



iSGLT2 y su potencial efecto nefroprotector en pacientes con diabetes mellitus 2

Morales-Olvera D¹, Obregón-Aguilar A¹, Pérez-Mendoza MT¹, Zanabria-Giles P¹, Fanghänel-Salmón G², Sánchez-Reyes L²

Resumen

La diabetes mellitus 2 es una epidemia mundial, aunado a esto, la nefropatía diabética se ha convertido en la principal causa de insuficiencia renal en etapa terminal. En los pacientes con diabetes mellitus 2 existe sobreexpresión de los cotransportadores de glucosa ligados a la vía del sodio tipo 2 (SGLT2) que contribuyen al mantenimiento de la hiperglucemia. Por tanto, los inhibidores de este transportador representan un tratamiento innovador independiente de la acción de la insulina o la función de las células beta pancreáticas. En estudios recientes se ha demostrado que los iSGLT2 tienen efectos benéficos en la microvasculatura, en especial en la progresión de la nefropatía diabética. Este efecto no sólo se debe a la mejora del control glucémico, sino también a efectos directos en el riñón. Los iSGLT2, al inducir la glucosuria, revierten la glucotoxicidad renal. En estudios experimentales se ha observado que, además, se reduce la hiperfiltración, así como los marcadores inflamatorios y fibróticos. También se ha visto reducción del volumen circulante efectivo y aumento en la actividad de bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (bloqueadores RAA) circulantes, creando así un efecto nefroprotector.

PALABRAS CLAVE: diabetes mellitus tipo 2, nefropatía diabética, hiperfiltración glomerular, inhibidores de SGLT2, glucotoxicidad, nefroprotección, EMPA-REG OUTCOME.

Med Int Méx. 2017 July;33(4):503-510.

iSGLT2 and its potential nephroprotector effect in patients with diabetes mellitus 2.

Morales-Olvera D¹, Obregón-Aguilar A¹, Pérez-Mendoza MT¹, Zanabria-Giles P¹, Fanghänel-Salmón G², Sánchez-Reyes L²

Abstract

Type 2 diabetes mellitus 2 (DM2) is already a worldwide epidemic, in addition, diabetic nephropathy has become the leading cause of end-stage renal failure. In patients with DM2 there is an increased expression of the sodium-glucose cotransporters 2 (SGLT2) that contribute to the maintenance of hyperglycemia. Therefore, the inhibitors of this transporter represent an innovative therapy independent of the

¹Estudiantes de Medicina de la Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad de México.

²Unidad de Factores de Riesgo Cardiovascular, Hospital General de México y Clínica Integral del Paciente Diabético y Obeso, Hospital Ángeles Mocel, Ciudad de México.

Recibido: 30 de noviembre 2016

Aceptado: febrero 2017

Correspondencia

Dr. Guillermo Fanghänel Salmón
gfangh@yahoo.com

Este artículo debe citarse como

Morales-Olvera D, Obregón-Aguilar A, Pérez-Mendoza MT, Zanabria-Giles P y col. iSGLT2 y su potencial efecto nefroprotector en pacientes con diabetes mellitus 2. Med Int Méx. 2017 julio;33(4):503-510.

action of insulin or the function of pancreatic beta cells. Recent studies have shown that iSGLT2 have beneficial effects on microvasculature, especially in the progression of diabetic nephropathy. This effect is due not only to improved glycemic control but also to direct effects on the kidney. iSGLT2 induce glycosuria to reverse renal glucotoxicity. In experimental studies it has been observed that, in addition, hyperfiltration as well as inflammatory and fibrotic markers are reduced. There has also been a reduction in effective circulating volume and an increase in the activity of circulating renin-angiotensin-aldosterone system blockers (RAA blockers), thus creating a nephroprotective effect.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; diabetic nephropathy; glomerular hyperfiltration; SGLT2 inhibitors; glucose toxicity; nephroprotection; EMPA-REG OUTCOME

¹ Estudiantes de Medicina de la Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad de México.

² Unidad de Factores de Riesgo Cardiovascular, Hospital General de México y Clínica Integral del Paciente Diabético y Obeso, Hospital Ángeles Mocel, Ciudad de México.

Correspondence

Dr. Guillermo Fanghanel Salmón
gfangh@yahoo.com

ANTECEDENTES

La diabetes mellitus tipo 2 constituye uno de los problemas de salud pública con más relevancia en el mundo debido a sus complicaciones a largo plazo que repercuten en la mortalidad.¹ En México, hay 10.6 millones de diabéticos, con prevalencia de 8 por cada 100 personas mayores de 20 años, que incrementa con la edad, se calcula que posterior a los 50 años, son 20 de cada 100.²

En los diabéticos tipo 2, la prevalencia de nefropatía diabética varía de 39 a 50% y es la primera causa de insuficiencia renal en etapa terminal en México y en Estados Unidos.³

En la actualidad se cuenta con diversos grupos de medicamentos para el tratamiento de la diabetes mellitus 2, como: biguanidas, sulfonilureas, meglitinidas, tiazolidinedionas, inhibidores de alfa-glucosidasa, agonistas del receptor GLP-1, inhibidores de DPP-4, quelantes de ácidos biliares, agonistas de dopamina-2, entre otros, los cuales tienen un efecto nefroprotector escaso.⁴ Existe un grupo nuevo de interés para tratar la enfermedad, llamado inhibidores de SGLT2 (iSGLT2), los cuales han demostrado tener mayor

protección renal en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en comparación con otros medicamentos.

Los iSGLT2 tienen la capacidad de disminuir la glucosa de manera directamente proporcional a la tasa de filtrado glomerular. Por tanto, en la enfermedad renal crónica el efecto hipoglucemiante es reducido. Al contrario de muchos de los tratamientos actuales, el mecanismo de acción de los iSGLT2 es independiente de la acción de la insulina o la función de las células beta pancreáticas. Además, el mecanismo de acción de los iSGLT2 es complementario y no alternativo a otros agentes antidiabéticos.⁵

Los cotransportadores de glucosa ligados a la vía del sodio tipo 1 y 2 (SGLT1 y SGLT2) se encuentran en el riñón y son los encargados de la reabsorción de glucosa y de su devolución a la circulación sanguínea. El SGLT1 se encarga de 10% de la reabsorción de la glucosa filtrada mientras que el SGLT2 es responsable de la mayor parte de la reabsorción de ésta (80 a 90%).

El SGLT1 está en gran proporción en el aparato gastrointestinal y en el riñón en el segmento S3



del túbulo contorneado proximal. Este transportador es de baja capacidad para el transporte, pero de alta afinidad.

El SGLT2 se encuentra específicamente en el segmento S1 del túbulo contorneado proximal y tiene alta capacidad de transporte de glucosa, pero es de baja afinidad.⁵

En los pacientes con diabetes mellitus 2 la expresión de SGLT2 y GLUT2 está aumentada.⁶ Por tanto, en presencia de concentraciones elevadas de glucosa, los riñones continúan reabsorbiendo una gran proporción de la glucosa filtrada y esto contribuye al mantenimiento de la hiperglucemia.⁵

Los iSGLT2 son prometedores debido a la disminución en toxicidad por la hiperglucemia hacia las células β del páncreas. Otro efecto es que al disminuir la glucosa sérica se reduce la secreción excesiva de insulina y consecuentemente también su efecto de generar resistencia hacia ésta en otros tejidos diana (adipocitos, hígado, tejido esquelético).⁷

Existen tres iSGLT2 altamente selectivos, cuya administración se ha aprobado en diversas partes del mundo, éstos son: dapagliflozina, canagliflozina y empagliflozina. Su efecto es la reducción de la hiperglucemia secundaria a la reducción de la tasa de filtrado glomerular y el incremento concomitante de la excreción urinaria de glucosa.⁵

La inhibición de SGLT2 determina la reducción del volumen circulante efectivo y el aumento en la actividad de bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (bloqueadores RAA) circulantes, con lo que se crea un efecto nefroprotector.⁵

En cuanto a la seguridad de los iSGLT2, se ha estudiado la coadministración de empagliflozina

con otros medicamentos comúnmente recetados en pacientes diabéticos, incluidos otros agentes hipoglucemiantes por vía oral, warfarina, fármacos antihipertensivos (diuréticos, antagonistas del calcio e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA]), simvastatina y un anticonceptivo oral; los datos resultantes no han revelado interacciones riesgosas pertinentes.⁸

Aún así los datos acerca de la eficacia y seguridad a largo plazo de los iSGLT2 son todavía incompletos, y su administración en pacientes con diabetes mellitus 2 no puede considerarse con libre albedrío. Los efectos secundarios más comúnmente observados en pacientes tratados con iSGLT2 son infecciones de las vías urinarias y micóticas genitales. Los pacientes ancianos con enfermedad renal crónica y los que reciben tratamiento con diuréticos son más susceptibles a este riesgo. Así pues, la administración de iSGLT2 debe considerarse cuidadosamente y prescribir un esquema de fármacos con dosis apropiadas y medidas en el estilo de vida individualizadas, en especial para este tipo de pacientes.^{5,8}

EMPA-REG OUTCOME

El estudio EMPA-REG OUTCOME surge de la necesidad de conocer los efectos del grupo de fármacos de los iSGLT2 en la morbilidad y la mortalidad cardiovascular de los pacientes con diabetes mellitus 2.

El EMPA-REG fue diseñado y supervisado por Boehringer Ingelheim; Eli Lilly únicamente se limitó a cofinanciar el estudio.^{9,10}

Se trata de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo cuyo objetivo principal fue evaluar el efecto de la empagliflozina (10 o 25 mg una vez al día) como terapia coadyuvante al tratamiento de referencia contra el placebo en efectos cardiovasculares. El tratamiento de referencia consistió en hipogluce-

miantes y fármacos cardiovasculares (incluidos antihipertensivos e hipolipemiantes).^{9,10}

En los estudios *post hoc* se ha observado que este fármaco también tiene efectos en la microvasculatura, en especial en la progresión de la nefropatía diabética en los pacientes con alto riesgo cardiovascular.¹¹

En este apartado nos enfocaremos a estos resultados más que a los referentes a la protección cardiovascular. Este estudio se realizó en 590 sitios en 42 países en el periodo de septiembre de 2010 a abril de 2013.⁹ Participaron 7,020 pacientes con diabetes mellitus 2 y alto riesgo de eventos cardiovasculares. Además, estos pacientes tenían tasa de filtrado glomerular >30 /mil/min/1.73 m² basado en la fórmula de la Modificación de Dieta en la Enfermedad Renal simplificada de 4 variables (MDRD-4).¹¹

De los participantes, 97% completó el ensayo y el estado vital estaba disponible para 99% de estos pacientes al final del estudio. La duración media del tratamiento fue de 2.6 años y la media de tiempo de observación fue de 3.1 años.¹²

En este estudio se observaron algunos resultados microvasculares y renales que incluían la primera aparición de: inicio de la fotocoagulación de la retina, hemorragia vítrea, ceguera relacionada con la diabetes, nefropatía incipiente o empeoramiento de ésta. Los resultados sugieren que en el grupo de empagliflozina sucedió lo siguiente: las complicaciones microvasculares tuvieron disminución del riesgo relativo (RR) en 38% y específicamente las complicaciones renales tuvieron disminución de 39%. También se encontró disminución del RR en la progresión de la macroalbuminuria (disminución de 38%), elevación al doble de la creatinina sérica (disminución de 44%), así como en el inicio de diálisis (disminución de 55%). Los datos en cuanto a

albuminuria incipiente no tuvieron diferencia significativa entre ambos grupos.

Lo anterior implica menor riesgo de progresión de la nefropatía diabética y, por tanto, mejor pronóstico y mejor calidad de vida para los pacientes con diabetes mellitus 2.

Los mecanismos nefroprotectores de la empagliflozina son multifactoriales, pero los más importantes son los mecanismos directos.

Algunos pacientes en este estudio recibían ARA II y empagliflozina. Debido a la acción neuromoduladora de los ARA II y a los efectos nefroprotectores demostrados en este estudio, se recomienda la combinación de ambos fármacos en pacientes con diabetes mellitus 2 y enfermedad renal crónica.

Los resultados en cuanto a protección renal obtenidos en este estudio deben examinarse con cuidado, sobre todo si se quieren generalizar para los pacientes con diabetes mellitus 2, pero con riesgo cardiovascular bajo.¹¹

Mecanismos nefroprotectores

Comprender el papel que tienen los riñones en la fisiopatología de la diabetes mellitus 2 ha sido de particular interés, sobre todo desde la llegada de los iSGLT2, los cuales tienen como blanco farmacológico el túbulo contorneado proximal. Dado su mecanismo de acción, los iSGLT2 tienen propiedades hipoglucemiantes, además, estudios recientes indican que éstos tienen efecto nefroprotector.¹¹

El EMPA-REG OUTCOME es uno de estos estudios que comprobó que los iSGLT2 tenían un efecto renal benéfico. En la actualidad hay ensayos clínicos en proceso que evaluarán este mismo efecto nefroprotector, como el proyecto CREDENCE, TRANSLATE y CANVAS-R.¹⁰



Estudios realizados en modelos experimentales de diabetes demostraron que la inducción de glucosuria revierte la glucotoxicidad, restaura la normoglucemia y mejora el funcionamiento de la célula beta y la sensibilidad a la insulina.¹²

La nefropatía diabética se caracteriza por tener una fase de hiperfiltración glomerular en la que hay microalbuminuria seguida de macroalbuminuria y en etapas terminales de enfermedad renal crónica.

La primera etapa se observa en los primeros años de la diabetes mellitus 2. Esta fase se explica porque la hiperglucemia ocasiona vasodilatación del capilar glomerular causada por la relajación de la célula mesangial y la vasoconstricción de la arteriola eferente; lo que lleva al aumento de la presión capilar intraglomerular y la hiperfiltración glomerular. Al mismo tiempo se ocasiona microalbuminuria porque existe aumento de la permeabilidad de la membrana basal a la albúmina. Cuando el paciente se encuentra en esta fase el daño glomerular es aún reversible si se corrige la hiperglucemia.

Si la hiperglucemia persiste durante años e incluso décadas se ocasiona expansión mesangial que es la suma de la hipertrofia del citoplasma de la célula mesangial y de la acumulación de la matriz mesangial y la lámina densa. Todo esto ocasiona la macroalbuminuria, seguida del estrangulamiento capilar y de la enfermedad renal crónica.¹³

Los iSGLT2 solamente se han estudiado en pacientes con tasa de filtrado glomerular >30 ml/min/1.73 m², porque cuando ya se encuentran en este estadio los cambios renales son irreversibles.

Los iSGLT2 retrasan la progresión de la nefropatía diabética al lograr la disminución de la hiperglucemia y, por tanto, de la toxicidad renal ocasionada por ésta. Además, existen otros me-

canismos independientes a las concentraciones glucémicas que se han observado en estudios experimentales. Entre éstos destacan:

- La reducción en la reabsorción de sodio en el túbulo contorneado distal (TCD) aumenta la llegada de sodio a la mácula densa ocasionando que se active la retroalimentación (*feedback*) glomerular con vasomodulación aferente y disminución de la hiperfiltración. Se ha informado que la inhibición de SGLT2 reduce el umbral renal a aproximadamente 3.3 mmol/L (60 mg/dL) en individuos sanos y a 3.9-5.0 mmol/L (70 a 90 mg/dL) en individuos con diabetes mellitus 2 (**Figura 1**).¹⁴
- La disminución de la albuminuria, que sugiere beneficio en el mantenimiento de la función filtrativa renal a mayor plazo.¹⁵ Aún así, se ha demostrado en ratas diabéticas que este efecto sólo se logra cuando se tiene un control glucémico óptimo.⁵
- Atenuación en el aumento de la presión arterial sistólica, el tamaño glomerular y los marcadores moleculares de crecimiento renal, inflamación y la gluconeogénesis. Esto se observó en un estudio experimental con ratones diabéticos a los que se les administró empagliflozina. En este experimento se sugirió que la inhibición de SGLT2 puede reducir la tasa de filtrado glomerular independientemente de la glucemia basal y que de la disminución de ésta derivan los demás efectos observados.¹⁶

Además de lo expuesto, existe un efecto proinflamatorio que contribuye a la progresión de la nefropatía diabética, que se ha demostrado en algunos experimentos. Particularmente se han examinado los efectos nefroprotectores de la empagliflozina usando un modelo *in vitro* con células humanas HK2 (cultivo del túbulo contor-

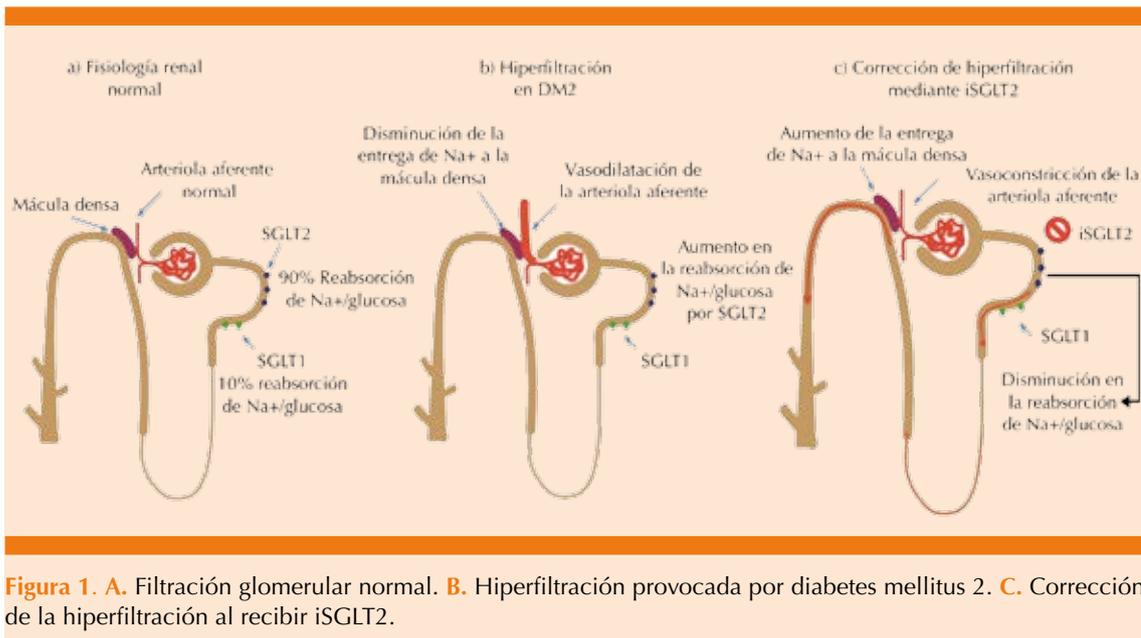


Figura 1. A. Filtración glomerular normal. **B.** Hiperfiltración provocada por diabetes mellitus 2. **C.** Corrección de la hiperfiltración al recibir iSGLT2.

neado proximal), para determinar si el bloqueo de la entrada de glucosa reduce las respuestas inflamatoria y fibrótica ante la glucosa alta. Estas células se expusieron a controlar 5 mM, 30 mM (alta glucemia) o al factor de crecimiento transformante beta (TGF- β 1; 0.5 ng/mL), una citocina profibrótica, en presencia y ausencia de empagliflozina para un máximo de 72 horas. De los resultados se concluyó que empagliflozina reduce los marcadores inflamatorios y fibróticos inducidos por glucemia alta y que no induce aumento compensatorio en la expresión SGLT1/GLUT2, pero sí de la expresión de SGLT2 ante TGF- β 1.¹⁷

En tres estudios clínicos se examinaron los efectos de la inhibición de SGLT2 en la protección renal y el control glucémico en la enfermedad renal crónica. Sus hallazgos en conjunto sugieren que los inhibidores de SGLT2 pueden tener un efecto nefroprotector con disminución de la proteinuria y mantenimiento a largo plazo de la tasa de filtrado glomerular. No obstante, es posible inferir si la disminución de la proteinuria

puede estar relacionada con los cambios en la hemodinámica y la presión intraglomerular o si podría atribuirse a otra acción(es) de los inhibidores de SGLT2 en la función renal.⁵

Además, es importante conocer que los iSGLT2 ocasionan disminuciones modestas y rápidas en la tasa de filtrado glomerular (entre 3 y 10%), seguidas por el mantenimiento de la función renal estable y albuminuria reducida.¹⁸

La administración de iSGLT2 hasta ahora no está recomendada en pacientes con enfermedad renal crónica. Su administración en pacientes en diálisis es obviamente contraindicada. La magnitud de la reducción de la excreción de glucosa y HbA1c inducida por los iSGLT2 depende de la carga de glucosa filtrada y es máxima en los sujetos diabéticos con filtración glomerular normal y una carga de glucosa filtrada alta y sólo modesta en pacientes con insuficiencia renal.⁵

Esto se confirmó en un estudio comparativo en el que pacientes con diabetes mellitus 2 en las fases



de función renal normal y en etapas 2, 3, 4 y 5 de enfermedad renal crónica (en esta última los pacientes sin diabetes mellitus 2), mostraron que la Cmax de empagliflozina fue similar para las etapas 3 y 5 de enfermedad renal crónica y con función renal normal (y diabetes mellitus 2). Sin embargo, curiosamente, los valores de Cmax de empagliflozina fueron ~20% mayores en los pacientes en las etapas 2 y 4 de enfermedad renal crónica que en los pacientes con función renal normal.¹⁹

En un estudio de fase 3 para evaluar la eficacia y seguridad de empagliflozina en pacientes con diabetes mellitus 2 y enfermedad renal crónica, empagliflozina a dosis oral de 25 mg redujo significativamente la HbA1c en la semana 24 en pacientes con estadios 2 y 3 de enfermedad renal crónica en comparación con el placebo ($p < 0.0001$), con reducciones sostenidas hasta la semana 52 ($p < 0.0001$ frente a placebo para ambos puntos de tiempo). Hasta esta misma semana del estudio se detectó también disminución en la albúmina y creatinina urinarias en comparación con el placebo.²⁰

Se necesitan más estudios para examinar si los iSGLT2 tienen efectos nefroprotectores más allá del control de la hiperglucemia en sujetos con enfermedad renal crónica. Esto puede representar una herramienta terapéutica adicional significativa en la prevención clínica y el tratamiento de la nefropatía diabética.

CONCLUSIÓN

Al ser la diabetes mellitus 2 uno de los mayores problemas de salud pública en todo el mundo, en la actualidad se cuenta con un gran número de medicamentos para su tratamiento.

Los iSGLT2 son fármacos antihiperoglucemiantes que tienen la capacidad de disminuir la glucosa de manera directamente proporcional a la tasa de filtrado glomerular, su mecanismo de acción

es independiente de la acción de la insulina, por tanto, no producen hipoglucemia. Son prometedores ya que la inducción de la glucosuria revierte la glucotoxicidad, restaura la normoglucemia y mejora el funcionamiento de la célula beta y la sensibilidad a la insulina, además, su efecto glucosúrico lleva a disminución de peso y de la presión arterial. Sus efectos secundarios más comunes son infecciones de las vías urinarias y micóticas genitales.

El estudio EMPA-REG OUTCOME encontró disminución de las complicaciones microvasculares con RR de 38%, de las renales con RR de 39%, en la progresión de la macroalbuminuria con RR de 38% y en el inicio de diálisis con RR de 55%.

Al inhibir SGLT2 se determina la reducción en el volumen circulante efectivo y, por tanto, aumenta la actividad de bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (bloqueadores RAA) circulantes, con lo que se crea un efecto nefroprotector.

Los iSGLT2 no deben administrarse a pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (tasa de filtrado glomerular < 45 ml/min) porque su acción depende de la filtración glomerular. De la misma manera, si el paciente tienen deterioro de la función renal, deberán buscarse alternativas del tratamiento.²¹

El menor riesgo encontrado en eventos microvasculares lleva a la disminución en la progresión de la nefropatía diabética y, por tanto, a la mejor calidad de vida de los pacientes con diabetes mellitus 2.

REFERENCIAS

1. Galindo-Campos M, Carrillo-Ocampo L, Cortázar-Benítez F, Aisa-Álvarez A, et al. Inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus: el control glucémico a través de la glucosuria. *Med Int Mex* 2013;29(4):400.

2. Ruiz-Matus C, Jiménez-Corona ME, Salcedo Ubilla M, Calderón-Cruz B y col. Impuesto al refresco y bebidas con azúcares añadidas. Boletín Epidemiológico del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica y del Sistema Único de Información, de la Secretaría de Salud 4 de abril 2015;32(13):1-5.
3. Torres-Viloria A, Torres-Viloria A, Zacarías-Castillo R. Nefropatía diabética. Rev Hosp Gral Dr. M Gea González 2002;5(1-2):24-32.
4. Food Drug Administration. La FDA advierte que el uso de inhibidores del SGLT2 para la diabetes puede provocar una grave concentración de ácido en la sangre. 2015. Consultado el: 05/09/2016. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM447222.pdf>
5. Zanolì L, Granata A, Lentini P, Rastelli S, et al. Sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors in chronic kidney disease. Sci World J 2015;2015:1-6.
6. Bravo, MJJ. Aportaciones de los SGLT-2 y nuevos fármacos en investigación. SEMERGEN-Medicina de Familia 2014;40 Suppl 2:34-40.
7. Kaneto H, Obata A, Shimoda M, Kimura T, et al. Promising diabetes therapy based on the molecular mechanism for glucose toxicity: Usefulness of SGLT2 inhibitors as well as incretin-related drugs. Curr Med Chem 2016;23(27):3044-3051.
8. Scheen AJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of empagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. Clin Pharmacokinet 2014;53(3):213-225.
9. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-2128.
10. Lilly. Resultados del estudio EMPA-REG OUTCOME®, presentados en primicia en la 51ª Reunión Anual de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD). Consultado el: 09-09-2016. Disponible en: <http://www.lilly.es/es/noticias/notas-de-prensa-sobre-areas-terapeuticas/estudio-empareg220915.pdf>
11. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:323-334.
12. Pérez-López G, González-Albarrán O, Cano-Megías M. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2): de la glucosuria renal familiar al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Nefrología (Madrid) 2010;30:618-625.
13. Olmos P, Araya-Del-Pino A, González C, Lasoa P, et al. Fisiopatología de la retinopatía y nefropatía diabéticas. Rev Méd Chile 2009;137:1375-1384.
14. Wilding JP. 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):1228-1237.
15. Scherthaner G, Mogensen CE, Scherthaner GH. The effects of GLP-1 analogues, DPP-4 inhibitors and SGLT2 inhibitors on the renal system. Diab Vasc Dis Res 2014;11(5):306-323.
16. Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, Masuda T, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. Am J Physiol Renal Physiol 2014;306(2):F194-F204.
17. Panchapakesan U, Pegg K, Gross S, Komala MG, et al. Effects of SGLT2 inhibition in human kidney proximal tubular cells-renoprotection in diabetic nephropathy? PLoS One 2013;8(2):e54442.
18. Škrlec M, Cherney DZ. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition and the potential for renal protection in diabetic nephropathy. Curr Opin Nephrol Hypertens 2015;24:96-103.
19. Macha S, Mattheus M, Halabi A, Pinnett S, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in subjects with renal impairment. Diabetes Obes Metab 2014;16(3):215-222.
20. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2(5):369-384.
21. Rosas-Guzmán J, Rosas-Saucedo J, Romero-García ARJ. Inhibidores de SGLT2 para el tratamiento de DM. Revista de la ALAD 2016;5(1):19-37.