









# Aspectos moleculares y mecanismos de acción de los inhibidores de SGLT-2: más allá del control glucémico.

Tomás Rodríguez Yánez <sup>1</sup> , Lourdes Carolina Vázquez Jiménez <sup>2, 3</sup> , Rodrigo Andrés Daza Arnedo <sup>4</sup> , Jaime Arturo Dulce Muñoz <sup>5</sup> , Carlos Restrepo Guette <sup>6</sup> , Juan Diego Montejo Hernández <sup>4, 7</sup> , Valentina Ortiz Márquez <sup>8</sup> , Jorge Rico Fontalvo <sup>4, 7, 9</sup> .

1. Departamento de Medicina Interna, Universidad de Cartagena, Cartagena-Colombia.
2. Departamento de Nefrología Adultos, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción, Asunción-Paraguay.
3. Sociedad Paraguaya de Nefrología, Asunción-Paraguay
4. Comité de Riñón, diabetes y metabolismo, Asociación Colombiana de Nefrología e HTA, Bogotá-Colombia.
5. Departamento de Medicina Interna, Universidad del Sinú, Cartagena – Colombia.
6. Departamento de Medicina Interna, Universidad del Norte, Barranquilla – Colombia.
7. Departamento Nefrología, Nephromedical IPS, Medellín-Colombia.
8. Facultad de Medicina, Universidad de la Sabana, Bogotá-Colombia
9. Facultad de Medicina, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla-Colombia.


**Recibido:** Julio 1, 2022  
**Aceptado:** Julio 30, 2023  
**Publicado:** Agosto 15, 2023  
**Editor:** Dr. Franklin Mora Bravo.

#### Como citar:

Rodríguez T, Vázquez L, Daza R, Dulce J, Restrepo C, Montejo J, Ortiz V, Rico Fontalvo J. Aspectos moleculares y mecanismos de acción de los inhibidores de SGLT-2: más allá del control glucémico. REV SEN 2023;11(2):81-90.

DOI: <http://doi.org/10.56867/59>  
SOCIEDAD ECUATORIANA DE NEFROLOGÍA DIÁLISIS Y TRASPLANTE.

ISSN-L: 2953-6448

 Copyright 2023, Tomás Rodríguez, Lourdes Vázquez, Rodrigo Daza, Jaime Dulce, Carlos Restrepo, Juan Montejo, Valentina Ortiz, Jorge Rico Fontalvo. This article is distributed under the [Creative Commons CC BY-NC-SA 4.0 Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), which allows the use and redistribution, citing the source and the original author for non-commercial purposes.

## Resumen

**Introducción:** Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (iSGLT2), que han demostrado ser efectivos para mejorar el control glucémico, reducir el peso corporal y el riesgo cardiovascular. Actualmente, tienen indicaciones claras en falla cardíaca y nefropatía diabética.

**Objetivo de la revisión:** El objetivo de la presente revisión narrativa es la descripción de los mecanismos bioquímicos involucrados en los efectos beneficiosos de los iSGLT2 en el curso de la ERD y sus nuevas indicaciones en insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica.

#### Puntos importantes de la revisión:

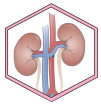
- Los iSGLT2 también tienen efectos miocárdicos directos, que incluyen la disminución de la hipertrofia ventricular, inhibición del tono simpático y el efecto natriurético produce disminución de la presión arterial sistólica de 5 mmHg.
- Los efectos metabólicos incluyen disminución de los lípidos séricos, disminución del peso de 3 kilos en 6 meses, disminución del tejido adiposo a nivel hepático con una pérdida continua de masa grasa.
- Otros usos experimentales se aplican en el campo del deterioro cognitivo de pacientes diabéticos.

**Conclusión:** Con un efecto terapéutico diverso, no limitados al mecanismo único del descenso de los niveles de glucemia, los iSGLT2 tienen nuevas indicaciones innovadoras.

#### Palabras clave:

**DeCS:** Diabetes Mellitus, Complicaciones de la Diabetes, Inhibidores del Cotransportador de Sodio-Glucosa 2, Insuficiencia Cardíaca, Insuficiencia Renal Crónica.

\* Autor de correspondencia



# Molecular aspects and mechanisms of action of SGLT-2 inhibitors: beyond glycemic control.

## Abstract

**Introduction:** Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2i) inhibitors effectively improve glycemic control and reduce body weight and cardiovascular risk. Currently, they have clear indications of heart failure and diabetic nephropathy.

**Objective of the review:** The present narrative study aims to describe the biochemical mechanisms involved in the beneficial effects of SGLT2i in ERD and its new indications in heart failure and chronic kidney disease.

### Essential points of the review:

- SGLT2 i also has direct myocardial effects, which include the reduction of ventricular hypertrophy, the inhibition of sympathetic tone, and the natriuretic impact, which produces a decrease in systolic blood pressure of 5 mmHg.
- Metabolic effects include a decrease in serum lipids, a weight loss of 3 kilos in 6 months, and a decrease in adipose tissue at the liver level with continuous fat mass loss.
- Other experimental uses are applied in the field of cognitive impairment in diabetic patients.

**Conclusion:** With a diverse therapeutic effect, not limited to the single mechanism of lowering blood glucose levels, SGLT2i has new innovative indications.

## Keywords:

**MESH:** Diabetes mellitus; Diabetes Complications; Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors; Heart Failure; Renal Insufficiency, Chronic.

La enfermedad renal diabética (ERD) es una complicación frecuente asociada a la diabetes mellitus (DM), siendo la principal causa de enfermedad renal en estadio terminal y requerimiento de diálisis a nivel mundial [1, 2]. La ERD se relaciona directamente con complicaciones cardiovasculares, progresión de la enfermedad renal crónica (ERC) y requerimiento de terapia de reemplazo renal (TRR) por lo cual, es importante dentro de los objetivos del tratamiento, el desarrollo de estrategias farmacológicas y no farmacológicas que permitan retrasar o cortar las vías patogénicas involucradas en esta enfermedad. Dentro de las estrategias farmacológicas para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, se han desarrollado intervenciones novedosas con evidencia creciente. Estas incluyen el uso de inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (iSGLT2), que han demostrado ser efectivos para mejorar el control glucémico, reducir el peso corporal y el riesgo cardiovascular. El objetivo de la presente revisión narrativa es la descripción de los mecanismos bioquímicos involucrados en los efectos

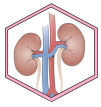
beneficiosos de los iSGLT2 en el curso de la ERD y sus nuevas indicaciones en insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica.

## Fisiología renal

### Transporte de sodio

El sodio (Na<sup>+</sup>) es el catión más abundante del líquido extracelular (LEC) con una concentración entre 135 meq/l y 145 meq/l. A pesar de que constituye el 95 % de la osmolaridad, se encuentra en equilibrio con la osmolaridad del líquido intracelular (LIC). El metabolismo del sodio estará regulado por dos variables: 1) el control de su excreción y 2) la regulación de su balance [3].

Al referirnos al control de excreción urinaria de sodio, considerando una tasa de filtración (TFG) de 180 l/día (125 ml/min) con una concentración plasmática de sodio promedio de 140 meq/l el sodio filtrado es de 25.000 meq/día. De esta cantidad, 24.750 (1.488 gr) son reabsorbidos y 25 meq (14 gr) son excretados siendo



reabsorbidos el 99% de sodio. La filtración y la reabsorción del sodio están enlazadas de tal forma que asegura la excreción a pesar de las fluctuaciones importantes en la TFG, como consecuencia del balance túbulo-glomerular. Por otro lado, para controlar la reabsorción, involucramos mecanismos como el paso de sodio desde el compartimiento intratubular hacia el LIC de la célula tubular y su paso desde LIC hacia el compartimiento plasmático [3].

En individuos sanos, el túbulo renal proximal es capaz de reabsorber toda la glucosa filtrada (aproximadamente 180 g/día) [4]. La reabsorción renal de glucosa requiere de la eliminación basolateral activa de sodio ( $\text{Na}^+$ ) mediante la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa que genera la fuerza impulsora electroquímica favoreciendo la entrada apical de glucosa a través del cotransportador sodio-glucosa (SGLT) impulsado por  $\text{Na}^+$  [4].

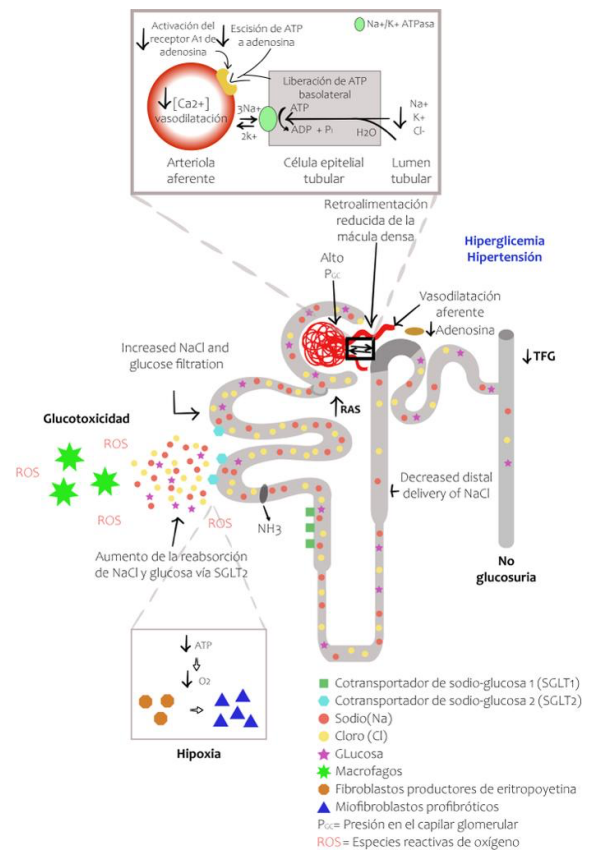
El primer paso en la reabsorción de sodio se debe al gradiente de concentración bajo del sodio en LIC de la célula tubular, lo que crea una diferencia de gradiente entre el lumen tubular y LIC, promoviendo el flujo espontáneo de sodio. Posteriormente el sodio debe ser transportado en forma activa (contragradiante) desde LIC hacia el plasma usando la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa. Este transporte activo secreta 3 moléculas de sodio por cada 2 de potasio.

El primer procesamiento del ultrafiltrado del plasma glomerular se produce a nivel del túbulo contorneado proximal (TCP) renal, el cual se divide en tres segmentos S1 (la porción contorneada proximal), S2 (la porción contorneada medial), S3 (la porción contorneada distal). Dos tercios del sodio filtrado será reabsorbido; en condiciones isotónicas y electroneutras, gracias a la reabsorción concomitante de cloro o bien por la secreción de simultánea de hidrógenos y la reabsorción de bicarbonato [3].

### Transporte de glucosa

En los segmentos S1, S2 y S3 en una primera etapa la glucosa es transportada a la membrana basolateral por los cotransportadores de sodio y glucosa (SGLT1-SGLT2) lo que acumula glucosa en el epitelio [3, 5]. Las concentraciones de gradiente de glucosa entre la célula y el plasma conduce a un segundo paso: la salida pasiva de glucosa a través de la membrana basolateral hacia el plasma por la vía GLUT2 [5]. La bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  mantiene el gradiente de sodio a través de la membrana apical, sacando sodio desde la célula hacia el plasma.

El transporte activo de sodio a través de la membrana apical de las células del TCP, es mediado por un co-transportador cuyo principal soluto es la glucosa. La molécula necesitará pasar al interior de la célula a favor del gradiente electroquímico uniéndose al simport SGLT2. Siendo los SGLT, miembros de la familia de transportadores de solutos 5 (SLC5), que son proteínas de membrana que median el movimiento de la glucosa, los osmolitos, las vitaminas, los aminoácidos además de los iones [6]. La familia de SLC5 tiene 12 miembros responsables del cotransporte de iones  $\text{Na}^+$  acoplado a glucosa, colina, ácidos grasos de cadena corta y mioinositol [6]. En los siguientes apartados nos proponemos describir con mayor detalle los efectos a diferentes niveles de estos cotransportadores.

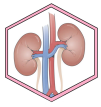


**Figura 1. Compromiso renal en pacientes diabéticos.** Hiperglicemia, hiperfiltración glomerular, aumento de glucosuria y natriuresis, glucotoxicidad e hipoxia renal, aumento estrés oxidativo y de los ROS. Los inhibidores SGLT-2 mejoran todos estos efectos adversos renales. Tomado y adaptado de la Rico-Fontalvo J, et al. J Clin. Nephrol 2020;4(1):44-45.

## Hiperfiltración glomerular en enfermedad renal diabética

La hiperfiltración glomerular en la enfermedad renal diabética (ERD) se presenta tempranamente con pérdida de la reserva funcional renal. Aunque falta una definición universalmente aceptada, la definiremos como tener una TFG espontáneamente elevada a dos desviaciones estándar del valor normal, lo que varía entre 130-140 ml/min por 1.73 m<sup>2</sup> en sujetos con dos riñones funcionantes [7, 8]. La patogenia de la hiperfiltración es compleja. Esta mediada por diferentes mecanismos, desde la aparición de la diabetes, los riñones aumentarán de tamaño debido a la expansión de la nefrona por hipertrofia glomerular (glomerulomegalia) y del túbulo proximal, causado por citoquinas y factores de crecimiento mediado en respuesta de hiperglicemia (Figura 1) [9, 10].

Existen unos factores pre y post glomerulares que darán como resultado un desbalance humoral vasoactivo dirigidos a favorecer el fenómeno de hiperfiltración [9, 11].



La sobre estimulación producida por el aumento continuo de glucosa, estimula la sobre-estimulación tanto de los receptores SGLT5 como de los intercambiadores de sodio / hidrógeno (NHE), lo que conduce a vasodilatación de la arteriola aferente y aumento de la filtración intra-renal [9, 12, 13]. Para pacientes que cursan con síndrome metabólico, la obesidad aumenta la presión intra-abdominal y la acumulación de grasa perirrenal, esto ayuda a comprimir las asas de Henles. Lo anterior, favorece a una mayor reabsorción tubular de sodio [8, 14, 15]. En conjunto, la hiperplasia glomerular, la hipertrofia tubular y la hiperabsorción tubular disminuyen la presión intratubular y la presión hidráulica en el espacio de Bowman, lo que aumenta el gradiente neto de presión que perpetúan la hiperfiltración [8, 16, 17].

## Mecanismos hemodinámicos de los inhibidores de SGLT-2

Los ISGLT-2 tienen funciones en diversos sistemas, se conoce que a nivel cardiovascular estos medicamentos producen una disminución de la presión arterial, así como de la post-carga, debido a su efecto natriurético y glucosúrico dado por la diuresis osmótica. De esta manera se genera una gran disminución del líquido intersticial en comparación con la movilización del líquido intravascular, y por este motivo se da una liberación de agua y electrolitos en el intercambiador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  (NH1), que también permite activar de forma secundaria el intercambiador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$  reduciendo los niveles de sodio y calcio intracelular, lo cual ha demostrado efectos cardioprotectores [18]. Por estos mecanismos se genera disminución del líquido extracelular, menor consumo de  $\text{O}_2$  miocárdico, menor tensión del ventrículo. Además, favorece la disminución de la hipertrofia ventricular con menor congestión pulmonar, lo cual tiene implicaciones positivas en el mejoramiento del edema periférico [19, 20]. Otro efecto benéfico e importante a nivel cardiovascular es la inhibición del tono simpático y sobreactividad del SRAA con mejoría en el tejido miocárdico y su impacto en la hipertensión y falla cardíaca [21]. Debido a su efecto antiinflamatorio disminuye la apoptosis, así como el estrés oxidativo; tiene un impacto positivo en la remodelación cardíaca, y gracias a la estimulación angiogénica, se da mejor flujo sanguíneo a nivel tisular [22]. Diversos estudios como EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE, TIMI-58, VERTIS CV, DAPA-HF, DELIVER, EMPEROR-REDUCED, SOLOIST WHF, EMPEROR-PRESERVED, SCORED, CREDENCE, DAPA-CKD han demostrado diversidad de resultados positivos en MACE (eventos adversos mayores cardiovasculares) y con esto sus recomendaciones en la práctica clínica [23–32].

Los iSGLT-2 son moléculas con pleiotropía, con un efecto no exclusivo renal del sustrato de acción, con un efecto natriurético importante que tiene un impacto favorable en la curva de Frank-Starling, con disminución de la precarga, reducción de hasta 5 mmhg de presión arterial sistólica y hasta 2 mmhg de presión diastólica, lo que se traduce en mejoría en la rigidez arterial y podría mejorar la función endotelial [33].

El equilibrio hídrico negativo lleva a concentraciones más bajas de líquido extracelular y volumen plasmático, reducción de la post-carga, mejorando la función del ventrículo izquierdo, con menor esfuerzo cardíaco y demanda de oxígeno [34].

A nivel de miocardio, los iSGLT-2 son capaces de optimizar el metabolismo celular a partir de generación de cuerpos cetónicos, tanto en ayuno como en estados post-pandriales, asociado a mejoría de función ventricular [35].

El estudio de Baartscheer et al. demostró que el uso de iSGLT2 disminuye la concentración de sodio intracelular y calcio, en el cardiomiocito, por inhibición de intercambiador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ , lo que podría ejercer efecto cardioprotector [36].

## Mecanismos metabólicos y anti-inflamatorios de los inhibidores de SGLT-2

Entre los principales efectos metabólicos de los iSGLT2 se encuentra el de producir un estado similar al ayuno por bloqueo de canales, llevando a la disminución de la glucemia, impactando en la HbA1c con disminuciones de 0.5-1.0% [37, 38]. La disminución secundaria de la insulina debido a la liberación de glucagón incrementa la gluconeogénesis, y por este mecanismo se presenta una reducción en los niveles de lípidos mediante la lipólisis y oxidación de lípidos [22, 39]. Adicionalmente, este grupo de fármacos reduce la glucotoxicidad intra-renal, y de esta manera tiene efectos anti-inflamatorios intrarenales, con disminución del stress oxidativo, mejoría de la sensibilidad a la insulina y la función de las células  $\beta$ -pancreáticas [40]. El efecto logrado está dado por la disminución tanto en los niveles de glucemia en ayunas como posprandial [41]. Un efecto importante es la pérdida de peso de 2-3 kg en 6 meses, disminuyendo el tejido adiposo, debido a la pérdida calórica que se da gracias al aumento de la glucosuria [21, 38, 42]. En cuanto al metabolismo de lípidos, estas moléculas generan una disminución de los niveles de triglicéridos y elevación del colesterol HDL, con el consecuente beneficio en el riesgo cardiovascular [43, 44]. A nivel hepático, se da una reducción del contenido graso con la reducción secundaria en los biomarcadores de lesión en los hepatocitos, evidenciando de esta manera los efectos benéficos en la esteatosis hepática [45–47]. Adicionalmente, existe un impacto positivo a nivel cardiovascular, por la disminución de los niveles séricos de ácido úrico secundario al efecto uricosúrico de los iSGLT2 [48].

Los iSGLT-2 al reducir los niveles de glucosa producen cambios agudos sobre el glucógeno y la gluconeogénesis, debido al aumento temprano de los niveles de glucagón dado por la actividad inhibitoria parácrina dentro del islote. Se presume que podrían actuar directamente sobre las células  $\alpha$ , lo que reduce la captación de glucosa dependiente de SGLT1 y libera glucagón, esto desencadena producción de glucosa hepática, mediada por la glucogenólisis y posteriormente gluconeogénesis, todo esto prioriza la utilización de

fuentes de energía por otros medios, de manera que genera lipólisis y liberación de ácidos grasos no esterificados, para formación de cetonas [49, 50].

Los pacientes que reciben i-SGLT2 periódicamente tienen pérdida de masa grasa, disminución de la grasa visceral y reducción de la esteatosis, efectos que son potencialmente beneficiosos para la salud cardiovascular [28, 36]. Al promover la glucosuria, brinda la oportunidad de tener un balance energético negativo, aumentar la pérdida calórica, que favorece la pérdida de peso [49, 51, 52].

## Mecanismos adicionales de los inhibidores de SGLT-2

Otros mecanismos adicionales que explican la reducción del estrés oxidativo, es la disminución de la actividad de la NADPH oxidasa, mejoría de la función mitocondrial y control glucémico [53]. Así mismo al reducir el estado hiperglucémico, hay una disminución de la expresión de citoquinas pro-inflamatorias [53, 54]. Es importante también resaltar el papel que juegan los ISGLT2 en la mejoría de la disfunción endotelial gracias a los efectos pleiotrópicos sistémicos [1, 55].

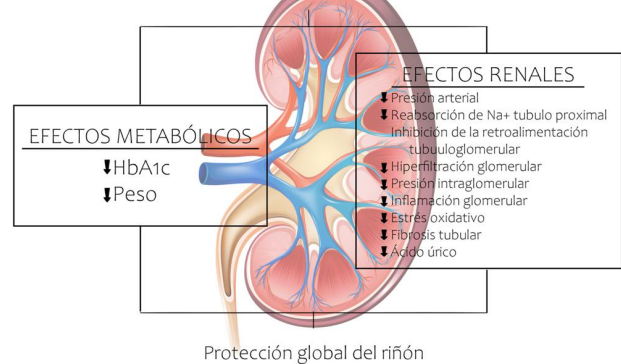
## Perspectivas en el uso de iSGLT-2

Las investigaciones de seguridad cardiovascular de los iSGLT-2, específicamente la experiencia derivada del estudios como Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 diabetic Mellitus (EMPA-REG OUTCOME) con empagliflozina, CANagliflozin cardiovascular Assessment Study (CANVAS) con canagliflozina y DECLARE-TIMI 58 con dapagliflozina, mostraron que son cardioprotectores, con reducción directa de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) [23, 24, 26, 37]. Dentro de los resultados secundarios, se evidenció un importante impacto en desenlaces renales y falla cardíaca, por ello los beneficios de este grupo de medicamentos van más allá del tratamiento de la DM (Figura 2).

## Uso experimental de iSGLT-2 en cáncer

En cáncer, se ha evidenciado en modelos experimentales, que la expresión de transportadores SGLT2 y GLUT bloquean la captación de glucosa por parte de las células cancerígenas. Lo anterior presume una potencial diana terapéutica, debido a que se establece una reprogramación metabólica [56, 57].

### MECANISMOS DE NEFROPROTECCIÓN CON INHIBIDORES DE SGLT2



**Figura 2.** Mecanismos de nefroprotección con inhibidores de SGLT-2. Tomado y adaptado de la Rico-Fontalvo J, et al. *J Clin. Nephrol* 2020;4 (1): 44-45 [37, 58].

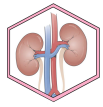
## Mejoría cognitiva con el uso de iSGLT-2

Los pacientes con diabetes tienen un mayor riesgo de sufrir deterioro cognitivo. Los inhibidores de SGLT2 son liposolubles y alcanzan una relación cerebro/suero de 0.3 a 0.5. Los receptores SGLT están presentes en el sistema nervioso central (SNC). Las flozinas no son completamente selectivas para SGLT2 y tienen afinidad por el receptor SGLT1, que se asocia con la protección contra el daño cerebral por isquemia/reperusión. Los SGLT2i muestran un efecto antiinflamatorio y antiaterosclerótico, incluida la reducción de las citoquinas proinflamatorias, la polarización de los macrófagos M2, la inhibición del inflammasoma JAK2/STAT1 y NLRP3, así como la regresión del cIMT. También mitigan el estrés oxidativo. Los SGLT2i mejoran la función endotelial, previenen la remodelación y ejercen un efecto protector sobre la unidad neurovascular, la barrera hematoencefálica, los pericitos, los astrocitos, la microglía y los oligodendrocitos. Las flozinas también pueden inhibir la AChE, lo que contribuye a la mejora cognitiva. La empagliflozina aumenta significativamente el nivel de BDNF cerebral, que modula la neurotransmisión y garantiza el crecimiento, la supervivencia y la plasticidad de las neuronas. Además, podrían restaurar el ritmo circadiano de activación de mTOR, lo que supone un hallazgo bastante novedoso en el campo de la investigación sobre enfermedades metabólicas y deterioro cognitivo. Los iSGLT2 tienen un gran potencial para proteger contra la aterosclerosis y el deterioro cognitivo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 [59].

## Efectos secundarios de los iSGLT-2

Un reciente metaanálisis, donde incluyeron 13 estudios con iSGLT-2 e incluyó más de 90.000 pacientes, logro precisar algunos de los





eventos adversos relacionados con el empleo de iSGLT-2. En general, son medicamentos muy seguros. De manera consistente, todos estos agentes farmacológicos incrementan el riesgo de infecciones urogenitales micóticas. No obstante, en la mayoría de los casos su tratamiento suele ser sencillo. No incrementan los eventos de infección urinaria grave y, por otro lado, la incidencia de cetoacidosis global suele ser baja, aproximadamente 0.1%. Puede darse en los pacientes diabéticos, un incremento en el riesgo de amputaciones de miembros

inferiores, especialmente asociado al uso de canagliflozina, por ello se requieren estudios adicionales que permitan precisar subpoblaciones con riesgo incrementado de eventos adversos, donde una vigilancia estricta de los mismos podría permitir el empleo de los mismos y por su puesto reducir las limitaciones en su empleo. Un aspecto muy importante, al contrario de lo que se podría pensar, es que estos medicamentos disminuyen la incidencia de lesión renal aguda [47]. Un resumen de los efectos secundarios se presenta en la tabla 1.

**Tabla 1.** Efectos secundarios de los SGLT2

Efecto adverso	Riesgo medido	Riesgo comparado	Posible etiología asociada
Infecciones urinarias.	3 veces más		Presencia de glucosa urinaria y malos hábitos retencionistas.
Amputaciones de miembros inferiores.	6.3 vs. 3.4 por mil pacientes/año comparado a placebo.	Igual riesgo comparado con otros antihipertensivos orales.	Depleción de volumen
Fracturas no vertebrales.	HR 1.56 (IC 95 % 1.18-2.06)	Igual riesgo que GLP-1	SGLT2-i puede predisponer a la deshidratación y a un mayor riesgo de caídas en pacientes mayores.
Aumento del fósforo sérico, PTH y FGF-23.	Aumento del 11 % fósforo, 15 % de la PTH y 20 % FGF-23.		La inhibición de SGLT2 podría promover la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal
Cetoacidosis diabética euglicémica.	Riesgo no medido.		SGLT2-i aumenta la propensión a la producción de cetonas
Lesión renal aguda.	Riesgo no medido.		Depleción de volumen no reconocida durante el tratamiento con iSGLT2. Nefrotoxicidad. Uricosuria con depósito de cristales, inflamación y estrés oxidativo.
Gangrena de Fournier.	55 casos únicos.		

## Conclusión

El efecto terapéutico de los iSGLT2 es muy diverso, no limitados al mecanismo único del descenso de los niveles de glucemia. El efecto terapéutico incluye adicionalmente acciones hemodinámicas, antiinflamatorias y pleiotrópicas, y la evidencia de estos medicamentos con estudios clínicos aleatorizados aumenta cada día en patologías que anteriormente no eran objetivo para su uso, tal es el caso de la falla cardíaca y la enfermedad renal crónica, por lo que considerando su uso adecuado, teniendo en cuenta sus efectos secundarios, los iSGLT-2 se constituyen en un grupo de medicamentos que cumplen todos los requisitos para ser considerados una terapia innovadora.

### Abreviaturas

iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2.  
ERD: enfermedad renal diabética.  
DM: diabetes mellitus.  
TRR: terapia de reemplazo renal.

## Información suplementaria

Materiales suplementarios no han sido declarados.

### Agradecimientos

No aplica.

### Contribuciones de los autores

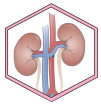
JRF, RDA, JMH y TRY: concepción, escritura del artículo, análisis de conclusiones.  
JD, VO y CR: búsqueda bibliográfica, escritura del artículo y revisión de gráficas.  
LCVJ: redacción abstract, revisión y ajustes finales del artículo y análisis de las conclusiones.

### Financiamiento

La fuente de financiación para este artículo fue con recursos propios.

### Disponibilidad de datos o materiales

Los conjuntos de datos generados y analizados durante el estudio actual no están disponibles públicamente debido a la confidencialidad de los participantes, pero



están disponibles a través del autor correspondiente a pedido académico razonable.

## Declaraciones

### Aprobación del comité de ética y consentimiento para participar

No aplica.

### Consentimiento para publicación

No aplica cuando no se publican imágenes o fotografías del examen físico o radiografías/tomografías/resonancias de pacientes.

## Conflictos de interés

Tomas Rodríguez, Lourdes Carolina Vázquez y Jaime Dulce, Carlos Restrepo y Valentina Ortiz: no declaran conflicto de interés

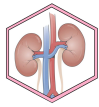
Rodrigo Daza Arnedo: declara que ha recibido honorarios por conferencias para Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk y Bayer. Ha participado en Advisory Board con AZ, Boehringer Ingelheim y Novo Nordisk.

Juan Montejo Hernández: declara que ha recibido honorarios por conferencias para Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Sanofi, Novartis, Bayer. Ha participado en Advisory Board con AZ, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk.

Jorge Rico Fontalvo declara que ha recibido honorarios por conferencias para Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Lilly, Sanofi, Novartis, Abbvie, Merck y Bayer. Ha participado en Advisory Board con AZ, Boehringer Ingelheim, Bayer y Novo Nordisk.

## Referencias

1. Rico-Fontalvo J, Daza-Arnedo R, Rodríguez-Yanez T, Martínez-Avila M, Cabrales J, Cardona-Blanco M, et al. Inflammation and Diabetic Kidney Disease: New Perspectives. *J Biomed Res Environ Sci*. 2022;3(7):779-86. [Jelsciences/1328](https://doi.org/10.2196/jbiomed.1328)
2. Arnedo RD, Fontalvo JER, Salcedo NA, Alfaro M, Torrejano DN, Blanco MC, et al. Finerenone y su papel en la enfermedad renal diabética. Estado del arte. *Arch Med*. 2022;18(1):5. [Dialnet.uniri-oja.es/8397843](https://doi.org/10.3397843)
3. Ghezzi C, Loo DDF, Wright EM. Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2. *Diabetologia*. 2018 Oct;61(10):2087-2097. doi: [10.1007/s00125-018-4656-5](https://doi.org/10.1007/s00125-018-4656-5). Epub 2018 Aug 22. PMID: 30132032; PMCID: PMC6133168.
4. Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. *Annu Rev Physiol*. 2021 Feb 10;83:503-528. doi: [10.1146/annurev-physiol-031620-095920](https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-031620-095920). Epub 2020 Nov 16. PMID: 33197224; PMCID: PMC8017904.
5. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev*. 2011 Apr;91(2):733-94. doi: [10.1152/physrev.00055.2009](https://doi.org/10.1152/physrev.00055.2009). PMID: 21527736. [Journals.physiol.org/10.1152](https://doi.org/10.1152/journals.physiol.00055.2009)
6. Kaur P, Behera BS, Singh S, Munshi A. "The pharmacological profile of SGLT2 inhibitors: Focus on mechanistic aspects and pharmacogenomics". *Eur J Pharmacol*. 2021 Aug 5;904:174169. doi: [10.1016/j.ejphar.2021.174169](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174169). Epub 2021 May 11. PMID: 33984301.
7. Cachat F, Combescure C, Cauderay M, Girardin E, Chehade H. A systematic review of glomerular hyperfiltration assessment and definition in the medical literature. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Mar 6;10(3):382-9. doi: [10.2215/CJN.03080314](https://doi.org/10.2215/CJN.03080314). Epub 2015 Jan 7. PMID: 25568216; PMCID: PMC4348676.
8. Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, van Bommel EJ, Heerspink HJ, van Raalte DH, Joles JA. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Apr;28(4):1023-1039. doi: [10.1681/ASN.2016060666](https://doi.org/10.1681/ASN.2016060666). Epub 2017 Jan 31. PMID: 28143897; PMCID: PMC5373460.
9. Rico Fontalvo JE. Diabetic kidney disease: from face to prevention, diagnosis and early intervention. *Rev. Colomb. Nefrol*. 2020;7(2). [RevistaNefrologia/506](https://doi.org/10.56867/59)
10. Hostetter TH. Hypertrophy and hyperfunction of the diabetic kidney. *J Clin Invest*. 2001 Jan;107(2):161-2. doi: [10.1172/JCI12066](https://doi.org/10.1172/JCI12066). PMID: 11160131; PMCID: [PMC199186](https://doi.org/10.1172/JCI12066).
11. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int*. 1996 Jun;49(6):1774-7. doi: [10.1038/ki.1996.265](https://doi.org/10.1038/ki.1996.265). PMID: 8743495.
12. Chagnac A, Herman M, Zingerman B, Eran A, Rozen-Zvi B, Hirsh J, Gafter U. Obesity-induced glomerular hyperfiltration: its involvement in the pathogenesis of tubular sodium reabsorption. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Dec;23(12):3946-52. doi: [10.1093/ndt/gfn379](https://doi.org/10.1093/ndt/gfn379). Epub 2008 Jul 12. PMID: 18622024.
13. Muskiet MH, Smits MM, Morsink LM, Diamant M. The gut-renal axis: do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes? *Nat Rev Nephrol*. 2014 Feb;10(2):88-103. doi: [10.1038/nrneph.2013.272](https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.272). Epub 2013 Dec 24. Erratum in: *Nat Rev Nephrol*. 2014 Jul;10(7):362. PMID: 24375052.
14. Alonso-Galicia M, Dwyer TM, Herrera GA, Hall JE. Increased hyaluronic acid in the inner renal medulla of obese dogs. *Hypertension*. 1995 Apr;25(4 Pt 2):888-92. doi: [10.1161/01.hyp.25.4.888](https://doi.org/10.1161/01.hyp.25.4.888). PMID: 7721449.
15. Henegar JR, Bigler SA, Henegar LK, Tyagi SC, Hall JE. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *J Am Soc Nephrol*. 2001 Jun;12(6):1211-1217. doi: [10.1681/ASN.V1261211](https://doi.org/10.1681/ASN.V1261211). PMID: 11373344.
16. Persson P, Hansell P, Palm F. Tubular reabsorption and diabetes-induced glomerular hyperfiltration. *Acta Physiol (Oxf)*. 2010 Sep;200(1):3-10. doi: [10.1111/j.1748-1716.2010.02147.x](https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2010.02147.x). Epub 2010 May 27. PMID: 20518753; PMCID: PMC2919631.
17. Vallon V, Richter K, Blantz RC, Thomson S, Osswald H. Glomerular hyperfiltration in experimental diabetes mellitus: potential role of tubular reabsorption. *J Am Soc Nephrol*. 1999 Dec;10(12):2569-76. doi: [10.1681/ASN.V10122569](https://doi.org/10.1681/ASN.V10122569). PMID: 10589696.
18. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018



Oct;61(10):2108-2117. doi: [10.1007/s00125-018-4670-7](https://doi.org/10.1007/s00125-018-4670-7). Epub 2018 Aug 22. PMID: 30132036.

19. Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, Sharma K, Jandeleit-Dahm KA, Zoungas S, Rossing P, Groop PH, Cooper ME. Diabetic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Jul 30;1:15018. doi: [10.1038/nrdp.2015.18](https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.18). PMID: 27188921; PMCID: PMC7724636.

20. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJV, Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Mar;20(3):479-487. doi: [10.1111/dom.13126](https://doi.org/10.1111/dom.13126). Epub 2017 Nov 15. PMID: 29024278.

21. Scheen AJ. Effect of SGLT2 Inhibitors on the Sympathetic Nervous System and Blood Pressure. *Curr Cardiol Rep*. 2019 Jun 21;21(8):70. doi: [10.1007/s11886-019-1165-1](https://doi.org/10.1007/s11886-019-1165-1). PMID: 31227915.

22. Lopera Vargas JM, Rico Fontalvo JE, Melgarejo R. E, Castillo Barrios GA, Ramírez Rincón A, Gomez AM, Martínez Rojas S, Ibatá Bernal L. Effect of pharmacological therapies for glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus on vascular outcomes. *Rev. Colomb. Nefrol*. 2020;7(1). doi: [10.22265/acnef.7.1.372](https://doi.org/10.22265/acnef.7.1.372)

23. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117-28. doi: [10.1056/NEJMoa1504720](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720). Epub 2015 Sep 17. PMID: 26378978.

24. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):644-657. doi: [10.1056/NEJMoa1611925](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925). Epub 2017 Jun 12. PMID: 28605608.

25. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306. doi: [10.1056/NEJMoa1811744](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744). Epub 2019 Apr 14. PMID: [30990260](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30990260/).

26. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al.; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):347-357. doi: [10.1056/NEJMoa1812389](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389). Epub 2018 Nov 10. PMID: 30415602.

27. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008. doi: [10.1056/NEJMoa1911303](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303). Epub 2019 Sep 19. PMID: 31535829.

28. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020

Oct 8;383(15):1413-1424. doi: [10.1056/NEJMoa2022190](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190). Epub 2020 Aug 28. PMID: 32865377.

29. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al.; SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021 Jan 14;384(2):117-128. doi: [10.1056/NEJMoa2030183](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030183). Epub 2020 Nov 16. PMID: 33200892.

30. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al.; SCORED Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2021 Jan 14;384(2):129-139. doi: [10.1056/NEJMoa2030186](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030186). Epub 2020 Nov 16. PMID: 33200891.

31. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al.; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021 Oct 14;385(16):1451-1461. doi: [10.1056/NEJMoa2107038](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038). Epub 2021 Aug 27. PMID: 34449189.

32. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446. doi: [10.1056/NEJMoa2024816](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816). Epub 2020 Sep 24. PMID: 32970396.

33. Verma S, McMurray JJV, Cherney DZI. The Metabolodiuretic Promise of Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 Inhibition: The Search for the Sweet Spot in Heart Failure. *JAMA Cardiol*. 2017 Sep 1;2(9):939-940. doi: [10.1001/jamacardio.2017.1891](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.1891). PMID: 28636701.

34. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2015 Jan;75(1):33-59. doi: [10.1007/s40265-014-0337-y](https://doi.org/10.1007/s40265-014-0337-y). PMID: 25488697.

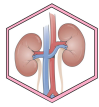
35. Verma S, Rawat S, Ho KL, Wagg CS, Zhang L, Teoh H, et al. Empagliflozin Increases Cardiac Energy Production in Diabetes: Novel Translational Insights Into the Heart Failure Benefits of SGLT2 Inhibitors. *JACC Basic Transl Sci*. 2018 Aug 26;3(5):575-587. doi: [10.1016/j.jacbts.2018.07.006](https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2018.07.006). PMID: 30456329; PMCID: PMC6234616.

36. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RC, Fiolet JW, Stienen GJ, Coronel R, Zuurbier CJ. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na<sup>+</sup> through inhibition of the cardiac Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia*. 2017 Mar;60(3):568-573. doi: [10.1007/s00125-016-4134-x](https://doi.org/10.1007/s00125-016-4134-x). Epub 2016 Oct 17. PMID: 27752710; PMCID: PMC6518059.

37. Rico-Fontalvo J, Daza-Arnedo R, Cardona-Blanco MX, Leal-Martínez V, Abuabara-Franco E, Pajaro-Galvis N, et al. SGLT2 Inhibitors and nephroprotection in diabetic kidney disease: From mechanisms of action to the latest evidence in the literature. *J Clin Nephrol*. 2020;4(1):044-55. [Heighpubs.org/jcn/1058](https://heighpubs.org/jcn/1058)

38. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Feb 4;75(4):422-434. doi:





[10.1016/j.jacc.2019.11.031](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.031) Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2020 Sep 22;76(12):1505. PMID: 32000955.

39. Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, Grøndahl MF, Christensen MB, Knop FK, Vilsbøll T. Benefits and Harms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Nov 11;11(11):e0166125. doi: [10.1371/journal.pone.0166125](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166125) PMID: 27835680; PMCID: PMC5106000.

40. Mordi IR, Lang CC. Glucose-Lowering and Metabolic Effects of SGLT2 Inhibitors. *Heart Fail Clin*. 2022 Oct;18(4):529-538. doi: [10.1016/j.hfc.2022.03.004](https://doi.org/10.1016/j.hfc.2022.03.004) PMID: 36216483.

41. DeFronzo RA, Reeves WB, Awad AS. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol*. 2021 May;17(5):319-334. doi: [10.1038/s41581-021-00393-8](https://doi.org/10.1038/s41581-021-00393-8) Epub 2021 Feb 5. PMID: 33547417.

42. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Extraglycemic Effects of SGLT2 Inhibitors: A Review of the Evidence. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020 Jan 21;13:161-174. doi: [10.2147/DMSO.S233538](https://doi.org/10.2147/DMSO.S233538) PMID: 32021362; PMCID: PMC6982447.

43. Garnica-Cuellar JC, Lavalle-González FJ, Magaña-Serrano JA, Almeda-Valdés P, Cetina-Canto JA, Chávez-Iñiguez JS, et al. Documento de consenso sobre el uso de los iSGLT2 en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 [Consensus on the use of iSGLT2 in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus]. *Gac Med Mex*. 2022 Jan 28;158(Monografic 1):1-14. Spanish. doi: [10.24875/GMM.M21000596](https://doi.org/10.24875/GMM.M21000596) PMID: 35080818.

44. Pollock C, Neuen BL. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition: Rationale and Mechanisms for Kidney and Cardiovascular Protection in People With and Without Diabetes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2021 Jul;28(4):298-308. doi: [10.1053/j.ackd.2021.02.006](https://doi.org/10.1053/j.ackd.2021.02.006) PMID: 34922686.

45. Sattar N, Fitchett D, Hantel S, George JT, Zinman B. Empagliflozin is associated with improvements in liver enzymes potentially consistent with reductions in liver fat: results from randomised trials including the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Diabetologia*. 2018 Oct;61(10):2155-2163. doi: [10.1007/s00125-018-4702-3](https://doi.org/10.1007/s00125-018-4702-3) Epub 2018 Jul 31. PMID: 30066148; PMCID: PMC6133166.

46. Leiter LA, Forst T, Polidori D, Balis DA, Xie J, Sha S. Effect of canagliflozin on liver function tests in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2016 Feb;42(1):25-32. doi: [10.1016/j.diabet.2015.10.003](https://doi.org/10.1016/j.diabet.2015.10.003) Epub 2015 Nov 11. PMID: 26575250.

47. Yaribeygi H, Maleki M, Reiner Ž, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Mechanistic View on the Effects of SGLT2 Inhibitors on Lipid Metabolism in Diabetic Milieu. *J Clin Med*. 2022 Nov 4;11(21):6544. doi: [10.3390/jcm11216544](https://doi.org/10.3390/jcm11216544) PMID: 36362772; PMCID: PMC9653639.

48. Zhao Y, Xu L, Tian D, Xia P, Zheng H, Wang L, Chen L. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Feb;20(2):458-462. doi: [10.1111/dom.13101](https://doi.org/10.1111/dom.13101) Epub

2017 Sep 27. PMID: 28846182.

49. Thomas MC, Cherney DZI. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia*. 2018 Oct;61(10):2098-2107. doi: [10.1007/s00125-018-4669-0](https://doi.org/10.1007/s00125-018-4669-0) Epub 2018 Aug 22. PMID: 30132034.

50. Ferrannini E. Sodium-Glucose Co-transporters and Their Inhibition: Clinical Physiology. *Cell Metab*. 2017 Jul 5;26(1):27-38. doi: [10.1016/j.cmet.2017.04.011](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.04.011) Epub 2017 May 11. PMID: 28506519.

51. Cai X, Yang W, Gao X, Chen Y, Zhou L, Zhang S, Han X, Ji L. The Association Between the Dosage of SGLT2 Inhibitor and Weight Reduction in Type 2 Diabetes Patients: A Meta-Analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2018 Jan;26(1):70-80. doi: [10.1002/oby.22066](https://doi.org/10.1002/oby.22066) Epub 2017 Nov 22. PMID: 29165885.

52. Kurinami N, Sugiyama S, Nishimura H, Morita A, Yoshida A, Hieshima K, Miyamoto F, Kajiwara K, Jinnouchi K, Jinnouchi T, Jinnouchi H. Clinical Factors Associated with Initial Decrease in Body-Fat Percentage Induced by Add-on Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors in Patient with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Drug Investig*. 2018 Jan;38(1):19-27. doi: [10.1007/s40261-017-0580-6](https://doi.org/10.1007/s40261-017-0580-6) PMID: 29098566; PMCID: PMC5762773.

53. Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, Yamajuku D, Kihara R, Hayashizaki Y, Takasu T, Imamura M, Li Q, Tomiyama H, Kobayashi Y, Noda A, Sasamata M, Shibasaki M. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycaemia, oxidative stress, inflammation and liver injury in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats. *J Pharm Pharmacol*. 2014 Jul;66(7):975-87. doi: [10.1111/jphp.12223](https://doi.org/10.1111/jphp.12223) Epub 2014 Feb 17. PMID: 24533859.

54. Garvey WT, Van Gaal L, Leiter LA, Vijapurkar U, List J, Cuddihy R, Ren J, Davies MJ. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes. *Metabolism*. 2018 Aug;85:32-37. doi: [10.1016/j.metabol.2018.02.002](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.02.002) Epub 2018 Feb 13. PMID: [29452178](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.02.002)

55. Solini A, Giannini L, Seghieri M, Vitolo E, Taddei S, Ghiadoni L, Bruno RM. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol*. 2017 Oct 23;16(1):138. doi: [10.1186/s12933-017-0621-8](https://doi.org/10.1186/s12933-017-0621-8) PMID: 29061124; PMCID: PMC5654086.

56. Hung MH, Chen YL, Chen LJ, Chu PY, Hsieh FS, Tsai MH, Shih CT, Chao TI, Huang CY, Chen KF. Canagliflozin inhibits growth of hepatocellular carcinoma via blocking glucose-influx-induced  $\beta$ -catenin activation. *Cell Death Dis*. 2019 May 29;10(6):420. doi: [10.1038/s41419-019-1646-6](https://doi.org/10.1038/s41419-019-1646-6) PMID: 31142735; PMCID: PMC6541593.

57. Dutka M, Bobiński R, Francuz T, Garczorz W, Zimmer K, Ilczak T, Ćwiertnia M, Hajduga MB. SGLT-2 Inhibitors in Cancer Treatment-Mechanisms of Action and Emerging New Perspectives. *Cancers (Basel)*. 2022 Nov 25;14(23):5811. doi: [10.3390/cancers14235811](https://doi.org/10.3390/cancers14235811) PMID: 36497303; PMCID: PMC9738342.

58. Rico-Fontalvo J, Vázquez-Jiménez LC, Rodríguez-Yáñez T,



Daza-Arnedo R, Vergara-Serpa O, Uparella I, et al. Inhibidores de SGLT-2 en Nefropatía Lúpica. Podría considerarse una intervención de Nefroprotección. Rev Paraguaya Reumatol. diciembre de 2022;8(2):94-100. [Revista.spr.py/169](http://Revista.spr.py/169)

Effect of SGLT2 Inhibitors. Molecules 2021;26(23):7213. doi: [10.3390/molecules26237213](https://doi.org/10.3390/molecules26237213). PMID: 34885795; PMCID: PMC8659196.

59. Pawlos A, Broncel M, Woźniak E, Gorzelak-Pabiś P. Neuroprotective

**DOI:** Digital Object Identifier. **PMID:** PubMed Identifier.

---

## Nota del Editor

La REV SEN se mantiene neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales sobre mapas publicados y afiliaciones institucionales.

---