



TRABAJO FIN DE GRADO

**MECANISMOS QUE EXPLICAN LOS EFECTOS
CARDIOVASCULARES DE LOS INHIBIDORES DE LOS
SGLT2 (CO-TRANSPORTADORES DE SODIO-GLUCOSA
TIPO 2) UTILIZADOS EN LA DIABETES TIPO 2.**

Autora: Natalia Castillo González

Grado en Farmacia

Curso académico 2019-2020

Tutora: Carmen Rosa Rodríguez Ferrer

Convocatoria de septiembre



Universidad
de La Laguna

INDICE.

1. Resumen / Abstract.....	3
2. Abreviaturas.....	4
3. Introducción.....	5
4. Objetivo.....	5
5. Materiales y métodos.....	5
6. ¿Qué son los inhibidores SGLT2?.....	6
7. Mecanismo de acción de los inhibidores SGLT2.....	7
8. Mecanismos que subyacen bajo los efectos beneficiosos de los iSGLT2....	9
1. Control de la glucemia y disminución de peso corporal.....	11
2. Efecto antihipertensivo.....	12
3. Insuficiencia cardíaca y energía del miocardio.....	13
9. Reacciones adversas de los iSGLT2.....	16
10. Conclusión.....	17
11. ANEXO.....	19
12. Bibliografía.....	20

1. Resumen.

Los inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) son un grupo de antidiabéticos que han demostrado tener una serie de beneficios cardiovasculares, por lo que han sido objeto de investigación. Los grandes estudios que se centraron en éstos fármacos son EMPA-REG, CANVAS y CVD-REAL, en los cuales se demostró no sólo la eficacia como antidiabéticos sino que revelaron los beneficios cardiovasculares propios de este grupo farmacológico. Durante los años en los que se realizaron dichos estudios, se pudieron comprobar reducciones notables de los efectos cardiovasculares, en la mortalidad por estos efectos y la hospitalización por insuficiencia cardíaca. También se pudieron observar reducciones significativas en la presión arterial y como se beneficia la energía del corazón diabético ante un cambio en el sustrato.

Los mecanismos que hacen posible estos cambios a nivel cardiovascular van desde la diuresis osmótica debida a la glucosuria a inhibiciones indirectas de otros mecanismos de co-transportadores. Sin embargo, estos principios activos no están exentos de reacciones adversas, las cuales discurren desde infecciones del tracto genitourinario, hipoglucemia e incluso fracturas óseas (muy poco frecuentes).

Los iSGLT2, como se puede observar, pueden ser una gran herramienta en el tratamiento de la DM2, ya que los pacientes que la padecen tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares.

Abstract.

The sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors (iSGLT2) are a group of antidiabetics that have been shown to have a number of cardiovascular benefits and have therefore been the subject of research. The large studies that focused on these drugs are EMPA-REG, CANVAS and CVD-REAL, in which it was demonstrated not only the effectiveness as antidiabetics but also revealed the cardiovascular benefits of this pharmacological group. During the years in which these studies were carried out, remarkable reductions in cardiovascular effects, in mortality due to these effects and in hospitalization due to heart failure could

be verified. It was also possible to observe significant reductions in blood pressure and how the energy of the diabetic heart benefits from a change in the substrate.

The mechanisms that make these changes possible at the cardiovascular level range from osmotic diuresis due to glycosuria to indirect inhibitions of other co-carrier mechanisms. However, these active ingredients are not exempt from adverse reactions, which range from infections of the genitourinary tract, hypoglycemia and even bone fractures (very rare).

The iSGLT2, as it can be observed, can be a great tool in the treatment of the DM2, since the patients who suffer it have a greater risk of developing cardiovascular diseases.

2. Abreviaturas.

- ACV: Accidente cerebrovascular.
- CV: Cardiovascular.
- DM2: Diabetes mellitus tipo 2.
- ECV: Enfermedad cerebrovascular.
- EMA: European Medicines Agency.
- FDA: Food and Drug Administration.
- GLUT2: Transportador de glucosa tipo 2.
- HbA_{1c} : Hemoglobina glicosilada.
- HTA: Hipertensión arterial.
- IC: Insuficiencia cardíaca.
- IM: Infarto de miocardio.
- iSGLT2: Inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2.
- SGLT: Co-transportadores sodio-glucosa.

3. Introducción.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad importante en nuestro siglo, no sólo por sus características propias sino porque se asocia con mayores riesgos de enfermedades cardiovasculares (CV) como la hipertensión arterial (HTA), insuficiencia cardíaca (IC) así como la obesidad, la dislipemia y el sedentarismo. En la búsqueda de un fármaco eficaz para paliar y mejorar la vida del paciente se ha investigado diversos principios activos como la metformina o los inhibidores del co-transportador sodio- glucosa tipo 2 (iSGLT2), entre otros (véase anexo I).

Con iSGLT2 no sólo se ha encontrado un buen recurso antidiabético sino que las investigaciones realizadas a lo largo de los años han revelado que aporta una serie de beneficios a nivel CV mejorando patologías asociadas a la DM2. En la siguiente revisión de artículos se mostrará los beneficios y se tratarán de explicar los mecanismos que hacen posible esa reducción de los efectos cardiovasculares.

4. Objetivo.

El objetivo de este trabajo es revisar en la bibliografía disponible los mecanismos que explican los efectos cardiovasculares positivos que ejercen los iSGLT2 en los pacientes con DM2.

5. Materiales y métodos.

Se realizaron búsquedas de ensayos y artículos en el punto Q de la Universidad de La Laguna utilizando las palabras claves: SGLT2, inhibidores SGLT2 + Cardiovascular effects. Obtuve en principio 12071 resultados, por lo que acoté la búsqueda en los años 2010-2020. En esta última búsqueda obtuve 1854 resultados de los cuales se eligió a los que componen la bibliografía de este trabajo. Además de consultar las páginas de Vademecum.es, CIMA de la AEMPS, Sociedad Española de cardiología.

6. ¿Qué son los inhibidores SGLT2?

En 1835 se aisló en Francia una sustancia proveniente de las raíces de los manzanos, la florizina, a la que se le atribuyeron propiedades febrífugas. Varias décadas después se descubrió la relación de esta sustancia en altas dosis con la aparición de glucosuria.

En 1970 se averiguó que la glucosuria inducida por la florizina se debía a la inhibición de un sistema de transporte activo responsable de la reabsorción tubular de glucosa. Entre 1980 y 1990 se identificó el co-transportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), y se empezó a investigar las aplicaciones de la inhibición de este transportador y el tratamiento de la DM2 (1).

La florizina presenta muy poca absorción intestinal, se metaboliza a cloretina en el tracto gastrointestinal por acción de la glucosidasa y su biodisponibilidad sistémica es deficiente (2). Además, no es selectiva para SGLT2, sino que también inhibe el SGLT1, razones por las que se empezó a buscar nuevas moléculas que tuvieran una biodisponibilidad mayor y que fueran a la vez más selectivos para SGLT2 (1,2).

Los iSGLT2 son clasificados como C-glucósidos, O-glucósidos, N-glucósidos y no-glucósidos; los derivados C-glucósidos son metabólicamente más estables, por lo que han atraído la atención de más investigaciones. Dapagliflozina, Canagliflozina, Empagliflozina son los C-glucósidos más estudiados y desarrollados de este grupo, fármacos que proporcionan una mayor resistencia a la degradación en el intestino y tienen también una vida media más prolongada (3). Se ha demostrado entre ellos distintos grados de selectividad, siendo la Empagliflozina el más selectivo (2500 veces), seguida de la Dapagliflozina (1200 veces) y la Canagliflozina (250 veces) (2).

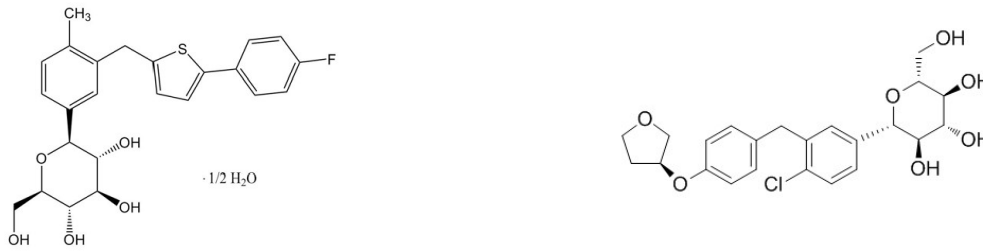


Figura 1. Estructura molecular Canagliflozina (4) y Empagliflozina (5).

Los iSGLT2 se pueden recetar en monoterapia, aunque como fármaco de inicio en DM2 se usa normalmente Metformina; o asociados a otros antidiabéticos, dentro de terapia dual o triple e incluso asociado a insulina, modulando las dosis dependiendo de la molécula empleada en la terapéutica (6) :

Principio activo	Dosis inicial	Dosis máxima
Dapagliflozina	5 mg	10 mg
Canagliflozina	100 mg	300 mg
Empagliflozina	10 mg	25 mg

Tabla 1: Principios activos y dosis terapéuticas.

7. Mecanismo de acción de los inhibidores SGLT2.

En el riñón tiene lugar la gluconeogénesis (que aporta el 20-25% de los niveles de glucemia en estado de ayuno), la filtración, reabsorción y consumo de glucosa (9).

En condiciones fisiológicas normales, el glomérulo filtra alrededor de 180 g de glucosa al día, que se reabsorben prácticamente en su totalidad, eliminándose menos del 1% de la glucosa que ha sido filtrada (9,10).

La reabsorción es mediada por los SGLT, que son una familia de seis co-transportadores (SGLT1-SGLT6), aunque sólo dos tienen importancia en el tema que nos ocupa (2):

SGLT1: Se encuentra en el segmento S3 del túbulo contorneado proximal y en el tracto gastrointestinal, donde es co-transportador de glucosa/galactosa junto con sodio. Tiene baja afinidad y alta capacidad de transporte de glucosa. Por él se reabsorbe alrededor del 10% de la glucosa filtrada (11,12).

SGLT2: Se encuentra en el segmento S1 del túbulo contorneado proximal. Tiene alta capacidad y baja afinidad que acopla la reabsorción de sodio a glucosa con una estequiometría 1:1. Reabsorbe a través de él el 90 % de la glucosa filtrada (11,12).

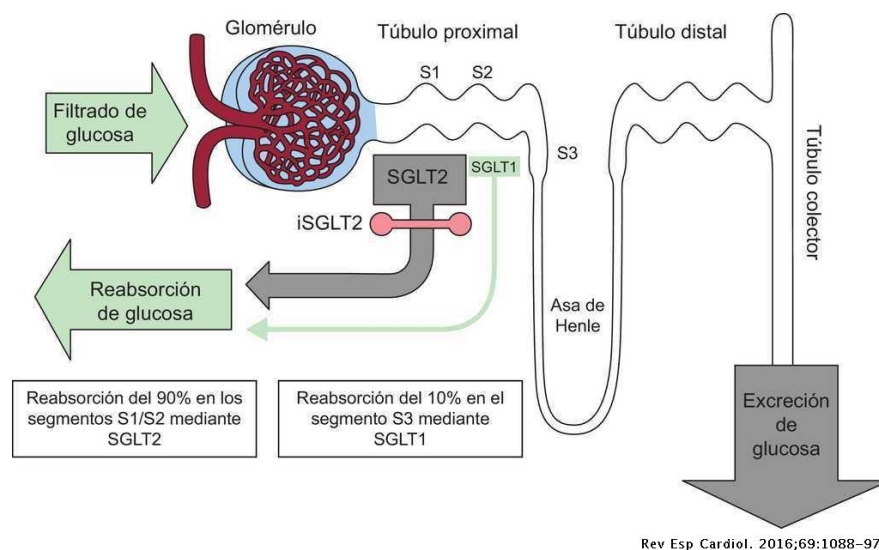


Figura 2: Localización de los SGLT renales y mecanismo de acción de los iSGLT2 (13).

Los SGLT2 son proteínas de membrana que transportan glucosa a través de la membrana del borde "en cepillo" de los túbulos renales proximales. La reabsorción de glucosa a través de estos co-transportadores requiere energía, ya que es un transporte activo (en contra de su gradiente de concentración),

energía que deriva del gradiente de potencial electroquímico de sodio creado mediante su transporte conjunto a través de la membrana luminal. Desde la célula tubular la glucosa pasa a los capilares peritubulares a través de transportadores de glucosa tipo 2 (GLUT2 de gran capacidad y baja afinidad), flujo que se mantiene mediante el transporte de iones de sodio intracelular a la sangre a través de bombas de sodio-potasio ATPasa situadas en la membrana basolateral, contiguas a los GLUT2 (9,11,12). Los GLUT2 son co-transportadores de glucosa de alta capacidad y baja afinidad. Están en el intestino, hígado y células beta del páncreas y son capaces de transportar gran capacidad de glucosa sin saturarse.

La capacidad de reabsorción de la glucosa a través del sistema de co-transporte SGLT está condicionada por los valores de glucemia en sangre. Normalmente el umbral de saturación se encuentra en los valores de glucemia 180-200 mg/dl, valores que sólo se encuentran en diabéticos. Al superar este umbral, comienza a aparecer la glucosa en orina (9,11,12).

Los iSGLT2 ayudan a reducir las concentraciones elevadas de glucosa en plasma al inhibir los co-transportadores. Se reduce la reabsorción de glucosa en la filtración glomerular, por lo que disminuye el umbral renal de la glucosa y se elimina en la orina produciendo la glucosuria (9,11,12).

8.Mecanismos que explican los efectos cardiovasculares de los iSGLT2.

Son muchas las referencias que a lo largo de toda la bibliografía asociada a este trabajo hacen mención a los beneficios cardiovasculares implicados en el tratamiento con iSGLT2, y esto ha sido posible gracias a los grandes estudios como EMPA-REG, CANVAS y CVD_REAL:

- **El ensayo EMPA-REG** se realizó con 7020 pacientes con DM2 (HbA_{1c} 7-10%) que tenían ya algún tipo de enfermedad CV (HTA, enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular,(ECV)). En este ensayo clínico

se comparó el efecto de Empagliflozina diaria en dosis de 10 o 25 mg frente a un placebo. El período de seguimiento fue de 3 años y en el ensayo se pudo observar una reducción de los efectos cardiovasculares frente al placebo (Cociente de riesgo: 0,86; IC 95%: 0,74 a 0,99, $p=0,04$). La más notable de las reducciones fue en el riesgo relativo, 38% en la mortalidad CV y 32% la mortalidad por todas las causas. También hubo una reducción del 35% en la hospitalización por IC. EMPA-REG estudió además el efecto del iSGLT2 sobre el riñón, llegando a la conclusión de que eran nefroprotectores. En cuanto a la seguridad, se demostraron infecciones urinarias (en varones) y genitales (ambos sexos) (13,18,19,40).

- **El ensayo CANVAS** es un análisis combinado de dos estudios clínicos con Canagliflozina: CANVAS inicial y CANVAS-R, que también se evaluó la protección renal. Incluyó un total de 10.142 pacientes DM2 (HbA_{1c} 7-10%) (4330 CANVAS inicial con una duración de 5 a 7 años; 5812 pacientes en CANVAS-R con una duración de 2 años). A diferencia del estudio anterior, cerca del 50% de los pacientes tenían enfermedad CV (pacientes de más de 30 años), y la gran mayoría dos o más factores de riesgo CV. Los resultados mostraron una reducción significativa de la mortalidad CV, infarto de miocardio (IM) leve o accidente cerebrovascular (Cociente de riesgo: 0,86; IC 95% : 0,75 a 0,97; $p=0,02$) de la Canagliflozina frente al placebo. También hubo una reducción de la hospitalización por IC (13,18,19).
- **El CVD real Study** es un análisis complejo que abarca pacientes de todas partes del mundo (Australia, Japón, Corea del norte, etc.). A diferencia de EMPA-REG y CANVAS, la mayoría de los pacientes no tenían establecidos en su historial médico una enfermedad CV. Comenzó con una cifra de casi 3.500.000 de pacientes, que tras las clasificaciones pertinentes se redujeron a 500.000. Durante el período del estudio (2013 hasta 2017) se dividió esta cifra entre aquellos

pacientes medicados con iSGLT2 (Empagliflozina y Dapagliflozina) y pacientes medicados con otros antidiabéticos (principalmente la Metformina). El uso de iSGLT2 frente a otros antidiabéticos se asoció con un menor riesgo de muerte (Cociente de riesgo: 0,64; IC 95%: 0,50 a 0,82; $p = < 0,001$), IC (Cociente de riesgo: 0,60; IC 95%: 0,47 a 0,76; $p = < 0,001$), IM (Cociente de riesgo: 0,81; IC 95% : 0,74 a 0,88; $p = < 0,001$); ACV (accidente cerebrovascular) (Cociente de riesgo: 0,68; IC 95% : 0,55 a 0,84, $p = < 0,001$) (41).

Los mecanismos que subyacen bajo los efectos beneficiosos de los iSGLT2:

- Control de la glucemia y disminución de HbA_{1c}.
- Disminución de la presión arterial.
- Mejoras en la IC y la energía del miocardio.
- Disminución del peso corporal.

8.1 Control de la glucemia y disminución del peso corporal.

Los iSGLT2 contribuyen a la glucosuria en los pacientes tratados, con una pérdida renal diaria de glucosa de unos 60-80g, es decir, unas 230-310 kcal. Esta reducción calórica se traduce en el paciente en una pérdida de peso inicial de 1,8 kg, que se mantiene constante hasta un máximo de 6 meses, tiempo en el que la glucemia ha disminuido y la cantidad a excretar es por tanto menor (2,9,12,15,16). La pérdida de peso durante este período va acompañada de la pérdida de masa grasa, con la consiguiente disminución del contorno abdominal (12,15).

Esta pérdida de peso, al ser tan satisfactoria para el paciente, permite que haya una mejor aceptación de la dieta, lo que contribuye a mejorar el estado de salud del paciente en general (15).

Con respecto al control glucémico, los parámetros más estudiados son la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), niveles de glucosa en plasma en ayunas y la

glucosa postprandial tras dos horas de ingerir una sobrecarga oral de glucosa (12, 15).

Indices.	Valores normales.	Valores diabetes.
HbA _{1c}	5-6%	> 6,5 %
Niveles glucosa en ayunas	70- 105 mg/ dL.	> 130 mg/ dL.
Glucosa postprandial t= 2h.	< 140 mg/ dL.	> 200mg/ dL

Tabla 2: Indicadores diabéticos.

En los estudios de EMPA-REG y CANVAS se observaron las diferentes reducciones en estos parámetros tras el tratamiento con Empagliflozina, Canagliflozina y Dapagliflozina (16):

- **Empagliflozina**, tras 24 semanas de tratamiento, HbA_{1c} se redujo para la dosis de 10mg un 0,74%, para 25 mg un 0,85%. Los niveles de glucosa en plasma en ayunas se redujeron entre 21 y 28 mg/ dL.
- **Dapagliflozina** tuvo una reducción de HbA_{1c} para 100 mg de 0,77%, y para 300 mg de 1,03%. La glucosa postprandial tuvo una reducción entre los valores de 36 y 43 mg/ dL.
- **Canagliflozina** también reveló una reducción de HbA_{1c} para 10 mg de 0,74% y para 25 mg de 0,85%. La glucosa postprandial osciló entre una reducción de 32 y 36 mg/ dL.

Todos ellos presentaron una reducción de la glucosa postprandial tras dos horas de 32 y 65 mg/ dL, siendo Canagliflozina la que mejor valor obtuvo (16).

8.2 Efecto antihipertensivo:

Como bien sabemos, uno de los factores que acompaña a la DM2 es la HTA (presión arterial por encima de 120/80 mmHg) y esto puede contribuir a un alto riesgo de problemas en el riñón y eventos cardiovasculares.

Los iSGLT2 son capaces de reducir la presión sistólica en 3,77 mmHg y la

diastólica en 1,75 mmHg en comparación con el placebo.(9,11,18). Este efecto es independiente de la tasa de filtración glomerular. Aún no se ha podido esclarecer del todo cuales son los mecanismos que inducen tal reducción, aunque se han propuestos dos modelos teóricos que puedan dar una explicación ,con una base fisiológica:

Mecanismo A: El aumento de la excreción renal de glucosa y sodio como resultado de la acción del iSGLT2 , produce una diuresis osmótica y natriuresis, de entre 107-400 ml/día, reduciendo así el volumen intravascular y consecuentemente la presión arterial. Esta reducción de volumen en plasma se cree que también disminuye el estrés de la pared CV y mejora la función cardíaca (18).

Mecanismo B: La inhibición de Na^+/H^+ . En el túbulo proximal podemos encontrar un canal de intercambio de Na^+/H^+ que es importante en la recaptación de bicarbonato de sodio. Se ha estudiado que en animales con IC, este canal de intercambio iónico aumenta la resistencia a la natriuresis y reduce el efecto de los diuréticos. Los iSGLT2 disminuyen la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, por lo que potencialmente inhiben el canal de intercambio de Na^+/H^+ , favoreciendo la diuresis, por lo que se pueden considerar como diuréticos proximales (18,19).

8.3 Insuficiencia cardíaca y energía del miocardio.

En el ensayo EMPA-REG se pudo comprobar una tasa de hospitalización baja para los pacientes con IC (Cociente de riesgo: 0,65; IC 95% 0,5-0,85; $p= 0,002$) en tres meses del estudio (12).

En el estudio CANVAS hubo una reducción del 33% en las hospitalizaciones debida a la IC en los pacientes tratados con Canagliflozina frente al placebo (Cociente de riesgo: 0,67; IC 95%: 0,52-0,87, $p= \text{NS}$) (12,20).

No se conocen con exactitud los mecanismos por los cuales se produce una disminución de la IC, pero se valoran varias posibilidades que se describen a continuación:

1. Como hemos visto en apartados anteriores, los iSGLT2 producen un aumento de la diuresis osmótica y un aumento en la excreción de sodio (19,21). Se ha relacionado la reducción del volumen plasmático con una disminución de la precarga y la presión de llenado ventricular (21). Disminuye la rigidez arteriolar, por lo que puede conducir a una regresión de la masa ventricular, reduce la poscarga y mejora el flujo sanguíneo subendocárdico.(20,22,23).

2. La inhibición del intercambiador Na^+/H^+ . En la IC un aumento en este intercambiador aumenta el Na^+ y el Ca^{2+} intracelular por lo que se produce cardiotoxicidad. En modelos experimentales, la inhibición del intercambio Na^+/H^+ se ha podido demostrar que atenúa la lesión miocárdica, la hipertrofia cardíaca y la fibrosis. Se realizó en roedores un estudio en el que se demostró que la Empagliflozina, al inhibir el intercambio Na^+/H^+ disminuía el sodio intracelular y el calcio citoplasmático, en cambio aumentaba el calcio mitocondrial en los cardiomiocitos, mejorando la energía cardíaca y la función de las mitocondrias. Este efecto lo producen también la Canagliflozina y la Dapagliflozina (18,19).

3. El ácido úrico: los iSGLT2 excreta cerca de un 10% ácido úrico por el transportador GLUT9, por lo que disminuye el nivel de ácido úrico en plasma, ya que un aumento en el ácido úrico se asocia con la IC (22,27,28).

En el miocardio de un individuo sano, la energía se obtiene a través de diferentes sustratos: ácidos grasos libres y glucosa principalmente, y cuerpos cetónicos, lactato en menor proporción (29).

En la DM2, la resistencia a la insulina provoca una hiperglucemia sostenida en el tiempo, y esto activa la lipólisis, por lo que se produce un aumento de los

ácidos grasos libres en la circulación general que causa lipotoxicidad en el miocardio (12,19). El aumento de los ácidos grasos producen una elevación de los niveles de acetil-CoA mitocondrial (a través de la beta-oxidación), que a su vez inhibe el complejo piruvato deshidrogenasa, encargado de favorecer la oxidación de la glucosa.

Por lo tanto, el aumento de los ácidos grasos libres disminuyen la oxidación de la glucosa y aumenta el consumo de oxígeno en el miocardio (24,25,26,29).

Este proceso induce la aparición de cardiomiopatía diabética que cursa con hipertrofia ventricular izquierda y culmina con la IC.

Los iSGLT2, al aumentar la excreción de glucosa, inducen pérdida calórica y probablemente el organismo compensa esta pérdida calórica de manera similar a un estado de ayuno, produciendo un aumento en la secreción de glucagón. El glucagón activa la gluconeogénesis desplazando el oxalacetato del ciclo del ácido cítrico, y desviando el acetil-CoA hacia la producción de cuerpos cetónicos: Acetoacetato, beta-hidroxibutirato y acetona (24,25,29).

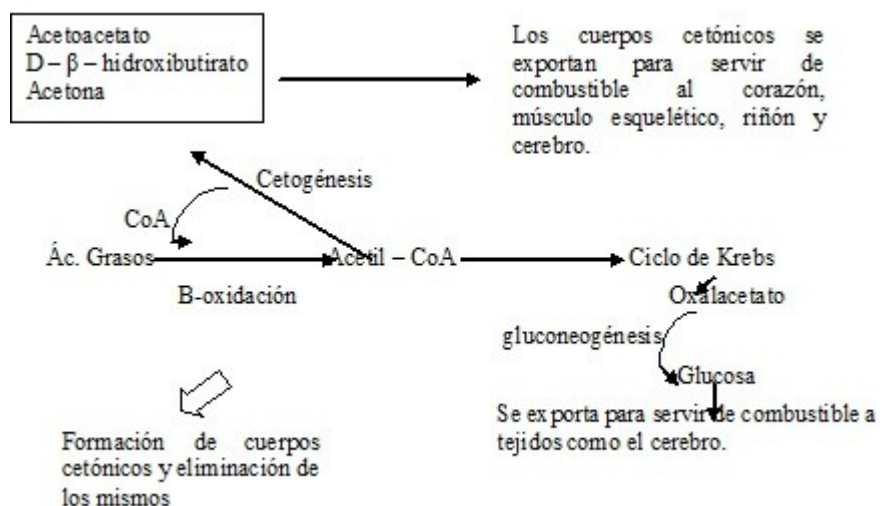


Figura 3: Esquema de la formación de cuerpos cetónicos (39).

En el miocardio de un diabético, el beta-hidroxibutirato es un sustrato favorable para la oxidación mitocondrial, ya que optimiza la eficiencia energética, asociándose con un menor consumo de oxígeno, por lo que el esfuerzo del corazón es menor. El beta-hidroxibutirato posee capacidades antioxidantes y previene la formación de especies reactivas de oxígeno, por lo que estabiliza el potencial de la membrana mitocondrial (24,25,29).

9. Reacciones adversas de los iSGLT2:

- Infecciones del tracto génitourinario: Suelen ser muy frecuentes debido a la alta concentración de la glucosa en la orina. Se trata de infecciones de carácter leve o moderado, producidas por el patógeno *Candida albicans* que remiten tras la terapia correspondiente sin necesidad de interrumpir el tratamiento con iSGLT2 (7,8,30,31,32).
- Hipoglucemia: sólo aparece en el uso concomitante con otros antidiabéticos o con insulina (7, 8, 9).
- Cetoacidosis diabética: Muy rara y grave (7,8,9), con alerta de seguridad en la FDA (Food and Drug Administration) y EMA (European Medicines Agency) (33,34). Se puede producir por la pérdida calórica por la orina, disminución de la insulina y aumento en la producción de cuerpos cetónicos (6,7,8,24,25,29,30,31). Se recomienda un control del paciente muy frecuente, ya que esta acidosis se puede producir en normoglucemia (31,32).
- Trastornos epidérmicos: Prurito generalizado, exantema(7,8).
- Hipovolemia: Es más frecuente en mayores de 75 años o en aquellos pacientes que tengan insuficiencia renal. Suele cursar con mareo postural o hipotensión ortostática. No requiere de la suspensión del tratamiento pero sí de un seguimiento del paciente, sobre todo en la ingesta de líquidos, ya que se aumenta la diuresis en este tratamiento. (1,7,8).
- Lesión renal aguda: Trastorno frecuente en aquellos pacientes con TFG

basal < 60 ml/min/1,73m² (signo de enfermedad renal crónica) (7,8,31,32).

- Fracturas óseas: Trastorno poco frecuente y que ocurre en personas mayores de 70 años (7,8,31). Una de las teorías para explicar este proceso consiste en la interacción de los iSGLT2 con diferentes electrolitos, como es el fosfato y el calcio. En algunos estudios se ha observado un aumento del fosfato sérico, que afecta a la hormona paratiroidea (PTH) disminuyéndola. También el aumento de fosfato disminuye la concentración de la vitamina D, con la consecuencia de que hay una menor absorción de calcio en el tejido óseo, y afecta a la densidad ósea (35,36).
- Amputaciones extremidades inferiores: Trastorno poco frecuente y sólo sucede con Canagliflozina (31,32). Hay mayor incidencia en pacientes con antecedentes de infecciones en las extremidades, úlcera del pie diabético o gangrena (7,8,31,32). No se conoce a ciencia cierta el porqué de este hecho, pero se cree que al haber una mayor diuresis, se concentra el hematocrito y esto puede producir una isquemia periférica (31,32).

10. Conclusiones.

1. La revisión bibliográfica realizada ha puesto de manifiesto que los iSGLT2 son fármacos que mejoran el estado de los pacientes con DM2 al disminuir la hiperglucemia, a través de la inhibición de la reabsorción de glucosa a nivel de los túbulos renales.
2. Los iSGLT2 tienen otros beneficios más allá de la hiperglucemia, incidiendo favorablemente sobre mecanismos provocadores de problemas serios de salud como lo son la HTA y obesidad.

3. Los iSGLT2 son fármacos idóneos para tratar los pacientes con DM2 que ya han desarrollado problemas CV, muy frecuentes en estos pacientes, ya que al inhibir la reabsorción de glucosa actúan también sobre diversos mecanismos que agravan el riesgo CV.

4. A pesar de los grandes beneficios que aportan el consumo de éstos fármacos, habrá que tener en cuenta la relación riesgo-beneficio en aquellos pacientes que sean susceptibles al amplio abanico de sus reacciones adversas. El extenso campo de estudio de investigación actual sobre los iSGLT2 seguramente disminuirá en breve dichas reacciones adversas desarrollando fármacos más seguros.

11. Anexo.

Tratamiento de la diabetes tipo 2 (36).

1. Fármacos insulino-secretoreas:

- Sulfonilureas: Promueven una mayor secreción de insulina por las células beta de los islotes de Langerhans. Clorpropamida, Glibenclamida, Gliclazida, Glipizida y Glimepirida.
- Meglitinidas: Son secretagogos rápidos (entre 30 min y 1,5 horas) Repaglinida y Nateglinida.

2. Fármacos insulino-sensibilizadores.

- Biguanidas: Aumenta el metabolismo de glucosa en los tejidos y reduce la gluconeogénesis. Metformina, es de los pocos antidiabéticos orales que no produce hipoglucemia.
- Glitazonas: Mejoran la utilización periférica de glucosa promoviendo una mayor captación en el músculo y en el tejido adiposo. Pioglitazona.

3. Reguladores de las incretinas.

- Análogos de péptido similar al glucagón tipo I: Producen un efecto reductor de la HbA_{1c}. Exenatida, liraglutida y lixisenatida.
- Inhibidores de dipeptidil peptidasas tipo 4: Incrementan la secreción de insulina e inhiben el glucagón. Sitagliptina, Vildagliptina, saxagliptina. Los podemos encontrar en monoterapia o en terapia combinada.

4. Inhibidores del co-transportador de sodio-glucosa tipo 2. Son los fármacos hipoglucemiantes que tenemos como objeto de estudio. Dapaglifozina, Canaglifozina y Empaglifozina.

12. Bibliografía.

1. Fisher Miles, Mckay Gerard. Essentials of SGLT2 Inhibitors in Diabetes. Chapters 2: SGLT2 inhibitors for Trating Diabetes, pages 13-35. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-43296-0> .
2. Pérez López,G.; González Albarrán, M.; Cano Megías, M. Inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2): de la glucosuria renal familiar al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Revista Nefrología, volumen 30, número 6. Noviembre 2010. Páginas 599-714. DOI: 10.3265/Nefrologia.pre2010.Sep.1049
3. Rieg T, Masuda T, Gerasimova M, et al. Increase in SGLT1-mediated transport explains renal glucose reabsorption during genetic and pharmacological SGLT2 inhibition in euglycemia.*Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;306(2):F188–F193. doi:10.1152/ajprenal.00518.2013
- 4.Imagen Canagliflozina descargada desde internet: <https://api.drreddys.com/es/productos/canagliflozina-amorfa>
- 5.Imagen Empagliflozina descargada desde internet: <https://www.chemsrc.com/caspic/357/864070-44-0.png>
6. Gomez-Peralta, F; Abreu, C. ; Lecube, A. practical approach to Initiating SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes. Diabetes Therapy, October 2017, volume 8, issue 5, pages 953-962. <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0277-0>
- 7.Empagliflozina,Canagliflozina,Dapagliflozina.www.vademecum.es:
<https://www.vademecum.es/principios-activos-empagliflozina-A10BK03>,
<https://www.vademecum.es/principios-activos-canagliflozina-A10BK02>,
<https://www.vademecum.es/principios-activos-dapagliflozina-A10BK01>.

8. Empagliflozina, Canagliflozina, Dapagliflozina. Cima.aemps.es

<https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>,

<https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>

<https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>.

9. Aylwin, Carmen Gloria. Nuevos fármacos en diabetes mellitus. Revista médica Las Condes, Volume 27, Issue 2, March 2016, pages 235-256.

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2016.04.013>

10. De Nicola L, Gabbai FB, Liberti ME, Sagliocca A, Conte G, Minutolo R.

Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors and prevention of diabetic nephropathy: targeting the renal tubule in diabetes. Am J Kidney Dis. 2014;64:16–24.

11. P.H, Jonh. The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: Clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. Journal Metabolism, volume 63, Issue 10, October 2014, pages 1228-1237. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.06.018>

12. Custodio, JS, Duraes, AR, Abreu, M. et al. SGLT2 inhibition and heart failure- Current concepts. Hearth Failure Reviews, May 2018, volume 23, Issue 3, pages 409-418. <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9703-2>

13. Guzmán, Guillermo; Gómez Esteban, Juan; Plaza, Leidy Johanna; Sánchez, María Claudia. Normoglucemiantes orales y riesgo cardiovascular. Revista Colombiana de Cardiología, volume 25, Issue 5, Septiembre-October 2018, pages 333-339. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2017.10.009>

14. Imagen extraída de: Dalama, Belén, Mesa, Jordi. Nuevos hipoglucemiantes orales y riesgo cardiovascular. Revista española de cardiología vol 69 número 11 Noviembre de 2016 páginas 1088-1097. DOI: 10.1016/j.recesp.2016.07.029

15. Thomas, M.C. & Cherney, The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia*, october 2018, volume 61, Issue 10, pages 2098-2107. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4669-0>
16. Tentolouris A, Vlachakis P, Tzeravini E, Eleftheriadou I, Tentolouris N. SGLT2 Inhibitors: A Review of Their Antidiabetic and Cardioprotective Effects. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(16):2965. Published 2019 Aug 17. doi:10.3390/ijerph16162965
17. Fox, Stuart Ira. *Fisiología humana*. 12^a edición. 2011. Ed. McGrawHill.
18. 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. doi:10.2215/CJN.06080616
19. Jia, X., Mehta, P.B., Ye. SGLT2 inhibitors and cardiovascular outcomes: current perspectives and future potentials. *Current Diabetes reports*, september 2018. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1038-9>
20. León Jiménez, D. ; Gómez Huelgas, R.; Fernández Romero, A.J.; López Chozas, J.M. and cols. Diuretic treatment of the patient with diabetes and heart failure. Role of SGLT2 inhibitors and similarities with carbonic anhydrase inhibitors. *Revista clínica Española*, volume 219, Issue 4, may 2019, pages 208-217. <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2019.01.001>
21. Zinman, Bernard; Wanner, Christoph; Lachin, John M. and cols. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *The new England journal of medicine*. Novembre 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720

22. Kim YG, Han SJ, Kim DJ, Lee KW, Kim HJ. Association between sodium glucose co-transporter 2 inhibitors and a reduced risk of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus: a real-world nationwide population-based cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Jun 23;17(1):91. doi: 10.1186/s12933-018-0737-5. PMID: 29935543; PMCID: PMC6015464.
23. Subodh Verma, Ankit Garg, Andrew T. Yan, Anup K. Gupta and cols. Effect of Empagliflozin on left ventricular mass and diastolic function in individuals with diabetes: An important clue to the EMPA-REG OUTCOME trial? *Diabetes care*, American Diabetes Association. <https://doi.org/10.2337/dc16-1312>
24. Martens, P.; Mathieu C.; Verbrugge, F.H. Promise of SGLT2 inhibitors in heart failure: Diabetes and beyond. *Current Treatment options in cardiovascular medicine*, March 2017. <https://doi.org/10.1007/s11936-017-0522-x>
25. Qingguo Lu, Xuan Li, Jia Liu, Xiaodong Sun, Di Ren, Nanwei Tong, Ji Li. AMPK is associated with the beneficial effects of antidiabetic agents on cardiovascular diseases. *Bioscience reports*. DOI: 10.1042/BSR20181995
26. Ele Ferrannini, Michael Mark and Eric Mayoux. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A “Thrifty Substrate” Hypothesis *Diabetes Care* 2016 Jul; 39: 1108-1114. <https://doi.org/10.2337/dc16-0330>
27. Saad M. Inhibidores del co-transportador 2 de sodio-glucosa y resultados cardiovasculares: ideas del estudio CVD-REAL. *Ann Transl Med*. Febrero de 2018; 6 (3): 55. doi: 10.21037 / atm.2017.11.08. PMID: 29610747; PMCID: PMC5879533.
28. Lytvyn Y, Škrtić M, Yang GK, Yip PM, Perkins BA, Cherney DZ. Glycosuria-mediated urinary uric acid excretion in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015;308(2):F77-F83. doi:10.1152/ajprenal.00555.2014

29. Kaplan, A., Abidi, E., El-Yazbi, A. et al. Direct cardiovascular impact of SGLT2 inhibitors: mechanisms and effects. *Heart Fail Rev* 23,419–437 (2018). <https://doi.org/10.1007/s10741-017-9665-9>
30. Garofalo C, Borrelli S, Liberti ME, et al. SGLT2 Inhibitors: Nephroprotective Efficacy and Side Effects. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(6):268. Published 2019 Jun 11. doi:10.3390/medicina55060268
31. Patakfalvi L, Brazeau AS, Dasgupta K. Physician experiences with sodium-glucose cotransporter (SGLT2) inhibitors, a new class of medications in type 2 diabetes, and adverse effects [published online ahead of print, 2018 Jul 23]. *Prim Health Care Res Dev*. 2018;20:1–6. doi:10.1017/S1463423618000476
32. Chang HY, Singh S., Mansour, O. Baksh, S. Alexander GC. Association between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and lower extremity amputation among patients with type 2 diabetes. *Pubmed.gov. JAMA Intern med*. September 2018. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.3034.
33. Comunicado de la FDA sobre el uso de inhibidores SGLT2 por cetoacidosis. www.fda.gov. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/comunicado-de-la-fda-sobre-la-seguridad-de-los-medicamentos-la-fda-advierte-que-el-uso-de>.
34. Comunicado de la EMA sobre el uso de los inhibidores SGLT2 por cetoacidosis. www.ema.europa.es <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5900178> .
35. [T.D.Filippatos](#), [V Tsimihodimos](#), [G.Liamis](#), [M.S.Elisaf](#). SGLT2 inhibitors-induced electrolyte abnormalities: An analysis of the associated mechanism. [Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews Volume 12, Issue 1](#), January–March 2018, Pages 59-63

36. Vianna AGD, Sanches CP, Barreto FC. Review article: effects of type 2 diabetes therapies on bone metabolism. Diabetol Metab Syndr. 2017 Sep 25;9:75. doi: 10.1186/s13098-017-0274-5. PMID: 29021829; PMCID: PMC5613523.

37. Libro de farmacología básica : Velazquez: Farmacología Básica y clínica (edición 19, 2017) Autores: Pedro Lorenzo Fernández/ Alfonso Moreno González/ Juan Carlos Leza Cerro/Ignacio Lizasoain Hernandez/María Ángeles Moro Sánchez/ Antonio Portolés Editorial Panaamericana.

38. Cavaola TS, Pettus J. Cardiovascular effects of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors. Diabetes Metab Syndr Obes. 2018 Apr 12;11:133-148. doi: 10.2147/DMSO.S154602. PMID: 29695924; PMCID: PMC5905845.

39. Imagen descargada desde internet <http://3.bp.blogspot.com/-XpAwxfmuJWA/UqoM6ezKIUI/AAAAAAAAABQ0/tKxbITspvJs/s1600/Sin+t%C3%ADtulo.jpg>

40. Bravy, Anthony A. ; Kumbhani, Dharam J. Empagliflozin cardiovascular Outcome event trial in type 2 diabetes mellitus patients- EMPA-REG OUTCOME. American College of Cardiology. August 2019. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2015/09/17/10/11/empa-reg-outcome>

41. Kosiborod, Mikhail, Cavender, Matthew A.; Fu, Alex Z. And cols. CVD-REAL Investigators and Study Group. Journal of the American College of Cardiology, Volume 71, Issue 23, 12 June 2018, Pages 2640-2642 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.009>