arteriola aferente vasodilatándola, lo que aumenta la presión intraglomerular e incrementa la TFG con el objetivo de aumentar la carga de sodio en la mácula densa. A su vez, el aumento de la reabsorción de glucosa y sodio en el túbulo proximal disminuye la presión hidrostática en el espacio de Bowman, lo que favorecería también el aumento de la TFG⁹⁵⁻⁹⁷.

La hipertensión glomerular afecta la función de la membrana glomérulo-capilar por un efecto mecánico directo de estiramiento que conlleva a la lesión de las células glomerulares, lo que ocasiona una hiperfiltración de proteínas. La sobrecarga de proteínas en el espacio de Bowman y en el túbulo renal también activa señalizaciones inflamatorias y proapoptóticas, contribuyendo con la glomeruloesclerosis y la fibrosis intersticial⁹⁷.

De esta manera, la inhibición de este co-transportador disminuiría la hiperfiltración observada en la DM2 independiente del control glucémico, incrementando la carga distal de NaCl, que por mecanismos del feedback túbulo-glomerular aumenta el tono vascular de la arteriola aferente, disminuyendo la presión intraglomerular y la hiperfiltración, así como la hipertrofia glomerular, características de la DM⁹⁸⁻¹⁰⁰. El efecto de los iSGLT2 principalmente sobre la arteriola aferente proporciona una base biológica para su combinación con los bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, los cuales actúan principalmente sobre la arteriola eferente, lo que podría explicar el mayor beneficio de esta terapia dual en la progresión de la ND, no obstante, es necesario evaluar la seguridad a largo plazo de esta combinación¹⁰⁰.

Los co-transportadores SGLT2 también son expresados en las células mesangiales mediando el transporte intracelular de glucosa acoplado a la captación de sodio, aumentando su concentración intracelular, siendo necesario expulsar de

nuevo el sodio y mantener el gradiente electroquímico de este ión favoreciendo la captación constante de glucosa. En esto puede actuar tanto la bomba de Na^+/K^+ como otro intercambiador iónico, el transportador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ que introduce iones de calcio expulsando iones de sodio. Los iones de calcio que son intercambiados por sodio actúan en el tono vascular de las células mesangiales, manteniendo un flujo sanguíneo constante para captar glucosa de forma adecuada³⁶.

Sin embargo, en condiciones de hiperglucemia, las células mesangiales pierden esta capacidad reguladora, disminuyendo su capacidad contráctil y promoviendo la hiperfiltración, mecanismo que fue revertido con la inhibición del SGLT-2¹⁰¹. Estos efectos fueron observados con la administración de florizina, el cual es un inhibidor no selectivo del SGLT, sin embargo, este estudio se realizó con galactosa, entonces debido a que las células mesangiales no captan este carbohidrato, al igual que el co-transportador SGLT-2, se infiere que estos efectos se deban por acción de este co-transportador¹⁰². La expansión de la matriz mesangial también es un marca distintiva de las primeras fases de la ND, lo cual fue revertido con la administración de empagliflozina en modelos experimentales de DM2⁹⁹.

En pacientes con enfermedad renal crónica estadio 3, la eficacia de los inhibidores del SGLT-2 puede disminuir, pero algunos ensayos clínicos han demostrado que se mantiene cierto efecto nefroprotector en las nefronas aún funcionales que presentan hiperfiltración compensatoria, lo que puede brindar al paciente cierto beneficio adicional, teniendo en consideración que muchos fármacos, entre ellos la metformina, pueden empeorar su perfil de seguridad en estos pacientes¹⁰³⁻¹⁰⁵. En los próximos años, ensayos clínicos en curso en pacientes con ND establecida, como el CREDESCE (NCT02065791), proveerán información del efecto de los iSGLT2 en los resultados renales a largo plazo en este grupo de pacientes¹⁰⁶, por lo que nuevos datos surgirán en los venideros años del rol de los iSGLT2 en la progresión de la ND.

Retinopatía diabética

Se ha evidenciado que ante los efectos glucotóxicos aumenta la acumulación de sorbitol y la activación de la proteína cinasa C, lo que promueve cambios morfológicos y funcionales en los pericitos, por lo que es factible que los iSGLT-2 reviertan estas alteraciones¹⁰⁷.

Los pericitos expresan los co-transportadores SGLT2 para captar la glucosa del medio extracelular. Este co-transportador puede ser importante como sensor de los cambios de glucemia, controlando el tono vascular retiniano en respuesta a estos cambios de glucemia, al igual que las células mesangiales en el glomérulo renal. En condiciones hiperglucémicas, se estima que aumente la entrada de este carbohidrato al medio intracelular mediado por el co-transportador SGLT-2, el cual al ser acoplado con iones de sodio, incrementa también su concentración intracelular. Como se ha descrito previamente, es necesario restaurar y mantener el gradiente electroquímico del sodio, lo cual puede ser promovido por la bomba sodio-potasio y el intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$. Ante la activación de la PKC y el acúmulo del sorbitol producto de la glucotoxicidad, estas bombas son inhibidas,

lo que conlleva al edema de estas células y a una pérdida de la regulación del tono vascular³⁶, lo que puede conllevar al aumento del flujo sanguíneo retiniano¹⁰⁸.

Un estudio experimental realizado por Takakura y cols., en ratas diabéticas espontáneas Torii, las cuales desarrollan de forma temprana complicaciones microvasculares de la enfermedad, demostró que el uso de ipragliflozina inhibió la formación de cataratas, la degeneración de las fibras del cristalino y la hiperplasia/hipertrofia epitelial de manera dependiente a su efecto anti-hiperglucémico¹⁰⁹. Aunque los ensayos clínicos que evalúan esta relación son escasos, Ott y cols., evidenciaron en 59 pacientes con DM2 que la administración de dapagliflozina por 6 semanas redujo el flujo sanguíneo retiniano, que podría relacionarse directamente con sus efectos en la reducción de la glucemia¹¹⁰. El estudio "SUPER-trial" iniciado en el 2016, es un ensayo clínico de Fase IV activo, que evalúa el efecto de la empagliflozina en la progresión de la RD y proveerá datos que apoyen estos mecanismos hipotéticos planteados (NCT02985242).

Neuropatía diabética

Pocos estudios se han realizado para evaluar el efecto de los iSGLT2 sobre la neuropatía diabética. El uso de ipragliflozina en modelos experimentales de diabetes demostró mejorar la velocidad de conducción de los nervios motores, que indica un estimado de la función nerviosa periférica, el cual estaba disminuido en relación al grupo control no diabético¹⁰⁹. Por otro lado, en ratones Goto-Kakizaki que desarrollan DM2 de manera espontánea, la administración del T-1095, uno de los primeros fármacos iSGLT2, demostró la prevención de la alteración de la sensibilidad termo-algésica causada por la glucotoxicidad¹¹¹.

Efectos antihipertensivos

Los co-transportadores SGLT-2 también intervienen en la reabsorción renal de sodio (~5% en pacientes sanos), cuya actividad está incrementada en pacientes con DM2 (11,5% en diabéticos y 13,5% en diabéticos mal controlados), por lo que es factible que los iSGLT-2 posean un efecto natriurético^{78,112}. El transporte de glucosa mediado por el SGLT2 utiliza un transporte activo dependiente del gradiente de Na^+ , por lo que su inhibición por estos fármacos incrementaría de forma importante la osmolaridad urinaria, aumentando de forma paralela la excreción de agua. Estos procesos describirían su efecto diurético osmótico, con una reducción ~7% del volumen plasmático e incremento del flujo urinario en un aproximado de ~110-470 ml día^{113,114}, sin afectar de forma importante la concentración sérica de electrolitos y otros sustratos tubulares como los productos nitrogenados^{63,115}.

Por otro lado, el co-transportador SGLT-2 parece estar cercano a otro transportador de sodio, el transportador Na^+/H^+ isoforma 3 (NHE3), por lo que los iSGLT2 podrían unirse a ellos, promover su fosforilación, inhibir su actividad y contribuir al efecto natriurético^{116,117}. Sin embargo, algunos autores plantean que la reabsorción de Na^+ posee un número importante de transportadores, que podrían compensar la inhibición del SGLT-2, por lo que su efecto diurético osmótico se podría deber más a la carga tubular de glucosa¹¹⁸.

Por otro lado, este mecanismo diurético no explica del todo los efectos antihipertensivos de estos fármacos, ya que se ha observado que el volumen urinario regresa a valores normales posterior a 12 semanas de tratamiento¹¹⁹. En estudios experimentales se demostró que el uso de iSGLT2 normalizó la función endotelial reduciendo el estrés oxidativo, el fenotipo pro-inflamatorio y la glucotoxicidad mediada por la señalización AGEs/RAGE^{66,67}, así como ensayos clínicos han replicado estos resultados en pacientes diabéticos, mejorando marcadores de rigidez arterial como presión de pulso o presión arterial media y de función endotelial^{75,120,121}.

Baker y cols.¹²², realizaron un meta-análisis en donde se evaluó el efecto terapéutico de los iSGLT2 en la presión arterial, incluyendo un total de 27 estudios (n=12960), evidenciando una reducción significativa de la presión arterial sistólica y de la presión arterial diastólica, donde únicamente la canagliflozina presentó una relación dosis-dependiente, como lo plantea también Mazidi y cols.¹²³ en un meta-análisis que incluyó 43 ensayos clínicos (n=22528). Estos efectos se han reportado cuantificando la presión arterial por medio del monitoreo ambulatorio en 24 horas o en la consulta¹²⁴⁻¹²⁶, aunque en el caso de la presión arterial nocturna, algunos estudios no han evidenciado cambios, posiblemente porque el mayor grado de glucosuria y diuresis osmótica sea durante el día debido a los estados postprandiales¹¹³.

La combinación de iSGLT2 con otros fármacos antihipertensivos constituye una potencial estrategia para alcanzar las metas de presión arterial en los pacientes con DM2, especialmente en combinación con beta bloqueantes o antagonistas de los canales de calcio¹²⁷, aunque es necesaria mayor investigación sobre los posibles efectos adversos de estas terapias duales.

Ácido úrico

El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas, el cual se ha relacionado con la activación de la NADPH oxidasa citosólica y mitocondrial, promoviendo efectos pro-oxidantes y pro-inflamatorios en la microvasculatura que conlleva a la disfunción endotelial¹²⁸. El ácido úrico es considerado un factor de riesgo cardio-metabólico, por lo que su disminución mediada por los iSGLT-2 contribuirían a su beneficio cardiovascular, considerando que los diuréticos tipo tiazida se caracterizan por aumentar sus concentraciones séricas¹²⁹.

En pacientes con DM2, la administración de canagliflozina por 26 semanas redujo ~13% de las concentraciones séricas de ácido úrico, incluyendo a los pacientes con hipericemia al inicio del estudio¹³⁰. La reducción de las concentraciones séricas de ácido úrico se correlaciona con el aumento de su excreción renal y de la excreción urinaria de glucosa¹³¹. Los iSGLT2 no interactúan de forma directa con los transportadores de ácido úrico, en cambio, parece ser que la glucosa compite con el GLUT-9 isoforma 2 (SLC2A9) que se expresa en la membrana apical de las células tubulares y media el transporte de ambos solutos en un mecanismo antiporte (aunque 45-60 veces más rápido para el ácido úrico), posiblemente en dos sitios activos diferentes¹³². Por

ende, la reducción de las concentraciones séricas de ácido úrico por la inhibición del transportador SGLT2 es de forma indirecta, al aumentar la excreción de glucosa, lo que altera el transporte de ácido úrico en el túbulo renal^{131,133}.

Disminución del peso

Otros efectos que pueden relacionarse en la cardioprotección, es la disminución de peso evidenciada en pacientes tratados con iSGLT-2¹³⁴⁻¹³⁶. Inicialmente, esta pérdida de peso puede deberse al efecto diurético-osmótico de los iSGLT2¹¹³, pero luego es ocasionada mayoritariamente por la reducción de la grasa corporal, el tejido adiposo visceral y subcutáneo^{43,137}. Este efecto en la reducción de peso es observado con todos los iSGLT-2, posiblemente dosis-dependiente, especialmente al utilizar dapagliflozina¹³⁸.

Es importante recalcar que no se ha evidenciado un cambio del metabolismo basal en respuesta a la inhibición farmacológica del SGLT-2, por lo que matemáticamente la pérdida de peso por el déficit calórico por vía urinaria (~200 kilocalorías diarias) correspondería a una pérdida de ~11 kilos. No obstante, la pérdida de peso es de ~3 kilos, lo que correspondería a un déficit calórico de ~50 kilocalorías diarias, lo que sugiere la existencia de un mecanismo de compensación. Según un modelo planteado, esta diferencia se debe a un aumento del consumo de calorías luego de ~10-20 semanas de tratamiento, lo que explicaría la discrepancia entre el peso perdido teórico y práctico^{43,46}.

Futuras investigaciones deben entonces clarificar el rol de la inhibición del SGLT-2 sobre la regulación del apetito teniendo en consideración que estudios experimentales han reportado la expresión de estos co-transportadores en diferentes áreas cerebrales incluyendo el hipotálamo¹³⁹, además que debe considerarse como terapia complementaria la restricción dietética para de esta manera conllevar a una mayor reducción del peso. La reducción del peso con el uso de los iSGLT2 provee un efecto adicional a esta terapia, mejorando la adherencia terapéutica, control glucémico y el riesgo cardiovascular de los pacientes con DM2¹⁴⁰.

Dislipidemia

El tratamiento con canagliflozina aumenta los niveles de HDL-C y la concentración sérica de LDL-C^{104,141}. Por otro lado, se ha planteado en modelos experimentales que el tratamiento con iSGLT2 aumenta la concentración de triacilglicéridos y ácidos grasos no esterificados, posiblemente debido a una reducción de la expresión del receptor de las LDL-C y el CD36 que posee funciones de captación lipídica hepática^{142,143}.

Otros estudios no han evidenciado cambios significativos en el perfil lipídico ni en la funcionalidad de las HDL¹⁴⁴, mientras que en otros ensayos se observaron incrementos del colesterol con disminución de los triacilglicéridos¹⁴⁵, este último podría ser explicado por la pérdida de peso y el mejoramiento de la sensibilidad a la insulina¹⁴⁶. La relevancia de estos efectos es aún incierta, teniendo en consideración que los mismos han sido variados y no se han constatado en estudios del mundo real¹⁴⁷.

CONCLUSIONES

La DM2 es una enfermedad que se caracteriza por la coexistencia de múltiples alteraciones endocrinas y metabólicas, que contribuyen de forma conjunta al desarrollo de las complicaciones crónicas de la enfermedad. La DM2 es considerada un equivalente de enfermedad cardiovascular, por lo que en el manejo integral del paciente diabético se considera como eje central del tratamiento la reducción de la morbi-mortalidad por estas causas. Pocos tratamientos anti-diabéticos en la actualidad proporcionan un beneficio de los eventos cardiovasculares, entre estos, los iSGLT2, han demostrado a través del EMPAREG OUTCOME y el programa CANVAS la reducción de la mortalidad por estas causas, por lo que constituyen una excelente alternativa terapéutica.

Los factores beneficiosos conseguidos con estos fármacos no se relacionan únicamente con mejorar el control glucémico, sino que se han planteado múltiples efectos pleiotrópicos que controlan factores de riesgo cardiometabólicos. En primera instancia, inician un conjunto de adaptaciones metabólicas que surgen en respuesta al déficit calórico que origina la glucosuria, en conjunto a la reducción de la glucotoxicidad. Esto previene el estrés oxidativo, la disfunción endotelial, la inflamación y fibrosis en múltiples tejidos dianas de la enfermedad (riñón, arterias, retina, corazón, tejido adiposo). Por otro lado, la diuresis osmótica, la disminución del volumen plasmático, la disminución de la presión arterial y rigidez arterial promueven una reducción de la poscarga y el trabajo cardiaco, disminuyendo el consumo de oxígeno, lo que beneficiaría a los pacientes con insuficiencia cardiaca. Por otro lado, tienen un efecto en la reducción de peso y del ácido úrico, completando un amplio arsenal de beneficios cardiometabólicos.

Cabe destacar que en la mayoría de las alteraciones endocrino-metabólicas presentes en la DM2 y en las complicaciones micro o macrovasculares, participa la IR e hiperinsulinemia compensatoria, lo que de forma paradójica, no evita que los iSGLT2 mejoren estos factores, teniendo en consideración su mecanismo de acción "insulino-dependiente". Los iSGLT2 han probado mejorar el control glucémico en pacientes con DM2, con un perfil de seguridad tolerable, lo cual, en conjunto a sus beneficios en los factores de riesgo cardiometabólicos, posicionan a este grupo de fármacos como una de las herramientas con mayor potencial para su uso en el ámbito clínico. Futuros estudios deben esclarecer muchos de estos mecanismos hipotéticos planteados, así como evaluar su impacto clínico y seguridad a largo plazo en la práctica clínica ("ensayos de mundo real").

REFERENCIAS

1. Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med*. 2007;261(1):32-43.
2. Wright EM. Renal Na(+)-glucose cotransporters. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001;280(1):F10-18.
3. Rossetti L, Smith D, Shulman GI, Papachristou D, DeFronzo RA. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest*. 1987;79(5):1510-5.
4. Wilding JPH. The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Metabolism*. 2014;63(10):1228-37.
5. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(5):457-66.
6. Wang Z, Sun J, Han R, Fan D, Dong X, Luan Z, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as monotherapy or add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(1):113-20.
7. Li J, Gong Y, Li C, Lu Y, Liu Y, Shao Y. Long-term efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors as add-on to metformin treatment in the management of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. julio de 2017;96(27):e7201.
8. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2018 executive summary. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2018;24(1):91-120.
9. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia*. 2017;60(2):215-25.
10. Weir MR. The kidney and type 2 diabetes mellitus: therapeutic implications of SGLT2 inhibitors. *Postgrad Med*. 2016;128(3):290-8.
11. Guo S. Insulin Signaling, Resistance, and the Metabolic Syndrome: Insights from Mouse Models to Disease Mechanisms. *J Endocrinol*. febrero de 2014;220(2):T1-23.
12. Rojas J, Bermudez V, Palmar J, Martínez MS, Olivar LC, Nava M, et al. Pancreatic Beta Cell Death: Novel Potential Mechanisms in Diabetes Therapy. *J Diabetes Res*. 2018;2018:1-19.
13. Piro S, Maniscalchi ET, Monello A, Pandini G, Mascali LG, Rabuazzo AM, et al. Palmitate Affects Insulin Receptor Phosphorylation and Intracellular Insulin Signal in a Pancreatic α -Cell Line. *Endocrinology*. 2010;151(9):4197-206.
14. Shen X, Li H, Pan L, Hong J, Xiao J, Hermansen K, et al. Glucotoxicity and α Cell Dysfunction: Involvement of the PI3K/Akt Pathway in Glucose-Induced Insulin Resistance in Rat Islets and Clonal α TC1-6 Cells. *Endocr Res*. 2012;37(1):12-24.
15. Katsura T, Kawamori D, Aida E, Matsuoka T, Shimomura I. Glucotoxicity induces abnormal glucagon secretion through impaired insulin signaling in InR1G cells. *PLOS ONE*. 2017;12(4):e0176271.
16. González-Casanova JE, Pertuz Cruz SL, Chávez Vivas M, Rojas-Gómez DM. Influencia de disruptores endocrinos medioambientales sobre la adipogénesis. *AVFT - Arch Venez Farmacol Ter*. 2018;37(1):164-72.
17. Rojas-Gomez DM, Angarita Davila L, Cohen-Massabo MA, Giacometto M, Rojas J, Wilches-Duran S, et al. Nuevos enfoques moleculares en la regulación de la adipogénesis. El papel de la Conexina 43. *AVFT - Arch Venez Farmacol Ter*. 2016;35(4):86-91.
18. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2010;11(1):11-8.
19. Souza SC, Vargas LM de, Yamamoto MT, Lien P, Franciosa MD, Moss LG, et al. Overexpression of Perilipin A and B Blocks the Ability of Tumor Necrosis Factor α to Increase Lipolysis in 3T3-L1 Adipocytes. *J Biol Chem*. 1998;273(38):24665-9.
20. Kraakman MJ, Murphy AJ, Jandeleit-Dahm K, Kammoun HL. Macrophage Polarization in Obesity and Type 2 Diabetes: Weighing Down Our Understanding of Macrophage Function? *Front Immunol [Internet]*. 2014 [citado 7 de junio de 2018];5(470). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4176397/>
21. Schwartsburd PM. Catabolic and anabolic faces of insulin resistance and their disorders: a new insight into circadian control of metabolic disorders leading to diabetes. *Future Sci OA*. 2017;3(3).
22. Ding W-X, Yin X-M. Mitophagy: mechanisms, pathophysiological roles, and analysis. *Biol Chem*. 2012;393(7):547-64.
23. Twig G, Elorza A, Molina AJA, Mohamed H, Wikstrom JD, Walzer G, et al.

- Fission and selective fusion govern mitochondrial segregation and elimination by autophagy. *EMBO J*. 2008;27(2):433-46.
24. van de Weijer T, Sparks LM, Phielix E, Meex RC, van Herpen NA, Hesselink MKC, et al. Relationships between mitochondrial function and metabolic flexibility in type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2013;8(2):e51648.
 25. Kelley DE. Skeletal muscle fat oxidation: timing and flexibility are everything. *J Clin Invest*. 2005;115(7):1699-702.
 26. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia*. 2015;58(5):886-99.
 27. Rojas J, Bermúdez V, Leal E, Cano R, Luti Y, Acosta L, et al. Insulinorresistencia e hiperinsulinemia como factores de riesgo para enfermedad cardiovascular. *Arch Venez Farmacol Ter*. 2008;27(1):30-40.
 28. Muniyappa R, Sowers JR. Role of Insulin Resistance in Endothelial Dysfunction. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;14(1):5-12.
 29. Toth-Manikowski S, Atta MG. Diabetic Kidney Disease: Pathophysiology and Therapeutic Targets. *Journal of Diabetes Research*. 2015.
 30. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2018 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 2018;36(1):14-37.
 31. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes*. 2005;54(12):3427-34.
 32. Farber SJ, Berger EY, Earle DP. Effect of diabetes and insulin on the maximum capacity of the renal tubules to reabsorb glucose. *J Clin Invest*. 1951;30(2):125-9.
 33. Jenkins AJ, Joglekar MV, Hardikar AA, Keech AC, O'Neal DN, Januszewski AS. Biomarkers in Diabetic Retinopathy. *Rev Diabet Stud RDS*. 2015;12(1-2):159-95.
 34. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(3):412-8.
 35. Sharma Y, Saxena S, Mishra A, Saxena A, Natu SM. Advanced glycation end products and diabetic retinopathy. *J Ocul Biol Dis Infor*. 2013;5(3-4):63-9.
 36. Wakisaka M, Nagao T. Sodium glucose cotransporter 2 in mesangial cells and retinal pericytes and its implications for diabetic nephropathy and retinopathy. *Glycobiology*. 2017;27(8):691-5.
 37. Gleissner CA, Galkina E, Nadler JL, Ley K. Mechanisms by which diabetes increases cardiovascular disease. *Drug Discov Today Dis Mech*. 2007;4(3):131-40.
 38. Urso C, Caimi G. [Oxidative stress and endothelial dysfunction]. *Minerva Med*. febrero de 2011;102(1):59-77.
 39. Taegtmeier H, Sen S, Vela D. Return to the fetal gene program. *Ann N Y Acad Sci*. febrero de 2010;1188:191-8.
 40. Abel ED, O'Shea KM, Ramasamy R. Insulin resistance: metabolic mechanisms and consequences in the heart. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(9):2068-76.
 41. Arora AR, Mandavia CH, Sowers JR. Insulin Resistance and Heart Failure: Molecular Mechanisms. *Heart Fail Clin*. octubre de 2012;8(4):609-17.
 42. Nuñez M, Rojas J, Torres W, González R, Mejías JC, Olivares LC, et al. Características sociodemográficas asociadas a dislipidemia en el estudio de prevalencia de síndrome metabólico de Maracaibo, Venezuela. *Latinoam Hipertens*. 2013;8(4):77-89.
 43. Ferrannini G, Hach T, Crowe S, Sanghvi A, Hall KD, Ferrannini E. Energy Balance After Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1730-5.
 44. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.
 45. 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 2017;377(7):644-57.
 46. 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*. 2014;124(2):499-508.
 47. Muscelli E, Astiarraga B, Barsotti E, Mari A, Schiess F, Nosek L, et al. Metabolic consequences of acute and chronic empagliflozin administration in treatment-naïve and metformin pretreated patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2016;59(4):700-8.
 48. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, Astiarraga B, Heise T, Bizzotto R, et al. Shift to Fatty Substrate Utilization in Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Subjects Without Diabetes and Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(5):1190-5.
 49. Mudaliar S, Henry RR, Boden G, Smith S, Chalamandaris A-G, Duchesne D, et al. Changes in insulin sensitivity and insulin secretion with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin. *Diabetes Technol Ther*. marzo de 2014;16(3):137-44.
 50. Daniele G, Xiong J, Solis-Herrera C, Merovci A, Eldor R, Tripathy D, et al. Dapagliflozin Enhances Fat Oxidation and Ketone Production in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2036.
 51. Obata A, Kubota N, Kubota T, Iwamoto M, Sato H, Sakurai Y, et al. Tofogliflozin Improves Insulin Resistance in Skeletal Muscle and Accelerates Lipolysis in Adipose Tissue in Male Mice. *Endocrinology*. 2016;157(3):1029-42.
 52. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A «Thrifty Substrate» Hypothesis. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1108-14.
 53. Lopaschuk GD, Verma S. Empagliflozin's Fuel Hypothesis: Not so Soon. *Cell Metab*. 2016;24(2):200-2.
 54. Hawley SA, Ford RJ, Smith BK, Gowans GJ, Mancini SJ, Pitt RD, et al. The Na⁺/Glucose Cotransporter Inhibitor Canagliflozin Activates AMPK by Inhibiting Mitochondrial Function and Increasing Cellular AMP Levels. *Diabetes*. 2016;65(9):2784-94.
 55. Xu L, Nagata N, Nagashimada M, Zhuge F, Ni Y, Chen G, et al. SGLT2 Inhibition by Empagliflozin Promotes Fat Utilization and Browning and Attenuates Inflammation and Insulin Resistance by Polarizing M2 Macrophages in Diet-induced Obese Mice. *EBioMedicine*. 2017;20:137-49.
 56. Novikova DS, Garabadzhiu AV, Melino G, Barlev NA, Tribulovich VG. AMP-activated protein kinase: structure, function, and role in pathological processes. *Biochem Biokhimiia*. 2015;80(2):127-44.
 57. Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, Eldor R, Fiorentino TV, Tripathy D, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest*. 2014;124(2):509-14.
 58. Mutel E, Gautier-Stein A, Abdul-Wahed A, Amigó-Correig M, Zitoun C, Stefanutti A, et al. Control of blood glucose in the absence of hepatic glucose production during prolonged fasting in mice: induction of renal and intestinal gluconeogenesis by glucagon. *Diabetes*. 2011;60(12):3121-31.
 59. 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*. 2015;21(5):512-7.
 60. Pedersen MG, Ahlstedt I, Hachmane MFE, Göpel SO. Dapagliflozin stimulates glucagon secretion at high glucose: experiments and mathematical simulations of human A-cells. *Sci Rep*. 2016;6:31214.
 61. Kibbey RG. SGLT-2 inhibition and glucagon: Cause for alarm? *Trends Endocrinol Metab TEM*. 2015;26(7):337-8.
 62. Esterline RL, Vaag A, Oscarsson J, Vora J. Mechanisms in endocrinology: SGLT2 inhibitors: clinical benefits by restoration of normal diurnal metabolism? *Eur J Endocrinol*. 2018;178(4):R113-25.
 63. Jurczak MJ, Lee H-Y, Birkenfeld AL, Jornayvaz FR, Frederick DW, Pongratz RL, et al. SGLT2 deletion improves glucose homeostasis and preserves pancreatic beta-cell function. *Diabetes*. 2011;60(3):890-8.
 64. Macdonald FR, Peel JE, Jones HB, Mayers RM, Westgate L, Whaley JM, et al. The novel sodium glucose transporter 2 inhibitor dapagliflozin sustains pancreatic function and preserves islet morphology in obese, diabetic rats. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(11):1004-12.
 65. Hansen HH, Jelsing J, Hansen CF, Hansen G, Vrang N, Mark M, et al. The sodium glucose cotransporter type 2 inhibitor empagliflozin preserves β -cell mass and restores glucose homeostasis in the male Zucker diabetic fatty rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;350(3):657-64.
 66. Oelze M, Kröller-Schön S, Welschof P, Jansen T, Hausding M, Mikhed Y, et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin improves diabetes-induced vascular dysfunction in the streptozotocin diabetes rat model by interfering with oxidative stress and glucotoxicity. *PLoS One*. 2014;9(11):e12394.

67. Steven S, Oelze M, Hanf A, Kröller-Schön S, Kashani F, Roohani S, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin improves the primary diabetic complications in ZDF rats. *Redox Biol.* 2017;13:370-85.
68. Nishimura N, Kitade M, Noguchi R, Namisaki T, Moriya K, Takeda K, et al. Ipragliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, ameliorates the development of liver fibrosis in diabetic Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *J Gastroenterol.* 2016;51(12):1141-9.
69. Contreras F, Lares M, Gutiérrez R, Velasco M. Leptina e Hipertensión. *Lati-noam Hipertens.* 2011;6(3):52-9.
70. Contreras F, Jiménez S, García M, Rocafull J, Montero E, González M, et al. Nuevos Aspectos en el Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter.* 2001;20(1):6-26.
71. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, Shun-Shin MJ, Francis D, Oliver N, et al. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2018;319(15):1580-91.
72. Tang H, Fang Z, Wang T, Cui W, Zhai S, Song Y. Meta-Analysis of Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes and All-Cause Mortality Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol.* 2016;118(11):1774-80.
73. 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 Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation.* 18 de julio de 2017;136(3):249-59.
74. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, Kim DJ, Karasik A, Shaw J, et al. Lower Cardiovascular Risk Associated with SGLT-2i in >400,000 Patients: The CVD-REAL 2 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2018;
75. Gaspari T, Spizzo I, Liu H, Hu Y, Simpson RW, Widdop RE, et al. Dapagliflozin attenuates human vascular endothelial cell activation and induces vasorelaxation: A potential mechanism for inhibition of atherogenesis. *Diab Vasc Dis Res.* 2018;15(1):64-73.
76. Yagi S, Hirata Y, Ise T, Kusunose K, Yamada H, Fukuda D, et al. Canagliflozin reduces epicardial fat in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9(78).
77. Hammoudi N, Jeong D, Singh R, Farhat A, Komajda M, Mayoux E, et al. Empagliflozin Improves Left Ventricular Diastolic Dysfunction in a Genetic Model of Type 2 Diabetes. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017;31(3):233-46.
78. Brady JA, Hallow KM. Model-Based Evaluation of Proximal Sodium Reabsorption Through SGLT2 in Health and Diabetes and the Effect of Inhibition With Canagliflozin. *J Clin Pharmacol.* 2017;
79. Shi X, Verma S, Yun J, Brand-Arzamendi K, Singh KK, Liu X, et al. Effect of empagliflozin on cardiac biomarkers in a zebrafish model of heart failure: clues to the EMPA-REG OUTCOME trial? *Mol Cell Biochem.* 2017;433(1-2):97-102.
80. Lee T-M, Chang N-C, Lin S-Z. Dapagliflozin, a selective SGLT2 Inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med.* 2017;104:298-310.
81. Bertero E, Prates Roma L, Ameri P, Maack C. Cardiac effects of SGLT2 inhibitors: the sodium hypothesis. *Cardiovasc Res.* 2018;114(1):12-8.
82. Joubert M, Jagu B, Montaigne D, Marechal X, Tesse A, Ayer A, et al. The Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Dapagliflozin Prevents Cardiomyopathy in a Diabetic Lipodystrophic Mouse Model. *Diabetes.* 2017;66(4):1030-40.
83. Habibi J, Aroor AR, Sowers JR, Jia G, Hayden MR, Garro M, et al. Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition with empagliflozin improves cardiac diastolic function in a female rodent model of diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(9).
84. 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.* 2016;37(19):1526-34.
85. Rajasekeran H, Lytvyn Y, Cherney DZI. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: the emerging role of natriuresis. *Kidney Int.* 2016;89(3):524-6.
86. 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.* 2016;375(4):323-34.
87. Heerspink HJL, Desai M, Jardine M, Balis D, Meininger G, Perkovic V. Canagliflozin Slows Progression of Renal Function Decline Independently of Glycemic Effects. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2017;28(1):368-75.
88. Cherney D, Lund SS, Perkins BA, Groop P-H, Cooper ME, Kaspers S, et al. The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2016;59(9):1860-70.
89. Heerspink HJL, Johnsson E, Gause Nilsson I, Cain VA, Sjöström CD. Dapagliflozin reduces albuminuria in patients with diabetes and hypertension receiving renin angiotensin blockers. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(6):590-7.
90. Dekkers CCJ, Petrykiv S, Laverman GD, Cherney DZ, Gansevoort RT, Heerspink HJL. Effects of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular and tubular injury markers. *Diabetes Obes Metab.* 2018;
91. Panchapakesan U, Pegg K, Gross S, Komala MG, Mudaliar H, Forbes J, et al. Effects of SGLT2 inhibition in human kidney proximal tubular cells--renoprotection in diabetic nephropathy? *PLoS One.* 2013;8(2):e54442.
92. Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, Masuda T, Satriano J, Mayoux E, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *Am J Physiol - Ren Physiol.* 2014;306(2):F194-204.
93. 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 Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* 2015;47(9):686-92.
94. Lee M-J, Feliens D, Mariappan MM, Sataranatarajan K, Mahimainathan L, Musi N, et al. A role for AMP-activated protein kinase in diabetes-induced renal hypertrophy. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007;292(2):F617-627.
95. Vallon V. The proximal tubule in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011;300(5):R1009-1022.
96. Vallon V, Thomson SC. Renal function in diabetic disease models: the tubular system in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Annu Rev Physiol.* 2012;74:351-75.
97. Perico N, Ruggenenti P, Remuzzi G. ACE and SGLT2 inhibitors: the future for non-diabetic and diabetic proteinuric renal disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2017;33:34-40.
98. Thomson SC, Rieg T, Miracle C, Mansoury H, Whaley J, Vallon V, et al. Acute and chronic effects of SGLT2 blockade on glomerular and tubular function in the early diabetic rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012;302(1):R75-83.
99. Gembardt F, Bartaun C, Jarzebska N, Mayoux E, Todorov VT, Hohenstein B, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin ameliorates early features of diabetic nephropathy in BTBR ob/ob type 2 diabetic mice with and without hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014;307(3):F317-325.
100. Skrtić M, Yang GK, Perkins BA, Soleymanlou N, Lytvyn Y, von Eynatten M, et al. Characterisation of glomerular haemodynamic responses to SGLT2 inhibition in patients with type 1 diabetes and renal hyperfiltration. *Diabetologia.* 2014;57(12):2599-602.
101. Wakisaka M, Nagao T, Yoshinari M. Sodium Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Plays as a Physiological Glucose Sensor and Regulates Cellular Contractility in Rat Mesangial Cells. *PLOS ONE.* 2016;11(3):e0151585.
102. Wakisaka M, Kitazono T, Kato M, Nakamura U, Yoshioka M, Uchizono Y, et al. Sodium-coupled glucose transporter as a functional glucose sensor of retinal microvascular circulation. *Circ Res.* 2001;88(11):1183-8.
103. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int.* 2014;85(4):962-71.
104. Yale J-F, Bakris G, Cariou B, Yue D, David-Neto E, Xi L, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(5):463-73.
105. 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 ran-

- domised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(5):369-84.
106. Jardine MJ, Mahaffey KW, Neal B, Agarwal R, Bakris GL, Brenner BM, et al. The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDESCENCE) Study Rationale, Design, and Baseline Characteristics. *Am J Nephrol.* 13 de diciembre de 2017;46(6):462-72.
 107. Wakisaka M, Yoshinari M, Asano T, Iino K, Nakamura S, Takata Y, et al. Normalization of glucose entry under the high glucose condition by phlorizin attenuates the high glucose-induced morphological and functional changes of cultured bovine retinal pericytes. *Biochim Biophys Acta.* 1999;1453(1):83-91.
 108. Beltramo E, Porta M. Pericyte loss in diabetic retinopathy: mechanisms and consequences. *Curr Med Chem.* 2013;20(26):3218-25.
 109. Takakura S, Toyoshi T, Hayashizaki Y, Takasu T. Effect of ipragliflozin, an SGLT2 inhibitor, on progression of diabetic microvascular complications in spontaneously diabetic Torii fatty rats. *Life Sci.* 2016;147:125-31.
 110. Ott C, Jumar A, Striepe K, Friedrich S, Karg MV, Bramlage P, et al. A randomised study of the impact of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16:26.
 111. Ueta K, Ishihara T, Matsumoto Y, Oku A, Nawano M, Fujita T, et al. Long-term treatment with the Na⁺-glucose cotransporter inhibitor T-1095 causes sustained improvement in hyperglycemia and prevents diabetic neuropathy in Goto-Kakizaki Rats. *Life Sci.* 2005;76(23):2655-68.
 112. Zhuo JL, Li XC. Proximal Nephron. *Compr Physiol.* 2013;3(3):1079-123.
 113. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(9):853-62.
 114. Muskiet MHA, van Bommel EJ, van Raalte DH. Antihypertensive effects of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(3):188-9.
 115. Vallon V, Platt KA, Cunard R, Schroth J, Whaley J, Thomson SC, et al. SGLT2 Mediates Glucose Reabsorption in the Early Proximal Tubule. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(1):104-12.
 116. Packer M. Role of the sodium-hydrogen exchanger in mediating the renal effects of drugs commonly used in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2017;20(4):800-11.
 117. Pessoa TD, Campos LCG, Carraro-Lacroix L, Girardi ACC, Malnic G. Functional role of glucose metabolism, osmotic stress, and sodium-glucose co-transporter isoform-mediated transport on Na⁺/H⁺ exchanger isoform 3 activity in the renal proximal tubule. *J Am Soc Nephrol JASN.* septiembre de 2014;25(9):2028-39.
 118. Lovshin JA, Gilbert RE. Are SGLT2 inhibitors reasonable antihypertensive drugs and renoprotective? *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(6):551.
 119. Sha S, Polidori D, Heise T, Natarajan J, Farrell K, Wang S-S, et al. Effect of the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(11):1087-95.
 120. Pfeifer M, Townsend RR, Davies MJ, Vijapurkar U, Ren J. Effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, on blood pressure and markers of arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus: a post hoc analysis. *Cardiovasc Diabetol [Internet].* 2017 [citado 6 de junio de 2018];16(1). Disponible en: <http://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-017-0511-0>
 121. Shigiyama F, Kumashiro N, Miyagi M, Ikehara K, Kanda E, Uchino H, et al. Effectiveness of dapagliflozin on vascular endothelial function and glycemic control in patients with early-stage type 2 diabetes mellitus: DEFENCE study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(85):1-12.
 122. Baker WL, Smyth LR, Riche DM, Bourret EM, Chamberlin KW, White WB. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens JASH.* 2014;8(4):262-275.e9.
 123. 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. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(6):e004007.
 124. Townsend RR, Machin I, Ren J, Trujillo A, Kawaguchi M, Vijapurkar U, et al. Reductions in Mean 24-Hour Ambulatory Blood Pressure After 6-Week Treatment With Canagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. *J Clin Hypertens Greenwich Conn.* 2016;18(1):43-52.
 125. Amin NB, Wang X, Mitchell JR, Lee DS, Nucci G, Rusnak JM. Blood pressure-lowering effect of the sodium glucose co-transporter-2 inhibitor ertugliflozin, assessed via ambulatory blood pressure monitoring in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(8):805-8.
 126. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, Green A, Salsali A, Broedl UC, et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care.* 2015;38(3):420-8.
 127. Weber MA, Mansfield TA, Cain VA, Iqbal N, Parikh S, Ptaszynska A. Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* marzo de 2016;4(3):211-20.
 128. González Guíérrez R, Cedeño K, Angulo A, Moliné M, Añez R, Salazar J, et al. Hiperuricemia como factor de riesgo para obesidad en adultos de la ciudad de Maracay, Venezuela. *Latinoam Hipertens.* 2015;10(1):8-15.
 129. Kanbay M, Jensen T, Solak Y, Le M, Roncal-Jimenez C, Rivard C, et al. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. *Eur J Intern Med.* 2016;29:3-8.
 130. Davies MJ, Trujillo A, Vijapurkar U, Damaraju CV, Meininger G. Effect of