

Efecto cardiometabólico de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (SGLT2)

Cardiometabolic effect of inhibitors of sodium glucose cotransporter type 2 (SGLT2).

Mario Ramón García-Arias,¹ Teresa Ivonne Gonzaga-López,² Nadia del Carmen González-Fernández,² Perla Marlene Guzmán-Ramírez,¹ Abish Ángeles-Acuña,¹ Kevin Giuseppe Enríquez-Peregrino,¹ Juan Carlos Hintze-de León,¹ Aldo Hernán Marín-Reyes,¹ Eliu Alejandro Cedillo-Rivera¹

Resumen

El advenimiento de nuevos fármacos para el tratamiento de los distintos componentes del síndrome metabólico, que por su farmacocinética y farmacodinamia tengan un efecto pleiotrópico, ha tomado auge. Hace poco los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (SGLT2) prescritos para el tratamiento de la diabetes mellitus 2 han demostrado tener un efecto protector cardiorrenal. Éstos actúan en el segmento S1 del túbulo proximal disminuyendo la filtración de glucosa e incrementando su excreción urinaria; con efecto glucosúrico y natriurético. Este último es el principal mecanismo de protección cardiovascular. Modelos experimentales y estudios, entre los que destacan el estudio EMPAREG y el programa CANVAS, han demostrado que los inhibidores de SGLT2 permiten disminuir la progresión de la miocardiopatía hipertrófica, fibrosis, remodelamiento, disfunción sistólica e insuficiencia cardíaca, por su efecto en la precarga y poscarga. Los resultados de estos estudios reconocen a este grupo de fármacos (específicamente a la empagliflozina y canagliflozina) como tratamiento de protección cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus 2, recomendados actualmente por la FDA, ACC/AHA, la Sociedad Europea de Cardiología y recientemente por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) en su reciente publicación de 2018.

PALABRAS CLAVE: Inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2; diabetes mellitus 2; enfermedades cardiovasculares.

Abstract

There is an increase in the use of new drugs for the treatment of the different elements that integrate the metabolic syndrome; that, by their pharmacokinetics and pharmacodynamics have a pleiotropic effect. Recently, the inhibitors of sodium glucose cotransporter type 2 (SGLT2) used for the treatment of diabetes mellitus type 2 have demonstrated a cardio-renal protector effect. They function at the S1 segment of the proximal tube, lowering the filtration of glucose and enhancing its excretion; resulting in a glycosuric and natriuretic effect. This is the main mechanism of cardiovascular protection. Experimental essays and different studies, such as the EMPAREG study and the CANVAS program, have established that the inhibitors of SGLT2 reduce the progression of hypertrophic cardiomyopathy, fibrosis, cardiac remodeling, systolic dysfunction and heart failure. The results of these studies recognize this group of drugs (empagliflozine and canagliflozine) as a valid treatment for cardiovascular protection in patients with diabetes mellitus type 2, and which is recommended by the FDA, the ACC/AHA, the European Society of Cardiology and the American Diabetes Association (ADA) in its last publication in 2018.

KEYWORDS: Inhibitors of sodium glucose cotransporter type 2; Diabetes mellitus type 2; Cardiovascular diseases.

¹ Residente de Medicina Interna.

² Médico adscrito.

Departamento de Medicina Interna, Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México.

Recibido: 4 de abril 2018

Aceptado: agosto 2018

Correspondencia

Mario Ramón García Arias
mario.aris7@gmail.com

Este artículo debe citarse como

García-Arias MR, Gonzaga-López TI, González-Fernández NC, Guzmán-Ramírez PM y col. Efecto cardiometabólico de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (SGLT2). Med Int Méx. 2018 noviembre-diciembre;34(6):924-932.
DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2140>

ANTECEDENTES

La glucotoxicidad secundaria a la hiperglucemia crónica es la piedra angular en la aparición de complicaciones micro y macrovasculares en la diabetes mellitus tipos 1 y 2. En el primer caso debido a la falta de secreción de insulina en las células beta de los islotes de Langerhans, mientras que en la diabetes mellitus 2 se debe a la alteración en la secreción y producción de insulina debido a múltiples factores (resistencia, deficiencia o ambas del péptido similar a glucagón tipo 1 GLP1 y polipéptido inhibidor gástrico GIP, lipotoxicidad, glucotoxicidad, activación de vías de señalización para la expresión de citocinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno), lo que lleva a pérdida de células beta mediante apoptosis y autofagia desregulada. Al diagnóstico se reconoce disminución de sensibilidad a la insulina que se distingue por resistencia en los tejidos periféricos, proceso fisiopatológico caracterizado por el octeto ominoso.¹⁻³

Debido a la fisiopatogenia de la enfermedad y su correlación con otros elementos que comprenden el síndrome metabólico (obesidad, hipertensión y dislipidemia), que conllevan a un estado inflamatorio crónico, el riesgo cardiovascular es inminente, por lo que surge la necesidad de nuevos fármacos que tengan un efecto pleiotrópico debido a su mecanismo de acción, apuntando a distintas dianas terapéuticas en el síndrome metabólico.

Cotransportadores sodio glucosa

Es una familia de proteínas transmembrana que actúan como cotransporte en la membrana celular, transfieren sodio mediante un gradiente electroquímico al interior de la célula junto con hexosaminas (glucosa). Los principales componentes de esta familia son SGLT1, responsable de la absorción de glucosa en el borde en cepillo de la membrana apical en el intestino

delgado (se encuentra en menor medida en el riñón, corazón, cerebro, próstata y testículos) y el SGLT2 que reabsorbe la glucosa filtrada por el riñón específicamente en el túbulo contorneado proximal (**Cuadro 1**).¹

Fisiología renal en el metabolismo de la glucosa

Los riñones tienen un papel importante en la homeostasia de la glucosa, debido a que reabsorben la glucosa filtrada en los túbulos renales y participan en la gluconeogénesis. Producen aproximadamente 20% de la glucosa en ayuno (15-55 g/día), la gluconeogénesis se lleva a cabo en la corteza renal y es utilizada principalmente en la médula renal; hecho descrito en 1938.⁴

La principal diferencia de la gluconeogénesis hepática con la gluconeogénesis renal es que esta última no responde al estímulo por glucagón, pero sí a un estímulo dado por la adrenalina para la producción de glucosa; asimismo, los aminoácidos gluconeogénicos son distintos: la alanina es el principal aminoácido para la síntesis hepática y la glutamina es el principal aminoácido para la síntesis renal.⁵

Se filtran aproximadamente 180 g de glucosa al día en los túbulos proximales, que normalmente se reabsorben; sin embargo, en la diabetes mellitus al incrementar las concentraciones plasmáticas de glucosa, la glucosa filtrada y reabsorbida se incrementa de manera paralela; hasta que la capacidad de reabsorción en los túbulos es incapaz de generar una respuesta adecuada; presentando glucosuria como manifestación clínica.⁴

Lo anterior se debe al transportador SGLT2, que actúa en el segmento S1 de los túbulos proximales reabsorbiendo 90% de la glucosa a este nivel; el 10% restante es reabsorbido en el segmento S2-S3 del túbulo proximal por el transportador SGLT1 debido a un gradiente electroquímico

Cuadro 1. Familia de transportadores de glucosa¹

Isoforma	Genes	Cromosoma	Sustrato	Localización
SGLT1	SLC5A1	22q13.1	Glucosa, galactosa	Intestino (íleon), tráquea, riñón, corazón, sistema nervioso central, testículos y próstata
SGLT2	SLC5A2	16p11.2	Glucosa	Renal (túbulo contorneado proximal), sistema nervioso central, hígado, tiroides, músculo estriado y corazón
SGLT3	SLC5A4	22q12.3	Mioinositol	Sistema nervioso entérico y sistema nervioso central
SGLT4	SLC5A9	1p33	Glucosa, manosa	Intestino (íleon), riñón, hígado, sistema nervioso central, pulmón, tráquea, útero y páncreas
SGLT5	SLC5A10	17p11.2	Glucosa	Corteza renal
SGLT6	SLC5A11	16p12.1	Glucosa, mioinositol	Sistema nervioso central, riñón, intestino (íleon)
SMIT1	SLC5A3	21q22.11	Glucosa, mioinositol	Sistema nervioso central, corazón, riñón, pulmón

Principales características de las isoformas que comprenden a la familia del transporte de glucosa (genética, sustrato y localización).

en la membrana basolateral celular mediante una bomba sodio-potasio dependiente de ATP; principal diferencia con los GLUT, que actúan a través de difusión facilitada.⁴

Historia de los inhibidores de SGLT2

En 1835, químicos franceses aislaron de la raíz del manzano una sustancia conocida como florizina glucósido de la raíz del manzano, utilizada en esa época para el tratamiento de la malaria, fiebre y otras infecciones.

En 1900, se descubrió que a dosis altas la florizina generaba glucosuria, por lo que su estudio tomó interés a lo largo del siglo pasado; en el decenio de 1970 se descubrió mediante el estudio de ésta que en los riñones, en el túbulo proximal, se encontraba un sistema de transporte activo para la reabsorción de glucosa (cotransportadores de sodio-glucosa) para el que la florizina tenía mayor afinidad que la glucosa.⁶

En 1987 DeFronzo y colaboradores,⁷ mediante distintos estudios (en ratas parcialmente pancreatectomizadas), demostraron que la administración de florizina normalizaba las concentraciones de glucosa en ayuno y pos-

prandiales disminuyendo la resistencia a la insulina actuando específicamente en las fases 1 y 2 de la secreción de insulina. Sin embargo, su introducción como tratamiento de la diabetes mellitus no fue posible debido a la poca absorción gastrointestinal y la inhibición de SGLT1 y SGLT2, por lo que se llevó a cabo un estudio más detallado mediante nuevas investigaciones para usar análogos con afinidad selectiva sobre SGLT-2.⁸

Mecanismo de acción de los inhibidores SGLT2

La florizina está compuesta por un anillo de glucosa que se une a los SGLT2 vía O-glucósido a dos anillos fenol. Los inhibidores selectivos de SGLT2 tienen una sustitución del ligando O por uno C, lo que les proporciona resistencia a la beta glucosidasa e incrementa su biodisponibilidad, confiriéndoles mayor vida media. En la actualidad existen tres inhibidores de SGLT2 aprobados por la FDA y en Europa (dapagliflozina, canagliflozina y empagliflozina); mientras que en Asia se han aprobado tofogliflozina y luseogliflozina.

Los inhibidores de SGLT2 incrementan la excreción urinaria 70-80 g/día, lo que corresponde

a menos de 50% de la glucosa filtrada, esto se debe a que fisiológicamente optimizan la capacidad de transporte de SGLT1 en los segmentos S2-S3.⁹

El mecanismo por el que los inhibidores de SGLT2 favorecen el control glucémico son el incremento de la excreción de la glucosa y mediante la disminución de la glucotoxicidad, lo que favorece la sensibilización en los tejidos periféricos.¹⁰

Efectos adversos

El principal efecto adverso es la infección micótica de las vías genitales (7-8% en mujeres y 1-2% en hombres), así como incremento del riesgo de infecciones de las vías urinarias de causa bacteriana. Otro de los principales efectos adversos es la disminución de la presión arterial sistólica debido a la natriuresis y al efecto diurético osmótico; llevando en ocasiones a hipotensión arterial.^{9,10} Se han reportado casos de cetoacidosis euglucémica en pacientes con situaciones precipitantes. Asimismo, algunos estudios han reportado la asociación de cáncer de vejiga con la administración de dapagliflozina y aumento del riesgo de fracturas con canagliflozina debido al incremento indirecto de las concentraciones de factor de crecimiento de fibroblastos 23.^{7,11}

Scheen y su grupo hicieron mención a que se deben contemplar las condiciones clínicas de cada paciente con base en los efectos adversos comentados; además de una administración precavida en adultos mayores con el propósito de realizar una prescripción idónea y personalizada.^{12,13}

Mecanismos de protección cardiovascular

La administración de inhibidores de SGLT2 se correlaciona con un equilibrio hídrico negativo,

disminuyendo las concentraciones de líquido extracelular y volumen plasmático, por lo que la reducción de 7% permite la disminución de 5-6 mmHg de la presión arterial sistólica y de 1-2 mmHg de la presión diastólica.¹³

Lo anterior reduce la poscarga, mejorando la función del ventrículo izquierdo, disminuyendo el gasto cardíaco y la demanda de oxígeno.

En los riñones permite la vasoconstricción de la arteriola renal aferente, en respuesta al incremento del cloruro de sodio en la mácula densa (retroalimentación tubuloglomerular), con lo que disminuye la tasa de filtración glomerular (efecto reversible de hiperfiltración) que permite el descenso de 30-40% de la albuminuria.⁷

La glucosuria causada por los inhibidores de SGLT2 equivale a 60-80 g de glucosa al día (240-320 kcal), lo que permite la disminución del tejido celular subcutáneo.⁷ En conjunto con la administración de metformina se ha demostrado que producen incremento de 3-5% en las concentraciones de colesterol LDL, 5-8% en colesterol HDL y disminución de 5% en las concentraciones de triglicéridos.⁷

Se vincula con disminución del ácido úrico de 0.7 mg/dL, lo que se correlaciona con disminución de la inflamación vascular y la progresión de nefropatía diabética. Debido a la activación del transportador GLUT 9 se obtiene efecto uricosúrico.

Ocurre, además, elevación del hematócrito posterior a la administración de inhibidores de SGLT2, lo que se relaciona con un estado de hemoconcentración, debido al efecto diurético; sin embargo, se asocia con incremento en la secreción de eritropoyetina, lo que es un dato de mejoría tubulointersticial, concomitante con mejoría de la función miocárdica en modelos animales.¹⁴

Efecto renal en pacientes con insuficiencia cardiaca

En el túbulo proximal los inhibidores de SGLT2 interactúan de manera coadyuvante con el cotransportador sodio hidrógeno (NHE3), responsable de la reabsorción tubular de sodio, que está implicado en la resistencia a los diuréticos y los péptidos natriuréticos endógenos. Los inhibidores de SGLT2 favorecen la excreción de bicarbonato con incremento en la acidemia, además de permitir natriuresis, obteniendo disminución del volumen intravascular, lo que se correlaciona con descenso del estrés en la pared cardiaca, disminuyendo la progresión de la insuficiencia cardiaca (**Figura 1**).¹⁵⁻¹⁸

Efecto en el corazón y grandes vasos

En modelos experimentales los inhibidores de SGLT2 han demostrado disminuir la progresión de la miocardiopatía hipertrófica, la interacción de los inhibidores de SGLT2 y NHE3 son proporcionales en el corazón y en los riñones; sin embargo, no hay receptores de SGLT2 presentes en el corazón humano. No obstante, la actividad cardiaca de NHE3 se ha visto incrementada en modelos animales con insuficiencia cardiaca, lo que aumenta el sodio intracelular en los cardiomiocitos y de calcio a través de la acción de los NHE3, que se traduce en miocardiopatía y fibrosis. Baartscheer y su grupo refieren que la acción de la empagliflozina inhibe los NHE3, lo que resulta en la reducción del calcio intracelular,¹⁹ lo que a su vez evita el estrés oxidativo que lleve a remodelamiento, disfunción sistólica e insuficiencia cardiaca.

Al inhibir el calcio intracelular se incrementa el calcio mitocondrial, la regulación de este último permite la activación de cascadas de señalización para la síntesis de ATP y vías antioxidantes.¹⁷

Los efectos en la natriuresis permiten la disminución en la precarga, mientras que la poscarga

se correlaciona con disminución de la rigidez de los vasos sanguíneos permitiendo un mejor flujo subendocárdico (**Figura 1**).

Estudio EMPA-REG y programa CANVAS

El estudio EMPA-REG contó con una muestra de 7020 pacientes y no se demostró que la empagliflozina disminuyera el riesgo de infarto agudo de miocardio o la enfermedad vascular cerebral; sin embargo, se correlacionó con menor progresión de insuficiencia cardiaca en un periodo de tres meses, además de reducir 35% la tasa de hospitalización por insuficiencia cardiaca, reducir 38% las muertes asociadas con falla de bomba y 32% la muerte súbita.^{21,22}

El programa CANVAS (constituido por los estudios CANVAS y CANVAS R, integrados para maximizar la potencia estadística), conformado por un universo de 10,142 pacientes con diabetes mellitus 2 y riesgo cardiovascular elevado en seguimiento durante dos años, reportó disminución de 33% de hospitalización por insuficiencia cardiaca. No se apreciaron resultados en el riesgo de infarto de miocardio, hospitalización por angina inestable y enfermedad cerebrovascular. Mostraron reducción de 13% de defunciones relacionadas con causas cardiovasculares.²¹⁻²⁶

Las principales diferencias en los resultados de estas pruebas se debieron a las características de la población en estudio, porque en el estudio EMPA-REG 99.5% de los pacientes habían tenido antecedentes cardiovasculares, mientras que en el programa CANVAS sólo 66% de los pacientes tenían antecedentes cardiovasculares y el restante 34% estaba en la categoría de alto riesgo cardiovascular.²¹⁻²⁶

Los resultados reconocen a la empagliflozina y canagliflozina como tratamiento de protección cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus 2 recomendado actualmente por la FDA,

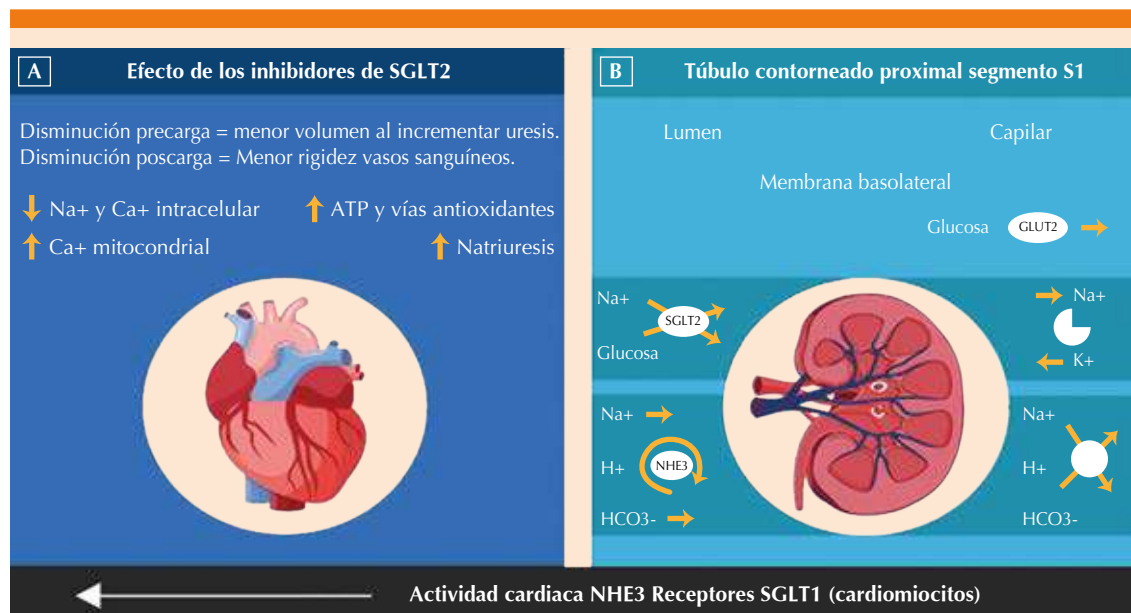


Figura 1. 1,7,11,12,20,21

A. Efecto de los inhibidores de SGLT2. En términos cardiovasculares disminuyen las concentraciones de sodio y calcio, incrementando el calcio mitocondrial, lo que incrementa la síntesis de ATP y vías antioxidantes, hecho que se traspolo en los cardiomiocitos, pese a que en éstos existen receptores de SGLT1. **B.** Túbulo contorneado proximal segmento S1. En términos renales los inhibidores de SGLT2, al bloquear en el segmento S1 del túbulo contorneado proximal la bomba sodio/potasio/ATPasa, de manera conjunta bloquean el contrantransportador sodio/hidrógeno (NHE3), inhibiendo así la reabsorción del sodio, favoreciendo la glucosuria, bicarbonaturia y natriuresis.

ACC/AHA, la Sociedad Europea de Cardiología y la Asociación Americana de Diabetes en su última publicación de 2018.^{15,19,23}

Por último, en términos renales, el estudio EMPA-REG mostró reducción de 38% en la albuminuria, mientras que el programa CANVAS mostró reducción de 27% (**Cuadro 2**).^{14,21-26}

Análisis

Estos estudios se diseñaron para evaluar los efectos cardiovasculares de los inhibidores de los SGLT2. Los efectos hemodinámicos previamente mencionados contribuyen a esa mejora de manera conjunta, hasta la fecha, la teoría osmótica es la principal teoría del mecanismo de

acción de los inhibidores de SGLT2 en términos cardiovasculares.

Asimismo, existe también la teoría cetogénica, que hace referencia a que el incremento de cetonas plasmáticas de 0.3-0.6 mEq/L^{12,21} (principalmente beta-hidroxibutirato)¹⁷ a partir de los ácidos grasos libres, provee una mejor fuente para la obtención de ATP comparado con los sustratos convencionales.^{24,28}

La administración de inhibidores de SGLT2 por su mecanismo de acción, farmacocinética y farmacodinamia mostraron disminución de la tasa de muerte súbita, deterioro de la clase funcional y hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Cuadro 2. Estudios de los inhibidores de SGLT2 y su efecto cardiovascular^{14,16,17,27,29}

Características	Estudio EMPAREG	Programa CANVAS (Estudio CANVAS y CANVAS-R)
Universo	7020	10,142
Criterios de inclusión	Padecer diabetes mellitus Enfermedad cardiovascular IMC < 45 kg/m ²	Padecer diabetes mellitus Enfermedad cardiovascular en mayores de 30 años Dos o más factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en mayores de 50 años
HbA1C (promedio)	7-10% (8%)	7-10.5% (8.2%)
Edad promedio (años)	63.1	63.3
Índice de masa corporal (kg/m ²)	30.7	32
Seguimiento promedio (años)	3.1	6 (CANVAS-R, 2.4)
Administración de estatinas (%)	77	75
Enfermedad cardiovascular previa (%)	99.5	65.6
Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, HR (IC95%)	0.65 (0.5-0.85)	0.67 (0.52-0.87)
Mortalidad, HR (IC95%)	0.68 (0.57-0.82)	0.87 (0.74-1.01)

Cuadro comparativo de las principales características del estudio EMPA-REG y el programa CANVAS.

De manera general, las teorías mencionadas podrían actuar de forma conjunta como mecanismo correlacionado con cambios hemodinámicos que permiten la disminución en la presión de la aorta, disminución del volumen intracelular que se traduce en disminución de la precarga y poscarga, respectivamente, con menor demanda de oxígeno al miocardio, lo que evita llevar a situaciones de estrés oxidativo y, por ende, evitar el remodelamiento cardiaco y disfunción sistólica que llevan a la insuficiencia cardiaca.²³

Asimismo, una de las principales contraindicaciones es la administración de empagliflozina en pacientes con tasa de filtrado glomerular < 60 mL/min y canagliflozina con tasa de filtrado glomerular < 45 mL/min.²⁴

CONCLUSIONES

Los inhibidores de SGLT2 muestran efecto favorable en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, es una comorbilidad importante en

pacientes con diabetes mellitus 2, al disminuir la presión arterial, el peso y el volumen intravascular, mejorando la sensibilidad periférica a la glucosa y disminuyendo la glucotoxicidad, hecho que se ha demostrado recientemente en distintos ensayos clínicos, debido a un efecto en el cotransportador NHE3 en términos renales y cardiovasculares. Las observaciones sugieren que se debe no sólo a su efecto en la glucemia, sino a su efecto diurético.¹⁵

La sumatoria de la teoría osmótica y la teoría cetogénica se correlaciona con el mecanismo de acción (agentes metabolodiuréticos).¹¹

Con base en los resultados del estudio EMPA-REG y el programa CANVAS surgen nuevas preguntas acerca de la relevancia de la administración de inhibidores de SGLT2 en pacientes con insuficiencia cardiaca y diabetes mellitus 2.²⁶

Los inhibidores de SGLT2 son un tratamiento efectivo y seguro como terapia adjunta en la

insuficiencia cardíaca, lo que promueve estabilidad hemodinámica, permite corregir la sobrecarga de volumen, independientemente de los efectos de la hiperglucemia. Los mecanismos responsables de la protección cardiovascular, como la homeostasia del sodio y agua y la regulación del volumen plasmático, deben evaluarse en distintas poblaciones que incluyan pacientes con diabetes mellitus y sin diabetes y con insuficiencia cardíaca con FEVI conservada y disminuida.^{26,29}

Por lo anterior surge un paradigma respecto a su prescripción, principalmente en pacientes con enfermedad macrovascular previa, lo que propone la transición en los algoritmos actuales con base en el área de prevención cardiovascular, hecho respaldado por las indicaciones de administración de la FDA en 2016 y recientemente en 2018 por la Asociación Americana de Diabetes, quienes citan una recomendación nivel B para su prescripción en pacientes con diabetes mellitus 2 y enfermedad cardiovascular previa. A su vez, la Asociación Europea de Cardiología, en sus guías para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica de 2016, mencionan la administración de inhibidores de SGLT2 (específicamente empagliflozina) para retrasar o prevenir la aparición de insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes mellitus 2 con recomendación clase IIA, nivel B.^{18,25,30}

Por último, queda pendiente el seguimiento de esta familia de fármacos en estudios a largo plazo porque hasta el momento no existe ninguno por lo reciente de los estudios. Debido a la importancia de los resultados, los inhibidores de SGLT 2 pueden llegar a tener gran relevancia y utilidad clínica en una población específica (pacientes con diabetes mellitus 2 y enfermedad cardiovascular ya conocida).

Sin embargo, lo más importante en la pauta de la prescripción médica es la administración

personalizada de cada fármaco con base en las características individuales de cada paciente.^{26,30}

REFERENCIAS

1. Tahrani AA, Barnett AH, Baile CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet* 2013;1:140-151.
2. DeFronzo R, Ferrannini E, Henry R, et al. Type 2 diabetes mellitus, *Nature Reviews Disease Primers* 2015;15019:1-22.
3. DeFronzo RA. Banting lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009;58:773-795.
4. Chao EC. SGLT-2 inhibitors: A new mechanism for glycemic control. *Clinical Diabetes* 2014 Jan; 32(1):4-11.
5. Gustavson SM, et al. Effects of hyperglycemia, glucagon, and epinephrine on renal glucose release in the conscious dog. *Metabolism* 2004;53:933-941.
6. Ehrenkranz RRL, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:31-38.
7. DeFronzo R-A, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nature Reviews Nephrology* 2016: 11-26.
8. White JR. Apple trees to sodium glucose co-transport inhibitors: A review of SGLT2 inhibition. *Clin Diabetes* 2010;28:5-10.
9. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA, Norton L. Novel hypothesis to explain why SGLT2 inhibitors inhibit only 30-50% of filtered glucose load in humans. *Diabetes* 2013;62:3324-3328.
10. Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, et al. Effect of sodium-glucose cotransport-2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 43 randomized control trials with 22 528 patients. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004007.
11. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:8-10.
12. Scheen AJ. SGLT2 inhibitors: benefit/risk balance. *Curr Diab Rep* 2016;16:92.
13. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2015;75:33-59.
14. Staels B. Cardiovascular protection by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: Potential mechanisms. *Am J Med* 2017;130:S30-S39.
15. Packer M, Anker S, Butler J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiol* 2017;2(9):1025-1029.
16. Liu T, Takimoto E, Dimaano VL, et al. Inhibiting mitochondrial Na⁺/Ca²⁺ exchange prevents sudden death in a Guinea pig model of heart failure. *Circ Res* 2014;115:44-54.

17. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J* 2016;37:1526-1534.
18. Volker V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Ann Rev Med* 2015;66(1):255-270.
19. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RC, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia* 2017;60(3):568-573.
20. Baker WL, Buckley LF, Kelly MS, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on 24-hour ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005686.
21. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128.
22. Rastogui A, Bhansali A. SGLT2 inhibitors through the windows of EMPA-REG and CANVAS trials: A Review. *Diabetes Ther.* 2017 Dec; 8(6): 1245-1251.
23. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:435-443.
24. Abdul-Ghani M, Del Peato S, Chilton R, DeFronzo R. SGLT2 inhibitors and cardiovascular risk: Lessons learned from the EMPA-REG OUTCOME Study. *Diabetes Care* 2016;39:717-72.
25. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-657.
26. Cardiovascular disease and risk management: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1):S86-S10.
27. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care* 2016;39:1115-1122.
28. Verma S, McMurray J, Cherney D. The metabolodiuretic promise of sodium dependent glucose cotransporter 2 inhibition. The search for the sweet spot in heart failure. *JAMA Cardiol* 2017;2(9):939-940.
29. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell J, et al. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure. *Circulation* 2017;136:1643-1658.
30. Scheen AJ. Cardiovascular effects of new oral glucose-lowering agents DPP-4 and SGLT-2 inhibitors. *Circ Res* 2018;122:1439-1459.

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.