



Efectos nefrológicos de los SGLT2. ¿Qué sabemos hasta ahora?

Nephrological effects of SGLT2. What do we know so far?

Erika Salinas-Lezama,² Daniel Seniscal-Arredondo,² Alejandra Alarcón-Sotelo,¹ Enrique Juan Díaz-Greene,³ Federico Leopoldo Rodríguez-Weber⁴

Resumen

La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 ha crecido de manera significativa, longitudinal y continua a lo largo de los años. Se infiere que el número de adultos con nefropatía diabética también aumentará. Por consiguiente, la nefropatía diabética conserva sustancial importancia en la salud global y existe gran necesidad de minimizar la morbilidad de este padecimiento. Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) son la clase farmacológica incorporada más recientemente a los recursos terapéuticos de antidiabéticos orales. Su acción se basa en el bloqueo de los cotransportadores SGLT2 sodio-glucosa que se encuentran en la membrana luminal de las células del túbulo contorneado proximal. Reducen las tasas de hiperglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 al disminuir la reabsorción renal de glucosa, aumentando así la excreción urinaria de glucosa. Se han demostrado reducciones significativas en hemoglobina glucosilada (HbA1c), junto con disminución de glucosa sérica en ayuno y posprandial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Aunque la eficacia de los inhibidores de SGLT2 se ve afectada por la función renal, se han realizado subanálisis que evidencian que los inhibidores SGLT2, incluso en el contexto de insuficiencia renal grado 3b o 4, tienen efectos neutros en HbA1c, pero mejoran los parámetros bioquímicos y disminuyen el peso. El objetivo de este artículo es revisar la bibliografía disponible en la actualidad de los efectos renales de los inhibidores de SGLT2.

PALABRAS CLAVE: Diabetes mellitus; nefropatía diabética; antidiabéticos; inhibidores de los cotransportadores sodio-glucosa 2.

Abstract

Prevalence of type 2 diabetes has increased significantly. It is inferred that the number of adults with diabetic nephropathy will also increase. Therefore, diabetic nephropathy will gain importance in global health and there is a need to minimize morbidity associated to this disease. Sodium-glucose transporter type 2 (SGLT2) inhibitors are the latest pharmacologic class of oral antidiabetics. They act upon the inhibition of SGLT2 co-transporters located in the luminal membrane of cells in the proximal convoluted tubule. Significant reductions in glycated haemoglobin levels, along with lower fasting glucose levels have been associated to SGLT2 inhibitors. Efficacy of SGLT2 inhibitors is affected with kidney failure, nonetheless, a subgroup study showed that SGLT2 inhibitors administered in the context of kidney failure (KDIGO stage 3b or 4) have neutral effects over HbA1C levels, but positive effects over other biochemical parameters and weight loss. The objective of this article is to review literature of renal effects of SGLT2 inhibitors.

KEYWORDS: Type 2 diabetes; Diabetic nephropathy; Antidiabetics; Sodium-glucose transporter 2 inhibitors.

¹ Internista, Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

² Residente de Medicina Interna y alumno de posgrado.

³ Profesor titular del curso de Medicina Interna.

⁴ Profesor adjunto del curso de Medicina Interna.

Hospital Ángeles Pedregal, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.

Recibido: 4 de agosto 2018

Aceptado: 9 de agosto 2018

Correspondencia

Federico L Rodríguez Weber
urgenciashap15@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Salinas-Lezama E, Seniscal-Arredondo D, Alarcón-Sotelo A, Díaz-Greene EJ, Rodríguez-Weber FL. Efectos nefrológicos de los SGLT2. ¿Qué sabemos hasta ahora? Med Int Méx. 2019 mayo-junio;35(3):379-388.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i3.2443>

ANTECEDENTES

La incidencia y prevalencia de diabetes tipo 2 ha crecido de manera significativa, longitudinal y continua a lo largo de los años en todo el mundo.¹ La diabetes mellitus tipo 2 es la principal causa de enfermedad renal crónica y enfermedad renal terminal en todo el mundo. La nefropatía diabética es una complicación microvascular decisiva y afecta a más de la mitad de la población diabética en el mundo. En un estudio efectuado en Estados Unidos, con una muestra de 6251 diabéticos, se encontró que la prevalencia de la enfermedad renal diabética no se ha modificado significativamente de 1988 a 2014.²

Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2

Desde 2008, se hablaba del octeto ominoso;³ ocho mecanismos fisiopatológicos en la diabetes mellitus tipo 2, que incluyen la disfunción de la célula beta con disminución de la secreción de insulina, disminución del efecto incretina, aumento en la lipólisis, aumento en la resorción de glucosa, disminución en la captación muscular de glucosa, disfunción de neurotransmisores, aumento en la producción hepática de glucosa y aumento en la secreción de glucagón; sin embargo, se han descrito cuatro nuevos mecanismos fisiopatológicos, que incluyen: inflamación, regulación inmunitaria, alteraciones en la microbiota intestinal y aumento en la absorción en el estómago e intestino delgado de glucosa. Con estos nuevos conceptos, formamos el denominado *egregious eleven* (atroz once) descrito por Schwartz en 2016 (Figura 1).⁴

Daño renal en el paciente diabético

La historia natural de la nefropatía diabética puede explicarse en cinco etapas: hipertrofia renal temprana e hiperfiltración glomerular, lesiones

glomerulares asintomáticas, nefropatía incipiente, nefropatía diabética manifiesta y enfermedad renal en etapa terminal.⁵

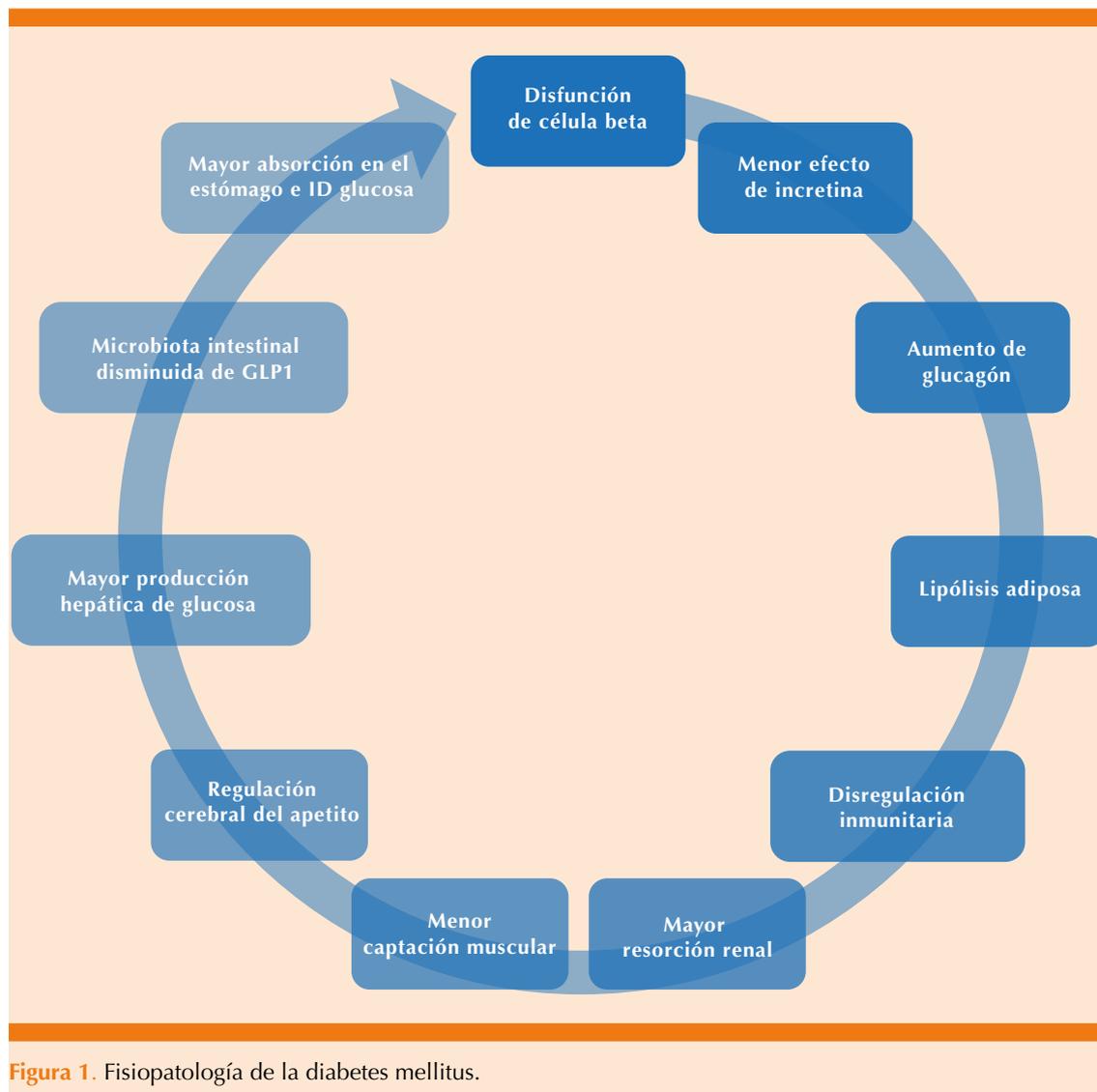
La nefropatía diabética se manifiesta clínicamente como albuminuria (urinaria > 30 mg/24 h o la proporción de albúmina en orina a creatinina > 30 mg/g), tasa de filtración glomerular (TFG) reducida o ambos en el entorno de diabetes mellitus.⁶

Los cuerpos de Armani Ebstein son depósitos de glucógeno en las células epiteliales tubulares, se manifiestan en pacientes diabéticos que tienen glucemias mayores a 500 mg/dL y glucosuria severa, posteriormente ocurren cambios que progresan a la nefropatía diabética. Se ha visto que este cambio no ocurre en pacientes que reciben inhibidores SGLT2 a pesar de que haya una concentración elevada de glucosa a nivel tubular.⁷

Glucosuria familiar y su potencial terapéutico

Desde 1940, se había reportado el caso de una familia estadounidense con glucosuria, se identificó el fenómeno en tres generaciones; sin embargo, no cumplían con criterios para establecer el diagnóstico de diabetes que, en ese momento, era glucosa en ayuno mayor a 112 mg/dL. El miembro más longevo de esta familia, de 54 años, tuvo glucosuria durante 21 años con glucosa en ayuno normal, padeció posteriormente diabetes con un umbral disminuido a la glucosuria, por lo que no requirió medicamento de inicio.⁸

La glucosuria puede ocurrir como disfunción del túbulo proximal, ya sea inducida por fármacos o genética,⁹ llamada síndrome de De Toni-Debré-Fanconi o simplemente síndrome de Fanconi renal. Ésta se caracteriza porque la glucosuria se acompaña de pérdida de proteínas, aminoácidos, fosfato, bicarbonato y solutos



que se reabsorben en el túbulo contorneado proximal.

La glucosuria no asociada con disfunción tubular o hiperglucemia se conoce como glucosuria renal y es un rasgo hereditario que se conoce como glucosuria familiar hereditaria; en esa afección pueden gastar hasta 100 de glucosa en 24 horas. El hecho de que la glucosuria familiar es una enfermedad relativamente benigna apoya

que la inhibición farmacológica del SGLT2 tenga un perfil de seguridad amplio.

Inhibidores de SGLT2

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) son la clase farmacológica más reciente de antidiabéticos orales. Su acción se basa en el bloqueo de los cotransportadores SGLT2 sodio-glucosa que se encuentran en la

membrana luminal de las células del túbulo contorneado proximal. Reducen las tasas de hiperglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 al disminuir la reabsorción renal de glucosa, aumentando así la excreción urinaria de glucosa.¹⁰

Los inhibidores de SGLT2 no interfieren con la acción y secreción de insulina, su eficacia no disminuye con el paso del tiempo, a diferencia de otros fármacos, porque su efecto es independiente de la célula β . Son bien tolerados, seguros y tienen riesgo bajo de hipoglucemia. Sus reacciones adversas son principalmente infecciones micóticas genitourinarias e infecciones de las vías urinarias bajas. Hace poco quedó demostrado el efecto cardioprotector con dos fármacos de este grupo, la empagliflozina y canagliflozina y actualmente está en curso el estudio con dapagliflozina.

Se han demostrado reducciones significativas en hemoglobina glucosilada (HbA1c) junto con disminución de glucosa sérica en ayuno y posprandial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Aparte del efecto diurético de los inhibidores SGLT2, existen otros factores, como la pérdida de peso, la reducción de la rigidez arterial, el estrés oxidativo, la inflamación y el tono de nervios simpáticos, así como aumento en la retroalimentación túbulo-glomerular. Estos factores forman parte de la protección cardiorrenal.⁷

Aunque la eficacia de los inhibidores de SGLT2 se ve afectada por la función renal, se han realizado subanálisis recientes que demuestran que los inhibidores SGLT2, incluso en el contexto de insuficiencia renal grado 3b o 4, tienen efectos neutros en HbA1c, pero con mejoría en los parámetros bioquímicos y disminución de peso.⁷

Localización y afinidad de los cotransportadores SGLT2 por glucosa

La glucosuria familiar ocurre debido a la mutación del gen *SLC5A2* (*solute carrier family*),¹¹ codificados en el cromosoma 16p11.2m cuya expresión principal se localiza en el riñón y el ovario.

Los cotransportadores SGLT2 y SGLT1 pueden distinguirse por sus afinidades hacia el sodio y la glucosa y su localización renal.¹² SGLT2 se expresa exclusivamente en el túbulo contorneado proximal (TCP), que se denomina S1; es un transportador de baja afinidad con gran capacidad de difusión, mientras que el SGLT1, con localización más distal, en el túbulo proximal medular (denominado S3), tiene localización distal y gran afinidad; sin embargo, muestra baja capacidad para transportar glucosa. El cotransportador SGLT1 transporta glucosa y galactosa.

Expresión de SGLT2 en el contexto de diabetes

En 1971 se encontró cambio en la resorción tubular de glucosa entre pacientes diabéticos y no diabéticos. Se observó aumento en la máxima cantidad de reabsorción tubular de glucosa en pacientes diabéticos tipo 1.¹² Existe sobreexpresión del SGLT2¹³ en pacientes diabéticos, lo que juega un papel central en la patogénesis de la diabetes.

Debido a que el tratamiento de la hiperglucemia y la hipertensión es factor decisivo para la prevención y la desaceleración de la nefropatía diabética,¹⁴ los inhibidores de SGLT2 que simultáneamente reducen ambas afecciones proporcionan otras ópticas para el tratamiento de la nefropatía diabética.

En la actualidad las pautas de la Asociación Americana de Diabetes, la Asociación Europea para



el Estudio de la Diabetes y la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan la administración de inhibidores de SGLT2 en pacientes con diabetes tipo 2 como terapia complementaria a la metformina o de manera concomitante con metformina y otros agentes hipoglucemiantes e insulina.^{15,16}

Se han llevado a cabo distintos ensayos clínicos con distribución al azar para tratar de demostrar la existencia de beneficios asociados con el tratamiento con glucosúricos, además del ya conocido en reducir la glucemia. Entre los más trascendentes están el EMPA-REG¹⁷ y el CANVAS,¹⁸ que han modificado la forma en la que debe visualizarse al paciente con síndrome metabólico.

La empaglifozina es un inhibidor selectivo SGLT2 que ha sido aprobado para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Reduce las concentraciones de HbA1c en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, incluidos los sujetos con enfermedad renal crónica en estadio 2 o 3a. Debido a la necesidad de establecer el perfil de seguridad cardiovascular para autorización de los agentes hipoglucemiantes, se realizó el estudio EMPA-REG, que evaluó la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

En ese ensayo, se comparó empaglifozina una vez al día (a dosis de 10 o 25 mg) contra placebo en eventos cardiovasculares mayores en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y riesgo cardiovascular alto. Los efectos adversos cardiacos ocurrieron en un porcentaje significativamente menor de pacientes en el grupo de empaglifozina (HR 0.86 IC95.02%, 0.74-0.99; $p < 0.001$). La diferencia cardiovascular, sin diferencias significativas entre los grupos en el riesgo de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. La empaglifozina se relacionó con reducción significativa de la mortalidad cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardiaca y reducción de la mortalidad por cualquier causa

(38, 35 y 32%, respectivamente) en comparación con placebo.¹⁷ La empaglifozina se ha asociado con aumento en las concentraciones de lipoproteína de baja densidad (LDL) y colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL). Los efectos secundarios más comunes de la empaglifozina son la infección de las vías urinarias y la infección genital.¹⁷

La canaglifozina es un inhibidor SGLT2, en el estudio CANVAS¹⁸ se realizaron dos ensayos con un total de 10,142 participantes con diabetes tipo 2 y alto riesgo cardiovascular. Los participantes en cada ensayo se asignaron al azar para recibir canaglifozina o placebo y fueron seguidos durante una media de 188.2 semanas. El resultado primario fue mortalidad por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no mortal. La estadística de mortalidad fue menor con canaglifozina que con placebo (26.9 vs 31.5 participantes por 1000 pacientes/año [HR 0.86, IC95%, 0.75 a 0.97; $p < 0.001$ para la no inferioridad]). En este estudio, los resultados renales no se consideran estadísticamente significativos; sin embargo, mostraron un posible beneficio de la canaglifozina con respecto a la progresión de la albuminuria (HR 0.73; IC95%, 0.67 a 0.79) y se observó el resultado de reducción sostenida de 40% en la tasa de filtración glomerular estimada, la necesidad de terapia de reemplazo renal o la muerte por causas renales (HR 0.60; IC95%, 0.47 a 0.77). Por último, destaca del estudio que los pacientes tratados con canaglifozina tuvieron riesgo menor de eventos cardiovasculares que los que recibieron placebo, pero con mayor riesgo de amputación, principalmente del dedo del pie o del metatarso (**Figura 2**).¹⁸

Inhibidores SGLT2 en el contexto de insuficiencia renal

Debido a su mecanismo de acción, la administración de inhibidores de SGLT2 se limita a las

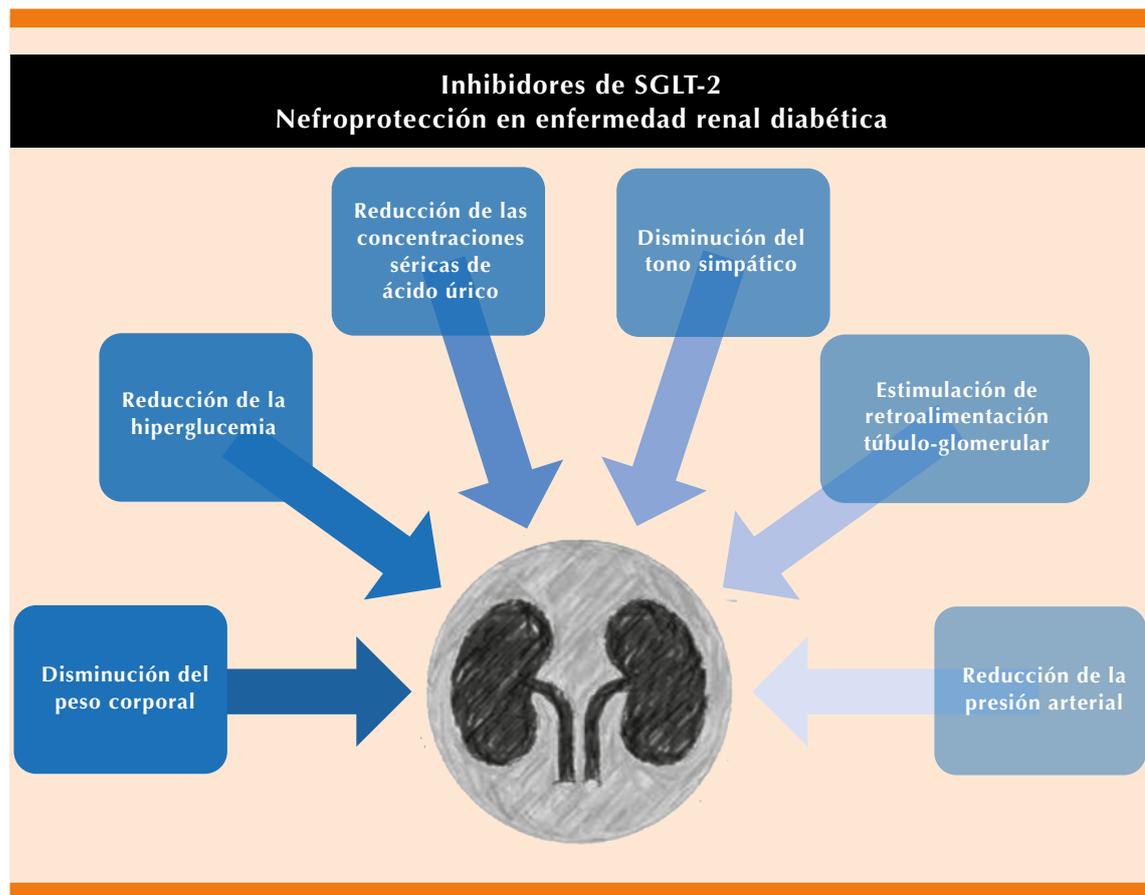


Figura 2. Mecanismos que median nefroprotección en asociación con inhibidores de SGLT2 en pacientes con diabetes mellitus.

Tomada y adaptada de: Stavropoulos K, et al. Sodium-glucose cotransporters 2 inhibitors: Nephroprotective impact on diabetic kidney disease. *Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets*, 2018.

personas con función renal preservada y particularmente con tasa de filtración glomerular estimada (TFG) < 45 mL/min/1.73m² para canagliflozina y empagliflozina y < 60 mL/min/1.73m² para dapagliflozina.¹⁹ Todo orienta a que existe asociación lineal entre el aclaramiento renal de glucosa y la creatinina urinaria, lo que sugiere nuevamente que la filtración glomerular es el factor más crítico en el suministro de glucosa tubular.²⁰

Efectos renales

Debido a su mecanismo de acción único, los inhibidores de SGLT2 tienen varios efectos rena-

les. Los ya conocidos cambios en la reducción de peso y de presión arterial son las acciones nefroprotectoras indirectas más relevantes. Sin embargo, existen efectos renales directos.

Los inhibidores de SGLT2 actúan sobre la reducción de la hiperfiltración glomerular, generando disminución de la carga hemodinámica en el riñón. A medida que ocurre retroalimentación tubuloglomerular, las concentraciones de glucosa en plasma en pacientes con diabetes generan aumento del suministro de glucosa en el túbulo proximal, por tanto, mejor reabsorción de glucosa junto con el sodio a través del SGLT2.



Las concentraciones bajas de sodio resultantes se perciben como baja de volumen circulante efectiva por el aparato yuxtaglomerular, lo que deriva en una respuesta vasodilatadora de la arteriola aferente y, por tanto, en hiperfiltración.²¹

El óxido nítrico es uno de los principales mediadores que intervienen en este proceso. La hiperfiltración conduce a una lesión glomerular que induce una serie de procesos inflamatorios y fibróticos dentro del glomérulo y aumento compensatorio adicional en las tasas de filtración del resto de los glomérulos, lo que a la larga resulta en mayor pérdida glomerular y disminución de la TFG. La inhibición de SGLT2 interrumpe el filtrado glomerular aumentando el suministro de sodio a la mácula densa.²¹

Hay poca evidencia de la combinación de IECA con SGLT2; sin embargo, en un ensayo realizado con ratas diabéticas, se demostró que el glucosúrico no tenía efecto en la presión arterial; sin embargo, se potenciaba el efecto del IECA al administrarlo en conjunto. El control de la hiperglucemia con el inhibidor SGLT2 lograba reducir la hiperfiltración, la expansión de la matriz mesangial, la proteinuria severa, la glomeruloesclerosis focal y la fibrosis intersticial.²²

Existe evidencia significativa de estudios preclínicos de que el tratamiento con inhibidores de SGLT2 puede tener algún efecto en la excreción de proteínas. Junto con las reducciones en la albuminuria, empagliflozina y dapagliflozina aminoran la hipertrofia glomerular y la expansión mesangial, suprimen la inflamación renal y el estrés oxidativo en el contexto de la hiperglucemia, asimismo, se ha observado reducción de infiltración de macrófagos en modelos animales.²³ Un estudio reciente sugiere que la inhibición de SGLT2 podría proteger la ultraestructura de los glomérulos, mostrando que la empagliflozina preserva la expresión de nefrina y reduce la proteinuria en modelos de ratas.²⁴

Otros efectos renales de los inhibidores de SGLT2, descritos en modelos animales o *in vitro*, incluyen la reversión del factor de crecimiento tumoral, la interrupción del receptor del producto final de glicación avanzada, además de la atenuación de procesos inflamatorios y profibróticos inducidos por hiperglucemia en células tubulares proximales a través de alteraciones en la expresión génica.²⁵

Efectos renales de la empagliflozina

En un subanálisis del ensayo EMPA-REG OUTCOME¹⁷ se investigaron los efectos renales a largo plazo de la empagliflozina. En ese estudio se asignaron al azar 7020 participantes con diabetes mellitus 2 y TFG ≥ 30 mL/min/1.73 m² para recibir empagliflozina (10 o 25 mg) o placebo, una vez al día, además del tratamiento de base.²⁶ Al final del estudio, los valores de TFG fueron significativamente mayores: 4.7 mL/min/1.73 m² en los grupos de empagliflozina en comparación con el placebo (IC95%: 4-5.5 mL/min/1.73 m²; $p < 0.001$). Durante 192 semanas de seguimiento la empagliflozina produjo disminución de aproximadamente 3 mL/min/1.73 m² en la TFG, con desaceleración bastante impresionante de la disminución de la TFG, aproximadamente de 0.9 mL/min/año. Sin embargo, los valores de TFG se calcularon mediante la ecuación MDRD incluso si la muestra del estudio parecía estar definida preferiblemente por la ecuación CKD-EPI. En conclusión, la administración de empagliflozina resultó ser bien tolerada y segura. Si bien este último subanálisis sale de un estudio no diseñado para evaluar el efecto renal, todo parece indicar que el efecto en el riñón es protector.²⁶

Cetoacidosis euglucémica

La cetoacidosis es una complicación aguda grave que pone en peligro la vida de los pacientes con diabetes mellitus, caracterizada por cetoacidosis

e hiperglucemia.²⁷ Otra forma de manifestación descrita en la bibliografía es la cetoacidosis euglucémica, que se distingue por concentraciones plasmáticas de glucosa menores de 200 mg/dL, lo que constituye un verdadero reto diagnóstico para los médicos. Este tipo de manifestación afecta principalmente a individuos con diabetes mellitus 1 y diabetes gestacional.²⁸ Sin embargo, en mayo de 2015, la FDA emitió una advertencia del riesgo de cetoacidosis euglucémica con la administración de inhibidores de SGLT2. Los reportes recientes de cetoacidosis euglucémica asociados con inhibidores de SGLT2 se relacionan principalmente con canaglifozina, iverglifozina y empaglifozina y algunos otros con dapaglifozina.²⁸

El mecanismo hipotético por el que se desencadena la cetoacidosis diabética difiere en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y en la tipo 2. Los inhibidores SGLT2 inducen la excreción urinaria de glucosa 50 a 100 g/día. En los pacientes con diabetes mellitus 2, la disminución de la glucosa plasmática menoscaba el estímulo para liberar insulina y, a su vez, las concentraciones de glucagón plasmática se incrementan activando la lipólisis en el tejido adiposo; el aumento de ácidos grasos libres resulta en cetogénesis.²⁹ En el caso de la diabetes mellitus tipo 1 o diabetes autoinmunitaria latente de inicio en edad adulta (LADA), cuando se inician los inhibidores de SGLT2, el personal de salud habitualmente disminuye la dosis de insulina con la finalidad de reducir el riesgo de hipoglucemia, lo que se traduce en aumento de la lipólisis en tejido periférico y cetogénesis por parte del hígado como resultado de las concentraciones reducidas de insulina circulante.²⁹

Este efecto adverso es poco frecuente; sin embargo, los médicos debemos tenerlo en consideración en los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 o diabetes autoinmunitaria latente de inicio en edad adulta y en pacientes

con diabetes mellitus tipo 2 de larga evolución, en los que existe marcada insuficiencia de células beta pancreáticas, que se encuentren en tratamiento con inhibidores de SGLT2 y que inicien con datos clínicos característicos de cetoacidosis (náusea, vómito, dolor abdominal, disnea, letargia y deshidratación).²⁹

Inhibidores SGLT2 en diabetes mellitus tipo 1

Existe evidencia prometedora de que la sotagliflozina, un inhibidor dual SGLT1 y SGLT2, logrará aprobación para su tratamiento en pacientes diabéticos tipo 1 combinado con insulina porque se encuentra en ensayos clínicos fase III. Además, con dapagliflozina, se encuentra corriendo el ensayo DEPICT 1 (*Dapagliflozin Evaluation in Patients with Inadequately Controlled Type 1 Diabetes*), actualmente en fase III, que compara dapagliflozina contra control placebo.³⁰⁻³⁴

CONCLUSIONES

La nefropatía diabética es una complicación de la diabetes mellitus que aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares en aproximadamente 20% en comparación con individuos diabéticos sin nefropatía.³⁵ La hiperglucemia no es el único contribuyente en la manifestación y el progreso de la nefropatía diabética. Existen otras comorbilidades importantes, como hipertensión, dislipidemia y la obesidad, que tienen un gran peso en el daño renal.³⁶ Sin embargo, una vez que la enfermedad renal se ha establecido en el paciente, la medida terapéutica únicamente está dirigida a desacelerar la progresión.

Los inhibidores de SGLT2, la clase farmacológica más nueva de antidiabéticos orales, tienen perfil de seguridad amplio; además de los efectos diuréticos de los inhibidores SGLT2, varios otros factores, como la pérdida de peso, la reducción de la rigidez arterial, del estrés oxidativo, de la



inflamación y del tono nervioso simpático, así como el aumento de la retroalimentación túbulo-glomerular podrían conducir a la protección cardiorenal.

Los inhibidores de SGLT2 proveen reducciones significativas y sostenidas de hemoglobina glucosilada a través del tiempo y utiliza una diana terapéutica diferente al abordaje centrado en la célula beta de la mayor parte de las clases farmacológicas previas. Ha surgido como una opción prometedora en pacientes con diabetes mellitus 2, debido a ensayos clínicos recientes que evidencian los beneficios agregados al control glucémico que podemos proveer a nuestros pacientes, principalmente protección cardiovascular y renal. Su utilidad en diabetes mellitus tipo 1 aún está en estudio con resultados prometedores.

REFERENCIAS

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th ed. International Diabetes Federation. 2015.
2. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, Heagerty PJ, Tuttle K, Weiss NS, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988-2014. *JAMA* 2016;316(6):602-610.
3. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009;58(4):773-795.
4. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SFA, Gavin JR, Aguilar RB. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell-centric classification schema. *Diabetes Care* 2016;39(2):179-186.
5. Tuttle KR, Stein JH, DeFronzo RA. The natural history of diabetic nephropathy. *Sem Nephrol* 1990;10(3):184-193.
6. Tuttle KR, Bakris GL, Billous RW, Chiang JL, De Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: A report from an ADA consensus. *Diabetes Care* 2014;37(10):286-2883.
7. Andrianes V, Glykofridi S, Doupis J. The renal effects of SGLT2 inhibitors and a mini review of the literature. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2016;7(5-6):212-228.
8. Dunsky I, Lawrence G. Renal glycosuria. *J Pediatr* 1947;4:416-21.
9. Hall AM, Bass P, Unwin RJ. Drug-induced renal Fanconi syndrome. *QJM: An Int J Med* 2014;107(4):261-269.
10. Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:78-89.
11. Calado J, Santer R, Rueff J. Effect of kidney disease on glucose handling (including genetic defects). *Kidney Int* 2011;S7-13.
12. Quamme GA, Freeman HJ: Evidence for a high-affinity sodium-dependent D-glucose transport system in the kidney. *Am J Physiol* 1987;253 F151-F157.
13. Poudel RR. Renal glucose handling in diabetes and sodium glucose cotransporter 2 inhibition. *Indian J Endocrinol Metabol* 2013;17(4):588-593.
14. American Diabetes Association. 10. Microvascular complications and foot care. *Diabetes Care* 2017;40(1):S88-S98.
15. American Diabetes Association. Pharmacological approaches to glycemic control. *Diabetes Care* 2017; 40(1):S64-S74.
16. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34(39):3035-3087.
17. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2015;373(22):2117-2128.
18. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2017;377(7):644-657.
19. Mosley JF, Smith L, Everton E, Fellner C. Sodium-glucose linked transporter 2 (SGLT2) inhibitors in the management of type-2 diabetes: a drug class overview. *PT* 2015;40(7):451-462.
20. Lioudaki E, Whyte M, Androulakis ES, Stylianou KG, Daphnis EK, Ganotakis ES. Renal effects of SGLT-2 inhibitors and other anti-diabetic drugs: clinical relevance and potential risks. *Clin Pharmacol Ther* 2017(3):470-480.
21. Sasson AN, Cherney DZ. Renal hyperfiltration related to diabetes mellitus and obesity in human disease. *World J Diabetes* 2012;3:1-6.
22. Kojima N, Williams JM, Slaughter TN, et al. Renoprotective effects of combined SGLT2 and ACE inhibitor therapy in diabetic Dahl S rats. *Physiological Reports* 2015;3(7).
23. Terami N, et al. Long-term treatment with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, ameliorates glucose homeostasis and diabetic nephropathy in db/db mice. *PLoS One* 2014 Jun 24;9(6):e100777.
24. Abassi Z, et al. Os 05-04 empagliflozin exerts cardio- and nephroprotective effects in Cohen-Rosenthal diabetic hypertensive rats. *J Hypertens* 2016;34(1):e58-e59.
25. Panchapakesan U, et al. Effects of SGLT2 inhibition in human kidney proximal tubular cells--renoprotection in diabetic nephropathy? *PLoS One* 2013;8(2):e54442.

26. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, Von Eynatten M, Mattheus M. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2016;375(4):323-334.
27. Ogawa W, Sakaguchi K. Euglycemic diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors: possible mechanism and contributing factors. *J Diabetes Investig* 2016;7(2):135-138.
28. Chou YM, Seak CJ, Ning Z, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis caused by dapagliflozin. *Medicine* 2018;97(25):e11056.
29. Benmoussa J, Clarke M, Penmetsa A, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: The clinical concern of SGLT2 inhibitors. *J Clin Transl Endocrinol: Case Reports* 2016;2:17-19.
30. Garg SK, Henry RR, Banks P, Buse JB, Davies MJ, Fulcher GR et al. Effects of sotagliflozin added to insulin in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:2337-2348.
31. Van Bommel EJ, Muskiet MH, Tonneijck L, Kramer MH, Nieuwdorp M, Van Raalte DH. SGLT2 inhibition in the diabetic kidney-from mechanisms to clinical outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(4):700-710.
32. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:262-274.
33. Vivian EM. Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: A growing class of antidiabetic agents. *Drugs Context* 2014; 3:212-264.
34. Scheen AJ. Effects of reducing blood pressure on cardiovascular outcomes and mortality in patients with type 2 diabetes: Focus on SGLT2 inhibitors and EMPA-REG OUTCOME. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;121:204-214.
35. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, de Boer I.H. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;4:302-308.
36. Muskiet MH, Tonneijck L, Smits MM, Kramer MH, Heerspink HJ, Van Raalte DH. Pleiotropic effects of type 2 diabetes management strategies on renal risk factors. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:367-381.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.