

Artículo de revisión

Nuevos hipoglucemiantes orales y riesgo cardiovascular.
Cruzando la frontera metabólica

Belén Dalama* y Jordi Mesa

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

Historia del artículo:

On-line el 26 de septiembre de 2016

Palabras clave:

Diabetes mellitus tipo 2
Inhibidor del cotransportador
de sodio–glucosa tipo 2
Enfermedad cardiovascular

RESUMEN

Los inhibidores del cotransportador de sodio–glucosa tipo 2 son una nueva clase de hipoglucemiantes orales que aumentan de la excreción urinaria de glucosa independientemente de la secreción de insulina. Sin embargo, este mecanismo aparentemente sencillo conduce a efectos metabólicos indirectos más complejos. Los resultados clínicos demuestran su efectividad en el control de la glucemia, pues reducen la glucohemoglobina y, al mismo tiempo, logran una disminución del peso corporal y de la presión arterial sistólica. Esta revisión proporciona una visión general de la evidencia disponible hasta el momento sobre el mecanismo de acción, la eficacia y la seguridad, así como otros factores de riesgo más allá de la glucosa que se podría modular de manera positiva con los fármacos comercializados actualmente. Datos recientes sobre la empagliflozina que muestran un beneficio cardiovascular específico obligan a actualizar el conocimiento de esta nueva clase terapéutica para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

New Oral Hypoglycemic Agents and Cardiovascular Risk. Crossing the Metabolic Border

ABSTRACT

Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors are a novel pharmacological class of oral hypoglycemic agents that lower glucose levels by increasing renal glucose excretion in an insulin-independent manner. However, this seemingly simple mechanism has more complex indirect metabolic effects. The results of randomized clinical trials have shown that these inhibitors effectively lower blood glucose and glycated hemoglobin levels without increasing the risk of hypoglycemia and, at the same time, also reduce bodyweight and systolic blood pressure. In this review, we describe the mechanism of action, efficacy, and safety of currently marketed drugs, as well as other risk factors besides glucose that can potentially be modulated positively. Recent data on empagliflozin showing a significant cardiovascular benefit have compelled us to update knowledge of this new therapeutic class for the treatment of type 2 diabetes.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Type 2 diabetes mellitus
Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor
Cardiovascular disease

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se asocia a un elevado riesgo cardiovascular y, dadas las proporciones epidémicas a las que está llegando¹, las distintas guías de manejo ponen de relieve la necesidad de prevenir y reducir las complicaciones cardiovasculares mejorando el control glucémico, especialmente en las etapas precoces de la enfermedad². El objetivo general del tratamiento es mantener la glucemia lo más cerca posible de la normalidad con el

fin de prevenir o retrasar la aparición de complicaciones microvasculares y macrovasculares.

Los fármacos que disminuyen o regulan la glucosa se han incrementado en los últimos años y, a consecuencia de ello, el tratamiento de la DM2 se ha vuelto cada vez más complejo y cambiante. Las actuales recomendaciones hacen hincapié en la individualización de los objetivos glucémicos, y en la mayoría de las ocasiones son necesarias combinaciones de distintos fármacos con diferentes mecanismos de acción para aproximar la glucohemoglobina (HbA_{1c}) a la proporción aconsejada del 7,0% y, dependiendo del tipo de paciente, con objetivos más o menos estrictos.

Como primera línea de tratamiento, se recomienda la metformina, seguida de manera individualizada de una sulfonilurea, la pioglitazona, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa tipo 4, un

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.07.030>, Rev Esp Cardiol. 2016;69:1005–7.* Autor para correspondencia: Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Pg. Vall d'Hebron 119–129, 08035 Barcelona, España.
Correo electrónico: bdalama@vhebron.net (B. Dalama).<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.07.029>

0300-8932/© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Abreviaturas

DM2: diabetes mellitus tipo 2
 HbA_{1c}: glucohemoglobina
 HGO: hipoglucemiantes por vía oral
 IAM: infarto agudo de miocardio
 iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2
 PAS: presión arterial sistólica
 SGLT: cotransportador de sodio-glucosa
 SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

análogo del péptido similar al glucagón tipo 1 o insulina. Sin embargo, cada uno tiene sus propios efectos secundarios y sus limitaciones, como el aumento del riesgo cardiovascular por efecto cardiaco directo en el preconditionamiento isquémico con las sulfonilureas³, la ganancia ponderal y las hipoglucemias con la insulina y el riesgo de insuficiencia cardiaca con pioglitazona. En el caso de las terapias incretínicas, el inconveniente principal es que una sustancial proporción de pacientes serán no respondedores⁴. Por lo tanto, el desarrollo de nuevas terapias debe basarse en minimizar estos fenómenos reduciendo la hiperglucemia de un modo eficaz y persistente.

La reciente incorporación del nuevo grupo terapéutico de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) ha supuesto una gran oportunidad de revisión conceptual del tratamiento de la DM2. Son agentes reductores de la glucosa que, mediante la inducción de glucosuria, reducen la glucemia, el peso y la presión arterial, un efecto triple único entre los agentes hipoglucemiantes por vía oral (HGO). Además, su mecanismo de acción no depende de la función beta pancreática o la resistencia a la insulina, y puede mejorar indirectamente tanto la función de la célula beta como la acción de la insulina debido a su potencial para reducir el fenómeno de la glucotoxicidad.

El triple efecto de este nuevo grupo terapéutico en los factores de riesgo, junto con el inesperado beneficio que se ha demostrado de la empagliflozina en la mortalidad cardiovascular, hace de este un grupo de fármacos especialmente atractivo para el cardiólogo clínico. En esta revisión se resumen los datos disponibles de esta nueva clase de terapia para la DM2.

PAPEL DEL RIÑÓN EN EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA

Además de regular el metabolismo glucídico mediante el filtrado glomerular y la reabsorción de glucosa en los túbulos contorneados proximales, contribuye a través de la neoglucogénesis a la liberación de glucosa en el organismo. En ayunas, aunque el hígado es el órgano principal, la contribución renal es de un 20-25%. En cambio, en el periodo posprandial, la neoglucogénesis renal aumenta ostensiblemente y es origen del 60% de la liberación endógena de glucosa, lo que facilita la reposición de las reservas hepáticas de glucógeno.

En el adulto sano se filtran diariamente alrededor de 160-180 g de glucosa, del que reabsorbe más del 99% desde el túbulo contorneado proximal a los capilares peritubulares mediante dos proteínas denominadas cotransportador de sodio-glucosa (SGLT): SGLT2, expresada en los segmentos anteriores S1 y S2 del túbulo y SGLT1 en el segmento S3, pero mucho más abundante en los enterocitos de la mucosa intestinal. El SGLT2 se encarga de la mayor parte de la reabsorción de la carga tubular de glucosa (90%) mediante transporte activo contra gradiente dentro del túbulo proximal. La glucosa residual se reabsorbe en la parte más distal del túbulo a través de SGLT1 (10%)⁵ (figura 1).

En la DM2, como mecanismo adaptativo a la hiperglucemia, la expresión y la actividad de SGLT2 están aumentadas en las células epiteliales del túbulo para minimizar la glucosuria, pero se traduce en una reabsorción continua de glucosa incluso en presencia de concentraciones plasmáticas elevadas⁶. Asimismo su liberación endógena mediante la neoglucogénesis renal se triplica respecto a los no diabéticos⁷. De este modo, los procesos renales, tanto de reabsorción como de producción, representan una mala adaptación en el paciente con DM2 que contribuye a la hiperglucemia e incrementa la glucotoxicidad. La posibilidad de intervenir con los iSGLT2 en estos defectos fisiopatológicos ha supuesto la reconsideración del riñón no solo como víctima de la DM2, sino como un aliado en su tratamiento.

INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR RENAL DE SODIO-GLUCOSA TIPO 2

Actualmente se comercializan tres fármacos: la dapagliflozina, la empagliflozina y la canagliflozina.

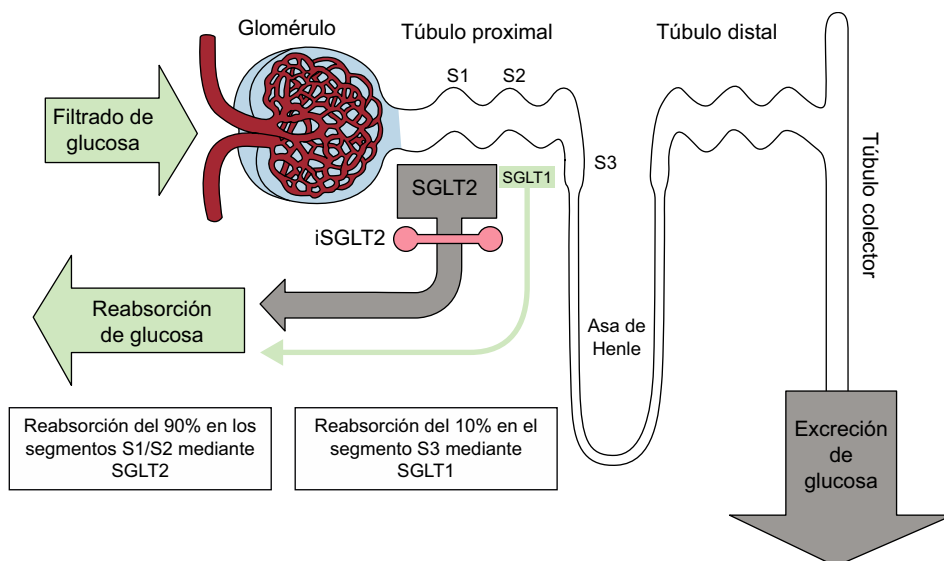


Figura 1. Localización de los cotransportadores de sodio-glucosa renales y mecanismo de acción de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2). SGLT: cotransportador de sodio-glucosa.

Tabla 1
Estudios clínicos con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2: resultados de eficacia en glucohemoglobina, peso y presión arterial sistólica

	Tratamiento	Dosis (mg)	Duración (semanas)	Δ HbA _{1c} (%)	Δ Peso (kg)	Δ PAS (mmHg)	
<i>Dapagliflozina</i>							
	Nauck et al ¹⁸ .	DAPA frente a SU+MET	10	104	↓0,32 ^a	↓3,70 ^a	↓3,9 ^a
	Del Prato et al ¹⁰ .	DAPA frente a SU+MET	10	208	↓0,30 ^a	↓4,38 ^a	↓3,67 ^a
	Rosenstock et al ¹¹ .	DAPA+PIO 30 mg	10	24	↓0,97 ^a	↓0,14 ^a	↓3,4 ^a
	Wilding et al ¹⁹ .	DAPA+insulina	10	24	↓0,90 ^a	↓1,67 ^a	↓7,2 ^{a,b}
	Wilding et al ¹² .	DAPA+insulina	10	104	↓0,71 ^a	↓1,97 ^a	↓7,2 ^{a,b}
	Jarbour et al ¹³ .	DAPA+SITA 100 mg	10	24	↓0,50 ^a	↓1,8 ^a	↓0,9 ^c
	Rosenstock et al ¹⁴ .	SAXA+DAPA+MET frente a SAXA o DAPA	10	24	↓1,47 ^a	↓2,1 ^a	↓1,9 ^c
<i>Empagliflozina</i>							
	Roden et al ²⁰ .	EMPA	10	24	↓0,66 ^a	↓2,26 ^a	↓2,9 ^a
			25		↓0,78 ^a	↓2,48 ^a	↓3,7 ^a
	Häring et al ²¹ .	EMPA+MET	10	24	↓0,70 ^a	↓2,08 ^a	↓4,5 ^a
			25		↓0,77 ^a	↓2,46 ^a	↓5,2 ^a
	Häring et al ²² .	EMPA+MET+SU	10	24	↓0,82 ^a	↓2,16 ^a	↓4,1 ^a
			25		↓0,77 ^a	↓2,39 ^a	↓3,5 ^a
	Kovacs et al ²³ .	EMPA+PIO±MET	10	24	↓0,59 ^a	↓1,95 ^a	↓3,1
			25		↓0,72 ^a	↓1,81 ^a	↓4,0
	Rosenstock et al ²⁴ .	EMPA+insulina (±MET±SU)	10	78	↓0,48 ^a	↓2,2 ^a	↓3,7 ^{a,d}
			25		↓0,64 ^a	↓2,0 ^a	↓3,3 ^{a,d}
	Rosenstock et al ²⁵ .	EMPA+MDI (±MET)	10	52	↓1,18 ^a	↓1,95 ^a	↓3,4
			25		↓1,27 ^a	↓2,04 ^a	↓3,8
	Ridderstråle et al ²⁶ .	EMPA+MET frente a SU+MET	25	104	↓0,11	↓4,46 ^a	↓3,1 ^a
<i>Canagliflozina</i>							
	Stenlöf et al ²⁷ .	CANA	100	26	↓0,77 ^a	↓2,8 ^a	↓3,7 ^a
			300		↓1,03 ^a	↓3,9 ^a	↓5,4 ^a
	Lavalle et al ²⁸ .	CANA+MET	100	26	↓0,79 ^a	↓3,7 ^a	↓5,4 ^a
			300		↓0,94 ^a	↓4,2 ^a	↓6,6 ^a
	Wilding et al ²⁹ .	CANA+MET+SU	100	26	↓0,85 ^a	↓2,1 ^a	↓4,9 ^a
			300		↓1,06 ^a	↓2,6 ^a	↓4,3 ^a
	Schernthaler et al ³⁰ .	CANA+MET+SU frente a SITA 100+MET+SU	300	52	↓0,37 ^a	↓2,8 ^a	↓5,9 ^a
	Bode et al ³¹ .	Sujetos mayores (55-80 años)	100	26	↓0,60 ^a	↓2,4 ^a	↓3,52 ^a
			300		↓0,73 ^a	↓3,1 ^a	↓6,7 ^a
	Neal et al ³² .	CANA+insulina	100	18	↓0,63 ^a	↓1,8 ^a	↓2,6 ^a
			300		↓0,72 ^a	↓2,3 ^a	↓4,4 ^a

Δ : variación media respecto al valor basal; CANA: canagliflozina; DAPA: dapagliflozina; EMPA: empagliflozina; HbA_{1c}: glucohemoglobina; MDI: múltiples dosis de insulina (terapia bolo basal); MET: metformina; PAS: presión arterial sistólica; PIO: pioglitazona; SAXA: saxagliptina; SITA: sitagliptina; SU: sulfonilurea.

^a Diferencia estadísticamente significativa respecto a placebo.

^b Evaluada a la semana 12 del estudio.

^c Evaluada a la semana 8 del estudio.

^d Evaluada a la semana 18 del estudio.

Dapagliflozina

Es el primer iSGLT2 aprobado en Europa en 2012, y está indicado cuando no se obtiene un adecuado control con metformina. Su selectividad por SGLT2 es 1.200 veces superior que por SGLT1. La concentración plasmática máxima se obtiene a las 1,5 h, con una vida media aproximada de 12 h⁸. La dosis terapéutica de 10 mg induce una glucosuria media de 70 g/día que condiciona una pérdida de 280 kcal/día. Esta glucosuria inducida se asocia a una mayor sensibilidad muscular a la insulina y, paradójicamente, a un incremento de la concentración de glucagón y la producción endógena de glucosa, con poca relevancia en el control glucémico⁹. Su desarrollo clínico ha sido extenso, con más de 5.000 pacientes aleatorizados en 14 ensayos clínicos de fase III en los diferentes estadios de la DM2 y tratamientos tanto en monoterapia como en combinación con metformina, sulfonilureas,

insulina, pioglitazona y sitagliptina, en poblaciones especiales como la de insuficiencia renal moderada y la de pacientes con riesgo alto de eventos cardiovasculares. El análisis agrupado de los estudios ha demostrado que es efectiva al reducir la HbA_{1c} una media del 0,79%¹⁰⁻¹⁴.

En monoterapia con 10 mg/día, se obtuvo una reducción de la HbA_{1c} del 0,89% y un descenso ponderal de 3,2 kg¹⁵. Combinada con metformina, la HbA_{1c} se redujo un 0,84%, con un descenso de 2,86 kg que se mantuvo a largo plazo^{16,17}.

En la **tabla 1** se presentan los principales resultados de los estudios pivotaes^{10-14,18-32}.

Empagliflozina

La empagliflozina es un inhibidor de iSGLT2 aprobado en Europa en 2014. Su concentración plasmática máxima se obtiene

Tabla 2

Indicaciones de inicio y ajuste de dosis de los fármacos inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 en función del filtrado glomerular y la edad

	FGe \geq 60 ml/min/1,73 m ²	FGe \geq 45–60 ml/min/1,73 m ²	FGe \geq 30–45 ml/min/1,73 m ²	FGe $<$ 30 ml/min/1,73 m ²	Edad
Dapagliflozina	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar con 10 mg/día^a 	<ul style="list-style-type: none"> • No iniciar • Suspender si tratamiento en curso y FG $<$ 60^b 	<ul style="list-style-type: none"> • No iniciar • Suspender si tratamiento en curso 	<ul style="list-style-type: none"> • No iniciar • Suspender si tratamiento en curso 	$<$ 75 años
Empagliflozina	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar con 10 mg/día • Aumentar a 25 mg/día si hay buena tolerancia y necesidad de mejor control glucémico 	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar con 10 mg/día • Aumentar a 25 mg si hay buena tolerancia y necesidad de mejor control glucémico 	<ul style="list-style-type: none"> • No iniciar • Suspender si tratamiento en curso y FG $<$ 45^b 	<ul style="list-style-type: none"> • No iniciar • Suspender cualquier dosis del fármaco 	$<$ 85 años ^c
Canagliflozina ^d	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar con 100 mg/día • Aumentar a 300 mg/día si hay buena tolerancia y necesidad de mejor control glucémico 	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar con 100 mg/día y no incrementar^{**} • Reducir a 100 mg/día si se trata con 300 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • No iniciar • Suspender si tratamiento en curso y FG $<$ 45^b 	<ul style="list-style-type: none"> • No iniciar • Suspender cualquier dosis del fármaco 	$>$ 18 años ^e

FG: filtrado glomerular; FGe: filtrado glomerular estimado.

^a Para pacientes con insuficiencia hepática, debe iniciarse con 5 mg/día.^b De manera persistente.^c Advierte de la posibilidad de hipovolemia en mayores de 75 años.^d Aunque su farmacocinética no se ve afectada por los alimentos, se recomienda tomarla antes de la primera ingesta del día por su potencial efecto de retrasar la absorción intestinal de glucosa.^e Aconseja precaución antes de aumentar la dosis a mayores de 75 años.^{*} Autorizado por la FDA. La EMA considera no iniciar si el FG $<$ 60, pero si el tratamiento está en curso, se debe descender la dosis a 10 mg/día.^{**} Autorizado por la FDA. La EMA considera no iniciar si el FG $<$ 60.

en 1,5 h, con una vida media de 12 h. Es el de mayor selectividad por SGLT2 frente a SGLT1, unas 2.500 veces superior. A dosis de 10 y 25 mg, inducen una glucosuria de 66,4 y 78,4 g/día que origina una pérdida de 265 y 313 kcal/día respectivamente. Con empagliflozina también se ha comunicado un aumento en la producción de glucagón³³. Se la ha estudiado ampliamente en 12 ensayos clínicos de fase III, con más de 14.000 pacientes, en distintas etapas evolutivas de la DM2 y diversos tratamientos en poblaciones especiales como en todos los estadios de la insuficiencia renal y pacientes con eventos cardiovasculares. En monoterapia o en combinación, con la dosis de 10 mg se ha demostrado una reducción media aproximada de HbA_{1c} del 0,73%, y con la dosis de 25 mg, del 0,82%, con un descenso ponderal del 1–3,1% y de la presión arterial sistólica (PAS)^{20–25} incluso en pacientes con insuficiencia renal en estadio 2–3a³⁴. En la [tabla 1](#) se muestran los resultados de los principales estudios^{20–26}.

Canagliflozina

Disponible en Europa desde 2015, inhibe, dependiendo de la dosis, tanto SGLT2 como SGLT1, transportador que se encarga de la absorción de glucosa y galactosa en el tracto gastrointestinal. Su concentración plasmática máxima se obtiene entre 1 y 2 h, con una vida media de 13 h. Su selectividad por SGLT2 es 160 veces superior que por SGLT1. A dosis de 300 mg, tiene un efecto clínicamente relevante en el SGLT1 intestinal, posiblemente secundario a altas concentraciones intraluminales del fármaco previas a su absorción. Una posible ventaja que puede ofrecer la inhibición dual es la reducción de la absorción intestinal de glucosa, con capacidad de estimular la secreción del péptido similar al glucagón tipo 1 y así potenciar la secreción posprandial de insulina, lo cual contribuye a mejorar la glucemia posprandial. Las dosis de 100 y 300 mg inducen una glucosuria media de 70 y 119 g/día respectivamente y promueve una pérdida de 308 y 476 kcal/día³⁵. Su desarrollo clínico ha sido extenso, con 15 ensayos de fase III, más de 10.285 pacientes en los distintos estadios y con diferentes tratamientos de la DM2, en poblaciones especiales como mayores de 75 años, la insuficiencia renal moderada y pacientes con antecedentes de eventos cardiovasculares. Los estudios^{27–32} ([tabla 1](#)) han demostrado su efectividad para reducir la HbA_{1c} en monoterapia, doble o triple terapia con HGO o combinada con

insulina. Con 100 y 300 mg, la reducción media de la HbA_{1c} fue del 0,72 y el 0,89% respectivamente^{27–29,31,32}. Cuando se comparó canagliflozina 300 mg con sitagliptina 100 mg combinada con metformina y sulfonilurea, se obtuvo mayor reducción de la HbA_{1c} que con sitagliptina (0,37%) y una reducción ponderal de 2,8 kg³⁰. Todos los estudios clínicos con canagliflozina han mostrado reducciones persistentes del 1–3,8% del peso corporal y la PAS^{27–32}.

En pacientes con DM2 e insuficiencia renal, los iSGLT2, aunque tienen un buen perfil de seguridad, se reduce su eficacia debido a su mecanismo de acción^{34,36,37}. En este tipo de pacientes, pueden ocasionar un deterioro transitorio del filtrado glomerular de causa hemodinámica y sin que se haya objetivado daño renal, evaluado mediante el cociente albúmina/creatinina. Con todos los fármacos de esta clase, se aconseja precaución en pacientes para los que un descenso de la presión arterial podría suponer un riesgo, por ejemplo, cuando se sigue un tratamiento antihipertensivo y hay antecedentes de episodios de hipotensión o para los mayores de 75 años. Las indicaciones de inicio y ajuste de dosis según el filtrado glomerular y la edad establecidos en las fichas técnicas se muestran en la [tabla 2](#).

EFFECTOS EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

Más allá de la reducción de la glucosa y la mejoría en la sensibilidad a la insulina, estos fármacos producen efectos favorables en los factores de riesgo cardiovascular clásicos, como la reducción de la presión arterial y el peso, pero también modifican otros parámetros como la adiposidad visceral, la rigidez arterial, la albuminuria y la concentración de ácido úrico. Que estos efectos concuerden una reducción de los eventos cardiovasculares es aún incierto.

Presión arterial y rigidez arterial

Hasta la fecha, todos los estudios con iSGLT2 han apreciado reducciones significativas de la presión arterial, mayores en la sistólica (de 1,66 a 6,9 mmHg) que en la diastólica (de 0,88 a 3,5 mmHg). Se cree que la reducción inicial de la PAS se debe a los efectos de la diuresis osmótica inducida por glucosuria, la natriuresis y la depleción de volumen intravascular, sin que se produzca aumento de la frecuencia cardiaca, hecho que se ha interpretado como una reducción relativa del tono del sistema

nervioso simpático³⁸. Sin embargo, los efectos a largo plazo pueden ser atribuibles a la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y la pérdida ponderal.

En un análisis agrupado de 6 estudios de fase III con más de 4.000 casos tratados con canagliflozina, se observaron reducciones moderadas de la PAS respecto a placebo (3,3 y 4,5 mmHg con 100 y 300 mg respectivamente)³⁹. Del mismo modo, los datos de 4 ensayos de fase III con más de 2.000 casos tratados con empagliflozina (10 o 25 mg) tanto en monoterapia como en combinación reportaron reducciones significativas en el grupo de tratamiento⁴⁰. La duración del efecto es controvertida pues, en un estudio con dapagliflozina de 2 años de duración, los descensos de la PAS se limitaban en el tiempo y los valores volvían a su situación basal¹². Aunque sea moderada, es bien conocido que una disminución de 5 mmHg de la PAS se asocia a una reducción del riesgo relativo de eventos cardiovasculares graves del 14,2%⁴¹.

Estos fármacos pueden ayudar a la mejora de la arquitectura vascular modulando los componentes del tejido conectivo que participan en el desarrollo de la rigidez arterial⁴². Con empagliflozina se ha observado un efecto vascular directo en reducción de la rigidez arterial⁴³.

Peso corporal y masa grasa

Se ha demostrado reducción ponderal en la mayoría de los pacientes tratados con iSGLT2, lo cual podría ser beneficioso, dada la potencial asociación de la obesidad con los eventos vasculares en la DM2⁴⁴. La pérdida inicial probablemente se deba al efecto diurético y la disminución del volumen intravascular que producen. Sin embargo, a largo plazo puede atribuirse a la pérdida calórica que la glucosuria origina (265-476 kcal/día).

Con dapagliflozina se obtienen reducciones medias de 3 kg el primer año, y se mantienen 2 años¹². Canagliflozina produce también un efecto similar en el peso, con descensos de entre el 1,0 y el 3,8% aproximadamente a los 6 meses de tratamiento²⁷⁻³². En un estudio a más largo plazo, Rosenstock et al²⁴, comunicaron una disminución persistente de 2,2 kg en pacientes tratados con empagliflozina e insulina basal²⁴.

Aunque las reducciones ponderales podrían valorarse como moderadas, hay estudios que demuestran que, con una pérdida de 2,25 kg, el cambio porcentual en la suma de factores de riesgo cardiovascular descende un 48% en varones y un 40% en mujeres tras 16 años de seguimiento⁴⁵.

Potencialmente de mayor interés es el cambio en la grasa visceral debido a su asociación con un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares. Los estudios de composición corporal con los iSGLT2^{26,46,47} mostraron que la pérdida ponderal se debía principalmente a la reducción de la grasa visceral. En estudios a corto plazo también se observaron reducciones significativas de los marcadores indirectos de la adiposidad visceral⁴⁸. Se está realizando un estudio que examina la influencia de la dapagliflozina en el tejido adiposo epicárdico con la hipótesis de que reducirlo mejoraría la contractilidad cardíaca⁴⁹.

Proteinuria y función renal

En pacientes con DM2, debido al aumento en la expresión del SGLT2, la reabsorción de sodio está aumentada y origina una disminución de la carga de soluto en la mácula densa, lo que condiciona vasodilatación de la arteriola aferente e hiperfiltración renal. Este cambio hemodinámico y tubular inicial promueve la aparición y la progresión de la microalbuminuria y el descenso gradual del filtrado glomerular. Con los iSGLT2 se ha demostrado nefroprotección, pues neutraliza este defecto de manera directa

induciendo natriuresis que condiciona vasoconstricción de la arteriola aferente y reducción de la presión intraglomerular con disminución de la hiperfiltración⁵⁰ e indirectamente limitando la entrada de glucosa a las células peritubulares, con lo que mejoran los marcadores inflamatorios y fibróticos, como se ha demostrado con la empagliflozina⁵¹. Los estudios específicos renales con iSGLT2 mostraron regresión y reducción de la microalbuminuria y descenso de la macroalbuminuria^{34,37,52}. Estos efectos en la función renal causan una disminución de un 30-40% de la proteinuria independientemente del descenso de la PAS, la HbA_{1c} y el peso. Por otro lado, la vía no clásica del SRAA puede influir en la protección renal a través de la enzima de conversión de la angiotensina, que degrada la angiotensina II a angiotensina 1/7 con efectos vasodilatadores, antiinflamatorios y antiproliferativos. El uso de iSGLT2 en pacientes con DM2 tratados con inhibidores del SRAA puede conferir beneficios en el tratamiento de la enfermedad renal diabética a través de la activación de la vía del SRAA no clásica⁵⁰.

Efectos en el perfil lipídico

En algunos estudios se apreciaron pequeños cambios en los lípidos. En uno de ellos, con dapagliflozina asociada a metformina se incrementó el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) (del 1,8 al 4,4% respecto al basal), con reducción de los triglicéridos (del 2,4 al 6,2% respecto al basal), comparado con placebo a los 6 meses de tratamiento¹⁶. Con canagliflozina, se han comunicado incrementos tanto del cHDL (7,6%) como del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) (11,7%)⁴⁷.

En estudios de 2 años de duración con dapagliflozina, empagliflozina y canagliflozina, los aumentos del cLDL fueron de 5, 6 y 3 mg/dl y los del cHDL, de 1, 3,5 y 0,6 mg/dl respectivamente, con un descenso medio de los triglicéridos de 9-10 mg/dl⁵³. Un metanálisis que incluyó los estudios clínicos realizados con los distintos fármacos mostró un incremento moderado pero significativo de las cifras de cHDL sin cambios en el cLDL y los triglicéridos⁵⁴. Son necesarios más estudios para evaluar la relevancia clínica de estos hallazgos.

Efectos en el ácido úrico

Además de disminuir la glucemia, se ha comunicado una reducción de la concentración sérica de ácido úrico. Un análisis *post-hoc* de los datos de distintos estudios clínicos con canagliflozina mostró un descenso del 13% (0,7 mg/dl). Por otra parte, en la cohorte con hiperuricemia, la proporción de pacientes que alcanzaron concentraciones séricas de ácido úrico < 6 mg/dl en la semana 26 fue del 23,5% con canagliflozina 100 mg y del 32,4% con 300 mg en comparación con el 3,1% con placebo. En los que presentaban hiperuricemia basal hubo una incidencia similar de crisis gotosas o litiasis renal, pero sin diferencias con respecto a placebo⁵⁵. Datos similares se han comunicado con dapagliflozina¹⁷ y empagliflozina^{20,22,23}.

Esta reducción de los títulos de ácido úrico posiblemente esté relacionada con GLUT9, un transportador que secreta urato pasivamente a la orina y los intercambia por glucosa. Queda por demostrar si este efecto puede traducirse en resultados beneficiosos a largo plazo, ya sea en la función renal o en las complicaciones macrovasculares.

En la [figura 2](#) se resumen esquemáticamente los posibles mecanismos fisiopatológicos de la protección cardiovascular y renal con iSGLT2⁵⁶.

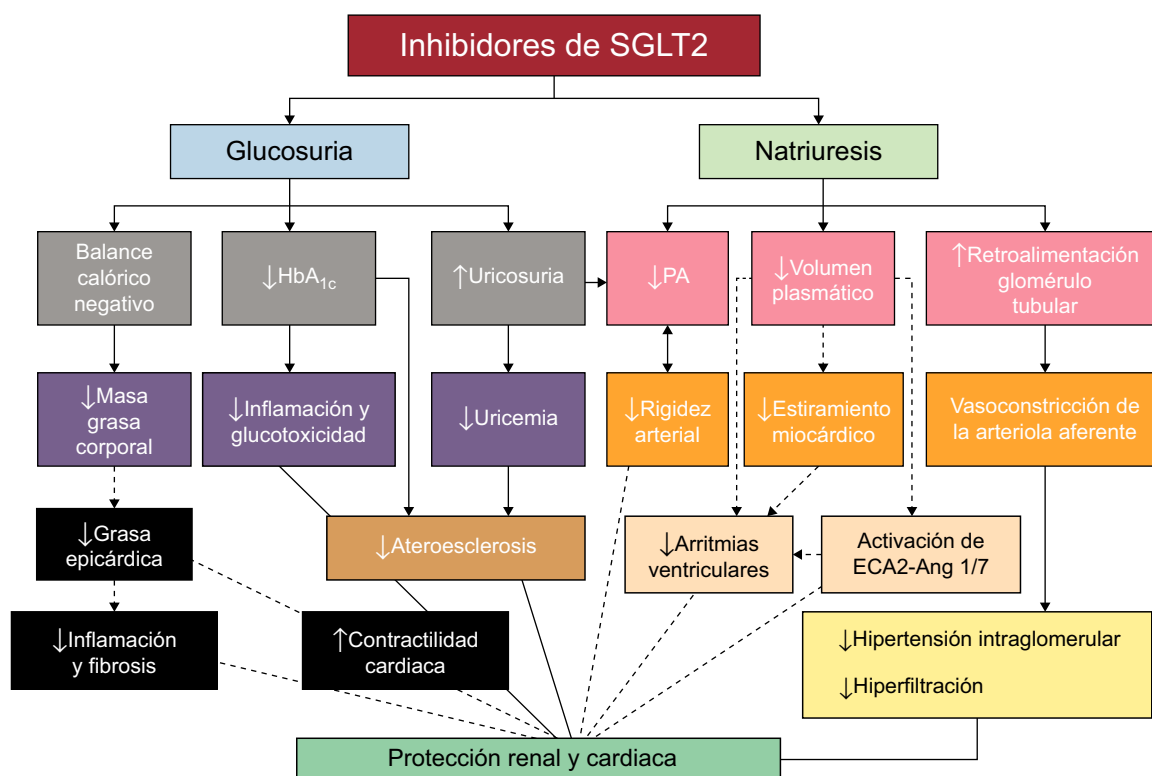


Figura 2. Posibles mecanismos de la protección cardiovascular y renal con los inhibidores del cotransportador renal de sodio-glucosa tipo 2. Las líneas continuas muestran mecanismos demostrados por datos existentes. Las líneas discontinuas indican otros posibles mecanismos en estudio. Ang 1/7: angiotensina 1/7; ECA: enzima de conversión de la angiotensina; HbA_{1c}: glucohemoglobina; PA: presión arterial; SGLT2: cotransportador renal de sodio-glucosa tipo 2. Adaptada con permiso de Rajasekaran et al⁵⁶.

SEGURIDAD CLÍNICA

Hipoglucemia

La hipoglucemia es un factor que limita el logro de los objetivos de control, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular, debido a su asociación con arritmias ventriculares, por lo que siempre debe tenerse en cuenta el tándem hipoglucemia-macroangiopatía cardíaca como factor clave en la planificación de la estrategia terapéutica.

Los iSGLT2, por su mecanismo de acción independiente de la insulina, producen unas tasas de hipoglucemia muy bajas (0,9–4,3%) y de carácter leve. El mayor incremento se aprecia cuando se combinan con sulfonilureas o insulina, lo que hace aconsejable reducir la dosis de ambos fármacos cuando se combinen con iSGLT2, con el fin de minimizar el riesgo de hipoglucemia⁵⁷.

Infecciones genitourinarias

Como inducen glucosuria, pueden facilitar la aparición de infecciones del tracto genital y urinario. Una revisión sistemática de los datos de seguridad de los pacientes tratados con dapagliflozina⁵⁸ mostró una clara asociación entre el tratamiento y las infecciones genitales micóticas (el 5% de los tratados frente al 0,9% del grupo placebo) que, por lo general, fueron de naturaleza leve y respondieron a la terapia antifúngica estándar. El primer episodio suele ocurrir durante los primeros meses de tratamiento en ambos sexos, y en una minoría pueden ser recurrentes. Los diagnósticos más frecuentes son las balanitis micóticas y las vulvovaginitis, con una tasa de ocurrencia 7 veces superior en mujeres, principalmente premenopáusicas con antecedentes de infección genital y obesidad, independientemente de la HbA_{1c}.

Las infecciones del tracto urinario, habituales en pacientes con DM2, no aumentan de manera significativa con el uso de los iSGLT2. Los estudios con dapagliflozina a dosis de 10 mg/día muestran un mínimo incremento con respecto a placebo (el 4,3 frente al 3,7%)⁵⁹. Los síntomas fueron los típicos, respondieron a los antibióticos convencionales y no obligaron a suspender el tratamiento. Los principales factores predisponentes fueron la edad > 65 años, el sexo femenino y el antecedente de infecciones recurrentes. Datos similares se han comunicado con empagliflozina⁶⁰ y canagliflozina³⁰. Con esta, la incidencia se incrementó algo en pacientes ancianos o con más de 12 años de DM2.

Cetoacidosis

El tratamiento con iSGLT2 puede aumentar el riesgo de que se produzca la cetoacidosis denominada euglucémica⁶¹, la mayoría de los casos en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Se han comunicado también en algunos casos de DM2, especialmente pacientes con escasa reserva pancreática por enfermedad de larga evolución, con autoinmunidad pancreática latente o pertenecientes a grupos étnicos cuya DM2 tiene rápida tendencia a la cetosis. El dato más característico de este tipo de cetoacidosis es que no se suele reconocer la descompensación por presentarse con glucemias < 250 mg/dl debido a la glucosuria y con una cetonuria no demasiado elevada, hallazgos que no hacen sospechar que los síntomas sean secundarios a una cetoacidosis, con lo que se retrasa la intervención correctora. En algunos casos se identificaron factores precipitantes, como la reducción o supresión de la insulina, procesos intercurrentes, menor ingesta por enfermedad aguda o cirugía y el abuso de alcohol. Únicamente está aprobada la indicación para DM2 y no se puede utilizar en la diabetes mellitus de tipo 1 hasta que

Tabla 3

Diferencias de diseño entre los estudios de seguridad cardiovascular con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2

	EMPA-REG OUTCOME ⁶²	DECLARE-TIMI58 ⁶³	CANVAS ⁶⁴	CANVAS-R ⁶⁵	CREDESCENCE ⁶⁶
Intervención	Empa/placebo	Dapa/placebo	Cana/placebo	Cana/placebo	Cana/placebo
Criterio de inclusión	ECVe (> 18 años) ^a	Alto riesgo de eventos CV (> 40 años)	ECVe (> 30 años) o ≥ 2 FRCV (> 50 años)	ECVe o ≥ 2 FRCV (> 30 años)	ERC estadio 2-3 con macroalbuminuria e IECA/ARA-II
Pacientes, n	7.034	17.150	4.339	5.700	3.627
Criterio de valoración primario	3P-MACE (muerte CV, IAM no mortal, ictus no mortal)	3P-MACE	3P-MACE	Progresión de albuminuria	Aparición de ERCT, duplicación de Cr, mortalidad renal/CV
Criterio de valoración secundario	4P-MACE (3P-MACE + ingreso por angina inestable), ingreso por IC, mortalidad total (CV + no CV), aparición de microalbuminuria, objetivo microvascular compuesto: <ul style="list-style-type: none"> • Inicio de fotocoagulación retiniana • Hemorragia vítrea • Ceguera relacionada con la diabetes • Aparición o empeoramiento de la nefropatía (definida como nueva aparición de macroalbuminuria, o duplicación de la Cr sérica acompañada de FG ≤ 45 ml, o inicio de terapia renal sustitutiva, o mortalidad debida a enfermedad renal) 	4P-MACE, ingreso por IC, revascularización, mortalidad total, progresión/regresión de albuminuria	Cambio en la insulinemia basal, progresión de albuminuria	Regresión de albuminuria, cambio en FG	4P-MACE, hospitalización por IC, mortalidad CV, mortalidad total
Eventos, n	691	1.390	≥ 420	Por determinar	Por determinar
Inicio	Julio de 2010	Abril de 2013	Diciembre de 2009	Noviembre de 2013	Febrero de 2014
Finalización	Abril 2015 ^b	2019	2017	2017	2019

3P-MACE: variable combinada de tres eventos adversos cardiovasculares mayores; 4P-MACE: variable combinada de cuatro eventos adversos cardiovasculares mayores; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; Cana: canagliflozina; Cr: creatinina sérica; CV: cardiovascular; Dapa: dapagliflozina; ECVe: enfermedad cardiovascular establecida; Empa: empagliflozina; ERC: enfermedad renal crónica; ERCT: enfermedad renal crónica terminal; FG: filtrado glomerular; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores.

^a ≥ 20 años en Japón y ≤ 65 años en India.

^b Última visita de seguimiento.

concluyan los estudios clínicos en curso y se apruebe una nueva indicación. Se aconseja retirarlo transitoriamente en prevención de situaciones que puedan originar deshidratación o ayuno prolongado y en cirugía electiva.

Seguridad cardiovascular

Aunque con los iSGLT2 se ha demostrado un efecto beneficioso en los factores de riesgo cardiovascular clásicos, en cumplimiento de las normativas de las agencias reguladoras internacionales, se han tenido que realizar estudios específicos para evaluar el efecto en el riesgo cardiovascular.

Estos estudios tienen diferencias tanto en el número como en el tipo de diabéticos incluidos (pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o factores de riesgo de sufrirla o una combinación de ambos). Una característica común a 3 de ellos⁶²⁻⁶⁴ es el criterio de valoración primario, una variable combinada de mortalidad cardiovascular, infarto agudo de miocardio (IAM) e ictus no mortales, mientras que los otros 2 se centran principalmente en resultados renales^{65,66} (tabla 3).

Empagliflozina

El estudio EMPA REG-OUTCOME⁶², diseñado para examinar los efectos a largo plazo de la empagliflozina añadida al tratamiento habitual en la morbimortalidad de 7.020 pacientes con DM2 de más de 10 años de evolución y enfermedad cardiovascular establecida, ha demostrado clara y precozmente una reducción en la mortalidad cardiovascular, no explicable exclusivamente por el descenso del 0,4% de la HbA_{1c} y 5 mmHg de la PAS o la pérdida ponderal del 3% registradas. En los estudios clásicos de intervención en los factores de riesgo cardiovascular, fueron necesarios muchos años de seguimiento antes de que se objetivara una reducción de la mortalidad.

La variable primaria de valoración fue un objetivo compuesto por mortalidad cardiovascular, IAM o ictus no fatales, que se redujo significativamente en un 14% del grupo de empagliflozina, con una disminución de la mortalidad cardiovascular del 38% y de las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca del 35%, sin que se objetivaran diferencias en las tasas de IAM e ictus no mortales.

Entre los mecanismos del beneficio clínico observado, el que más concuerda es el efecto diurético. La rápida reducción

(2–4 meses) de los eventos cardiovasculares en el grupo tratado con empagliflozina orienta hacia un origen hemodinámico. El descenso de la PAS fue altamente significativo al mes y máximo a los 4 meses (~5 mmHg), al igual que la reducción del peso. Asimismo, la disminución del volumen intravascular persistió hasta el final del estudio, como indica el persistente aumento del hematocrito (4,8%). Esta asociación temporal podría explicar que en los meses iniciales se redujeran los eventos cardiovasculares en el grupo tratado con empagliflozina.

La reducción en la mortalidad fue mucho más pronunciada en los diabéticos sin insuficiencia cardíaca, por lo que se han propuesto otros mecanismos independientes del efecto diurético, entre ellos la activación de la vía no clásica del SRAA por la disminución de la PAS y el volumen que, en pacientes tratados con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o los antagonistas del receptor de la angiotensina II (el 81%), originaría la producción de angiotensina 1/7 con efectos cardioprotectores⁶⁷.

Otro factor que considerar sería que estos fármacos aumentan la concentración de glucagón, cuyos efectos inotrópicos positivos y antiarrítmicos podrían explicar, en parte, el beneficio observado en la mortalidad cardiovascular y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca⁶⁸.

Se ha demostrado también que la empagliflozina disminuye la rigidez arterial, la poscarga cardíaca⁴³, los marcadores indirectos de la adiposidad visceral⁴⁸ y la microalbuminuria³⁴, cuyos beneficios clínicos no son inmediatos, por lo que no parecen fundamentales en la reducción de eventos a corto plazo.

Asimismo, en el estudio EMPA-REG-OUTCOME se ha demostrado un efecto favorable en los eventos microvasculares incluidos en los criterios de valoración secundarios⁶⁹ (tabla 3), que se redujeron significativamente en un 38% en el grupo tratado con empagliflozina. La magnitud de este descenso fue a expensas principalmente de la nefropatía, con una reducción del 39% de la incidencia o el empeoramiento de la nefropatía, del 38% de la progresión a macroalbuminuria, del 44% en duplicar la creatinina sérica con descenso del filtrado glomerular a ≤ 45 ml/min/1,73 m² y de un 55% en el inicio de terapia renal sustitutiva. Al igual que en los resultados cardiovasculares, el beneficio se objetivó en los primeros 3 meses y se mantuvo hasta el final del estudio. Categorizando a los pacientes en función del filtrado glomerular, el beneficio en la hospitalización por insuficiencia cardíaca concuerda con los datos reportados previamente, con una reducción del 41% en aquellos con filtrado glomerular < 60 ml/min y del 30% en aquellos con filtrado glomerular ≥ 60 ml/min.

Estos resultados se observaron en una población de pacientes tratados en su mayoría con inhibidores del SRAA, fármacos recomendados para la enfermedad renal diabética, lo que respalda el uso potencial de empagliflozina en combinación con esta clase terapéutica para pacientes con DM2 y enfermedad renal crónica.

Una explicación parcial de los resultados de este estudio, en el que los beneficios cardiovasculares y renales se produjeron de manera precoz sin una reducción de los eventos aterotrombóticos tradicionales, desde un punto de vista metabólico, podría subyacer en la ligera, pero persistente, cetosis que los tratamientos con iSGLT2 originan. El betahidroxibutirato se capta en el corazón y se oxida en lugar de los ácidos grasos y de la glucosa, lo cual genera una más eficiente fuente miocárdica de energía. Esta selección de sustrato mejoraría la eficiencia miocárdica respecto al consumo de oxígeno y puede mejorar el estado metabólico y la función de otros órganos, principalmente los riñones⁷⁰.

Se trata del primer estudio que ha demostrado claramente que un HGO reduce los eventos cardiovasculares de los pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida, al igual que los eventos renales clínicamente relevantes, pues muestra una progresión más lenta de la enfermedad renal y confirma también

el perfil de seguridad de los iSGLT2. Aunque estos resultados son alentadores y tienen implicaciones clínicas importantes, es necesario plantearse si estos beneficios son aplicables a otros perfiles de pacientes con DM2 y si representan un efecto de clase.

Dapagliflozina

En un estudio de simulación a 20 años, la adición del fármaco a las opciones terapéuticas disponibles resultó en una reducción relativa de la incidencia de IAM e ictus y la mortalidad cardiovascular del 13,8, el 9,1 y el 9,6% respectivamente⁷¹. Los resultados de un metanálisis de los 21 estudios de fase II/III para caracterizar el perfil cardiovascular de dapagliflozina agrupando a los pacientes según el grado de riesgo (enfermedad cardiovascular, número de factores de riesgo y edad) no mostraron incremento de riesgo, lo que indica un posible efecto beneficioso en todos los subgrupos de pacientes⁷².

Aunque parecería que estos hallazgos descartan que el tratamiento con dapagliflozina se acompañe de un aumento del riesgo cardiovascular, habrá que esperar a 2019, cuando finalice el estudio DECLARE-TIMI58⁶³.

Canagliflozina

En el estudio CANVAS⁶⁴, cuyos resultados intermedios se emplearon para su aprobación, no se apreció daño cardiovascular en los primeros 18 meses de tratamiento, únicamente un indicador de ictus fatal y no fatal no significativo⁷³. El estudio iniciado en 2009 continúa hasta la aparición de un mínimo de 420 eventos de la variable primaria, lo que puede limitar su potencia para evaluar los beneficios cardiovasculares.

CONCLUSIONES

Los nuevos fármacos iSGLT2 se han mostrado efectivos a corto y medio plazo para el manejo de la hiperglucemia en la DM2, tanto en monoterapia como en terapia combinada con cualquiera de los HGO existentes e insulina. Además se han objetivado beneficios más allá del control glucémico, como reducción de peso y PAS. Poseen un buen perfil de seguridad e incluso uno de ellos, la empagliflozina, ha conseguido una reducción de la mortalidad cardiovascular de los pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular establecida. Los resultados de los estudios en curso serán cruciales para corroborar si son extensibles a todo el grupo terapéutico. Por el momento, los datos disponibles proporcionan una base sólida para el uso de empagliflozina en los pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida.

En un plazo relativamente corto, es de esperar que los iSGLT2 se sitúen en una posición destacada en los algoritmos terapéuticos de la DM2.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores han participado como investigadores en el estudio EMPA-REG OUTCOME.

BIBLIOGRAFÍA

1. Valdés S, García-Torres F, Maldonado-Araque C, Goday A, Calle-Pascual A, Soriguer F, et al. Prevalencia de obesidad, diabetes mellitus y otros factores de riesgo cardiovascular en Andalucía. Comparación con datos de prevalencia nacionales. Estudio Di@bet.es. Rev Esp Cardiol. 2014;67:442–8.

2. Grupo de Trabajo de la SEC para la guía de la ESC sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, revisores expertos para la guía de la ESC sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, Comité de Guías de la SEC. Comentarios a la guía de práctica clínica de la ESC sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la European Society for the Study of Diabetes. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:87–93.
3. Lee TM, Chou TF. Impairment of myocardial protection in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:531–7.
4. Scheen AJ, Charbonnel B. Effects of glucose-lowering agents on vascular outcomes in type 2 diabetes: a critical reappraisal. *Diabetes Metab.* 2014;40:176–85.
5. Wright EM, Loo DDF, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev.* 2011;91:733–94.
6. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes.* 2005;54:3427–34.
7. Wilding JPH. The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Metabolism.* 2014;63:1228–37.
8. Kasichayanula S, Liu X, Lacreta F, Griffen SC, Boulton DW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53:17–27.
9. Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, Eldor R, Fiorentino TV, Tripathy D, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest.* 2014;124:509–14.
10. Del Prato S, Nauck M, Durán-García S, Maffei L, Rohwedder K, Theuerkauf A, et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:581–90.
11. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care.* 2012;35:1473–8.
12. Wilding JPH, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S; Dapagliflozin 006 Study Group. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16:124–36.
13. Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, Parikh S; Study 10 Group. Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care.* 2014;37:740–50.
14. Rosenstock J, Hansen L, Zee P, Li Y, Cook W, Hirshberg B, et al. Dual add-on therapy in type 2 diabetes poorly controlled with metformin monotherapy: a randomized double-blind trial of saxagliptin plus dapagliflozin addition versus single addition of saxagliptin or dapagliflozin to metformin. *Diabetes Care.* 2015;38:376–83.
15. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care.* 2010;33:2217–24.
16. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;375:2223–33.
17. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, Iqbal N, Mansfield TA, List JF. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Med.* 2013;11:43.
18. Nauck MA, Del Prato S, Durán-García S, Rohwedder K, Langkilde AM, Sugg J, et al. Durability of glycaemic efficacy over 2 years with dapagliflozin versus glipizide as add-on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16:1111–20.
19. Wilding JPH, Norwood P, T'joen C, Bastien A, List JF, Fiedorek FT. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care.* 2009;32:1656–62.
20. Roden M, Weng J, Eilbracht J, Delafont B, Kim G, Woerle HJ, et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1:208–19.
21. Häring H-U, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Broedl UC, et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care.* 2014;37:1650–9.
22. Häring H-U, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Woerle HJ, et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care.* 2013;36:3396–404.
23. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, et al. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16:147–58.
24. Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ, et al. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:936–48.
25. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37:1815–23.
26. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC, et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:691–700.
27. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim K-A, Alba M, Usiskin K, Tong C, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:372–82.
28. Lavallo-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, Tong C, Qiu R, Canovatchel W, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia.* 2013;56:2582–92.
29. Wilding JPH, Charpentier G, Hollander P, González-Gálvez G, Mathieu C, Vercruyse F, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. *Int J Clin Pract.* 2013;67:1267–82.
30. Scherthaner G, Gross JL, Rosenstock J, Guarisco M, Fu M, Yee J, et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycaemic control with metformin plus sulphonylurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes Care.* 2013;36:2508–15.
31. Bode B, Stenlöf K, Sullivan D, Fung A, Usiskin K. Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Hosp Pract.* 1995;41:72–84. 2013.
32. Neal B, Perkovic V, De Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Ways K, et al. Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38:403–11.
33. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest.* 2014;124:499–508.
34. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:369–84.
35. Plosker GL. Canagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2014;74:807–24.
36. Yamout H, Perkovic V, Davies M, Woo V, De Zeeuw D, Mayer C, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes and stage 3 nephropathy. *Am J Nephrol.* 2014;40:64–74.
37. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycaemic control. *Kidney Int.* 2014;85:962–71.
38. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Har R, Fagan N, Johansen OE, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:28.
39. Weir MR, Januszewicz A, Gilbert RE, Vijapurkar U, Kline I, Fung A, et al. Effect of canagliflozin on blood pressure and adverse events related to osmotic diuresis and reduced intravascular volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Hypertens.* 2014;16:875–82.
40. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, Green A, Salsali A, Broedl UC, et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care.* 2015;38:420–8.
41. Ninomiya T, Perkovic V, Turnbull F, Neal B, Barzi F, Cass A, et al; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure lowering and major cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2013;347:f5680.
42. Zimlichman R. Treatment of hypertension and metabolic syndrome: lowering blood pressure is not enough for organ protection, new approach—arterial destiffening. *Curr Hypertens Rep.* 2014;16:479.
43. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, Crowe S, Woerle HJ, Broedl UC, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:1180–93.
44. Millán Longo C, García Montero M, Tebar Márquez D, Beltrán Romero L, Banegas JR, García Puig J. Obesidad y episodios vasculares en la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:151–3.
45. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med.* 1999;159:1104–9.
46. Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16:159–69.
47. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon K-H, Arias P, Niskanen L, Xie J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl.* 2013;382:941–50.

48. Neeland IJ, McGuire DK, Chilton R, Crowe S, Lund SS, Woerle HJ, et al. Empagliflozin reduces body weight and indices of adipose distribution in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res*. 2016;13:119–26.
49. ClinicalTrials.gov. Effects of dapagliflozin on epicardial fat in subjects with type 2 diabetes [citado 24 Abr 2016]. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02235298>.
50. Škrčić M, Cherney DZL. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition and the potential for renal protection in diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24:96–103.
51. Panchapakesan U, Pegg K, Gross S, Komala MG, Mudaliar H, Forbes J, et al. Effects of SGLT2 inhibition in human kidney proximal tubular cells-renalprotection in diabetic nephropathy? *PLoS One*. 2013;8:e54442.
52. Yale J-F, Bakris G, Cariou B, Yue D, David-Neto E, Xi L, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:463–73.
53. Mudaliar S, Polidori D, Zambrowicz B, Henry RR. Sodium-glucose cotransporter inhibitors: effects on renal and intestinal glucose transport: from bench to bedside. *Diabetes Care*. 2015;38:2344–53.
54. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose cotransport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:457–66.
55. Davies MJ, Trujillo A, Vijapurkar U, Damaraju CV, Meininger G. Effect of canagliflozin on serum uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:426–9.
56. Rajasekeran H, Lytvyn Y, Cherney DZL. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: the emerging role of natriuresis. *Kidney Int*. 2016;89:524–6.
57. Scheen AJ. SGLT2 inhibition: efficacy and safety in type 2 diabetes treatment. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;29:1–26.
58. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications*. 2013;27:479–84.
59. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications*. 2013;27:473–8.
60. Rosenstock J, Seman LJ, Jelaska A, Hantel S, Pinnetti S, Hach T, et al. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:1154–60.
61. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care*. 2015;38:1687–93.
62. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–28.
63. ClinicalTrials.gov. Multicenter trial to evaluate the effect of dapagliflozin on the incidence of cardiovascular events [citado 24 Abr 2016]. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534>
64. ClinicalTrials.gov. CANVAS-canagliflozin cardiovascular assessment study [citado 24 Abr 2016]. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01032629>
65. ClinicalTrials.gov. Evaluation of the effects of canagliflozin on renal and cardiovascular outcomes in participants with diabetic nephropathy [citado 24 Abr 2016]. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02065791>
66. ClinicalTrials.gov. A study of the effects of canagliflozin (JNJ-28431754) on renal endpoints in adult participants with type 2 diabetes mellitus [citado 24 Abr 2016]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01989754>.
67. Muskiet MHA, Van Raalte DH, Van Bommel E, Smits MM, Tonnejck L. Understanding EMPA-REG OUTCOME. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:928–9.
68. Ceriello A, Genovese S, Mannucci E, Gronda E. Understanding EMPA-REG OUTCOME. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:929–30.
69. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, Von Eynatten, Mattheus M, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:323–34.
70. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a “thrifty substrate” hypothesis. *Diabetes Care*. 2016;39:1108–14.
71. Dziuba J, Alperin P, Racketa J, Iloje U, Goswami D, Hardy E, et al. Modeling effects of SGLT-2 inhibitor dapagliflozin treatment versus standard diabetes therapy on cardiovascular and microvascular outcomes. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:628–35.
72. Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, Gause-Nilsson I. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:37.
73. Neal B, Perkovic V, De Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Stein P, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)-a randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J*. 2013;166:217–23.