



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL INHIBIDOR DEL  
COTRANSPORTADOR DE SODIO Y GLUCOSA EN DIABETES  
MELLITUS 2

MANCHENO ROMERO ANAIS ELIZABETH  
MÉDICA

MACHALA  
2023



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL INHIBIDOR DEL  
COTRANSPORTADOR DE SODIO Y GLUCOSA EN DIABETES  
MELLITUS 2

MANCHENO ROMERO ANAIS ELIZABETH  
MÉDICA

MACHALA  
2023



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL INHIBIDOR DEL COTRANSPORTADOR DE  
SODIO Y GLUCOSA EN DIABETES MELLITUS 2

MANCHENO ROMERO ANAIS ELIZABETH  
MÉDICA

AGUIRRE FERNANDEZ ROBERTO EDUARDO

MACHALA, 16 DE JUNIO DE 2023

MACHALA  
16 de junio de 2023

# VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL INHIBIDOR DEL COTRANSPORTADOR DE SODIO Y GLUCOSA EN DIABETES MELLITUS 2

*por* ANAIS ELIZABETH MANCHENO ROMERO

---

**Fecha de entrega:** 08-jun-2023 10:39a.m. (UTC-0500)

**Identificador de la entrega:** 2111838054

**Nombre del archivo:** L\_COTRANSPORTADOR\_DE\_SODIO\_Y\_GLUCOSA\_EN\_DIABETES\_MELLITUS\_2.docx  
(977.82K)

**Total de palabras:** 4914

**Total de caracteres:** 26614

## CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, MANCHENO ROMERO ANAIS ELIZABETH, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL INHIBIDOR DEL COTRANSPORTADOR DE SODIO Y GLUCOSA EN DIABETES MELLITUS 2, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 16 de junio de 2023



MANCHENO ROMERO ANAIS ELIZABETH  
0706168754

## RESUMEN

**Antecedentes.** Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 suponen una reciente alternativa en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2, en la última década se han realizado varios programas y estudios a gran escala que plantearon estudiar sus beneficios, sin embargo, se identificaron también efectos adversos incluso graves con los que se debería contrastar antes de aplicarlos en la práctica clínica. **Objetivo.** Actualizar las ventajas y desventajas del uso de los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. **Metodología.** Revisión bibliográfica sistemática a base de estadísticas, revisión de estudio, metanálisis de ensayos controlados aleatorios, reportes de casos publicados en los últimos 5 años en portales como Pubmed, The new journal of medicine, Springer y Medline. **Resultados.** Este grupo de fármacos se han asociado a beneficios cardiovasculares y protección renal. Dentro de los cuales destaca la disminución de la presión arterial, pérdida de peso, uricosuria, reducción de microalbuminuria, efectos antiinflamatorios, aumento de hemoglobina y hematocrito, disminución de lípidos y tejido adiposo. También se ha encontrado asociación con efectos adversos como mayor predisposición a infecciones genitales y urinarias, deshidratación, cetoacidosis diabética, amputaciones y enfermedad arterial periférica. **Conclusiones.** Los SGLT2i son seguros además se recomienda su empleo en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2. Antes de su prescripción se debe evaluar los factores predisponentes que podrían presentar cada paciente y así prevenir posibles complicaciones.

**Palabras clave.** Inhibidores del Cotransportador de Sodio-Glucosa 2, Diabetes Mellitus Tipo 2, Tratamiento

## ABSTRACT

**Background.** Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors represent a recent alternative in the management of type 2 diabetes mellitus. In the last decade, several programs and large-scale studies have been carried out to study their benefits, however, they were also identified. even serious adverse effects that should be checked before applying them in clinical practice.

**Objectives.** To update the advantages and disadvantages of the use of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methodology.**

Statistical-based systematic bibliographic review, study review, meta-analysis of randomized controlled trials, case reports published in the last 5 years in portals such as PubMed, The new journal of medicine, Springer and Medline. **Results.** This group of drugs have been associated with cardiovascular benefits and renal protection. Among which stands out the reduction of blood pressure, weight loss, uricosuria, reduction of microalbuminuria, anti-inflammatory effects, increase in hemoglobin and hematocrit, decrease in lipids and adipose tissue. An association with adverse effects has also been found, such as a greater predisposition to genital and urinary infections, dehydration, diabetic ketoacidosis, amputations, and peripheral arterial disease. **Conclusions.** The SGLT2i are safe and their use is recommended in the management of type 2 diabetes mellitus. Before their prescription, the predisposing factors that each patient may present must be evaluated and thus prevent possible complications.

**Keywords.** Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Type 2 Diabetes Mellitus, Trea

## INDICE

<b>RESUMEN</b> .....	1
<b>ABSTRACT</b> .....	2
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	3
<b>OBJETIVOS</b> .....	6
OBJETIVO GENERAL .....	6
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	6
<b>DESARROLLO:</b> .....	7
Anatomía y Fisiología renal .....	7
Mecanismo de Acción del Cotransportador de Sodio y Glucosa tipo 2.....	8
Uso de los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 en el manejo de la diabetes mellitus.....	8
Beneficios que ofrecen los Inhibidores del cotransportador de sodio/glucosa Tipo 2.....	10
Efectos protectores cardiovasculares y renales. ....	11
Reducción de la presión arterial.....	13
Reducción del riesgo de hiperpotasemia grave.....	13
Pérdida de peso. ....	14
Aumento de hematocrito y hemoglobina. ....	14
Complicaciones detectadas con la utilización de Inhibidores del cotransportador de sodio/glucosa Tipo 2 en pacientes diabéticos.....	14
Complicaciones más frecuentes: .....	14
Complicaciones menos frecuentes: .....	15
<b>CONCLUSIONES</b> .....	17
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	18



## INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 2 comprende alteraciones endocrinológicas y metabólicas en donde existen niveles altos de glucosa plasmática como resultado ya sea de una secreción insuficiente de insulina o a la resistencia de la misma <sup>1</sup>. En cuanto a la Diabetes Mellitus tipo 1, esta es una entidad de tipo autoinmune, donde hay ausencia total de secreción de insulina, por acción del sistema inmunológico que ataca a las células beta del páncreas <sup>2,3</sup>.

Se estima que en el año 2019 la Diabetes Mellitus afectaba a un 9-10%, estos son 463 millones de adultos, de la población a nivel mundial, constituyendo una gran problemática a nivel de salud pública <sup>1,4</sup>.

En el año 2021, la Federación Internacional de Diabetes publicó la décima edición de su atlas con las estimaciones de prevalencia de diabetes mellitus de ese año y predicciones para años siguientes a nivel mundial <sup>4</sup>. Para este año se estimó que existían al menos 536,6 millones de personas con diabetes mellitus entre adultos de 20 a 79 años distribuidos en 215 países y territorios del mundo. Se proyecta que para el año 2045 la población afectada será de 783,2 millones de adultos <sup>3</sup>.

En Latinoamérica y América del Caribe, para el año 2019 31.6 millones de personas tenían diabetes <sup>5</sup>. Para el 2021, cerca de 33 millones de adultos sufrían de diabetes mellitus, es decir, 1 de cada 11 adultos, siendo los adultos de 75-79 años el grupo etario con la prevalencia más alta. Se contempla que para el año 2045 esta cifra aumente en un 49%, es decir 412 millones de personas de 22-79 años de edad. Durante el año 2021, la diabetes mellitus fue causante de al menos 410.000 muertes <sup>3</sup>.

En Ecuador se estima que la morbilidad por diabetes en el año 2019 es de un 5,5% <sup>3</sup>. Por otro lado, la mortalidad durante este mismo año fue de un 6.7% aproximadamente, correspondiendo a 4890 muertes, según menciona el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos <sup>6</sup>.

La AACE, el ACE y la ADA recomiendan como primer escalón del manejo de la Diabetes Mellitus tipo 2 a la eliminación de factores de riesgos modificables acompañado de terapia farmacológica con metformina <sup>1,4</sup>.

Actualmente se disponen de varios grupos farmacológicos para el manejo esta entidad, dentro de los antihiper glucemiantes que más se usan, además de la metformina, están la insulina, sulfonilureas, agonistas del receptor del péptido 1 similar a glucagón, tiazolidinedionas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 y los inhibidores de los cotransportadores de sodio y glucosa tipo 2 <sup>1,7</sup>.

Al momento de elegir los medicamentos que formarán parte del régimen terapéutico de un paciente existen factores en juego; en los pacientes diabéticos es importante tomar en cuenta sus comorbilidades, riesgo cardiovascular y renal, entre otras situaciones <sup>7</sup>. Los individuos con diabetes mellitus tipo 2 poseen mayor peligro de presentar afectación cardiovascular aterosclerótica, enfermedad renal diabética, insuficiencia cardiaca, neuropatías en miembros inferiores, ceguera, entre otras complicaciones potencialmente debilitantes y que pueden causar la muerte <sup>1,4</sup>.

Los Inhibidores del SGLT2 es 1 de los 6 grupos que se emplean como segunda línea en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 <sup>8</sup>. Dichos fármacos recientemente llaman la atención y han sido estudiados por grandes ensayos, los cuales reportaron resultados favorables con la disminución de niveles de azúcar circulante y además, la reducción del riesgo de sufrir eventos cardiovasculares o muerte en pacientes con diabéticos <sup>9</sup>.

Pese a esto último, el uso de este grupo de fármacos ha incrementado el riesgo de infecciones genitales en los pacientes que los usan <sup>10</sup>. Además, la literatura menciona que tras la aprobación de su uso por la FDA se manifestaron demás efectos indeseados que a pesar de ser menos comunes resultan de mayor gravedad, como la enfermedad arterial periférica, amputación de miembros inferiores, gangrena de Fournier y cetoacidosis diabética <sup>8,10</sup>.

Es así que el uso de los inhibidores del SGLT2 así como se han asociado a nuevos beneficios, se ha asociado también a efectos adversos que van de leves a graves, pudiendo llegar a ser estos potencialmente mortales.

La literatura actual sostiene que, distinto de lo que se sostenía hace un poco tiempo atrás, estos efectos no deseados no se presentan en todos los pacientes quienes usen los SGLT2i, sino que, existen factores de riesgos que los predisponen a padecerlos y que a la vez son fáciles de reconocer por el médico. Por este motivo es que la siguiente revisión bibliográfica buscar servir de ayuda a profesionales de la salud a prescribir de forma segura este grupo de fármacos, teniendo conocimiento de sus riesgos y beneficios, así como la población predispuesta a efectos adversos graves, en base de estudios recientes y la literatura científica más actual.

Este trabajo se ajusta al dominio de investigación de la Universidad Técnica de Machala, a la Salud y Bienestar Humano, y a la línea de Manejo Integral de Entidades Nosológicas.

La presente revisión bibliográfica fue llevada a cabo entre los días 25 de mayo del 2023 hasta el 18 de junio del 2023, desde la recolección de datos hasta la elaboración del presente escrito. Para la recolección de la evidencia científica más reciente y pertinente, se llevó a cabo una pesquisa de metanálisis, artículos de revisión, revisiones sistemáticas, reportes de casos, ensayos clínicos en inglés y español, en portales como PubMed, Medline, LILACS The new journal of medicine, Springer y Google Scholar, Semantic Scholar, que hayan sido publicados los últimos 5 años (2019-2023) en revistas de carácter científico, cuartil 1 y 2.

La literatura escogida fue aquella que evaluó el empleo de los Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 en el manejo de la Diabetes Mellitus en adultos, excluyéndose aquellos trabajos que estudiaban niños y mujeres embarazadas. Se usaron como palabras clave las siguientes: Diabetes Mellitus, Inhibidores del Cotransportador de Sodio y Glucosa 2 y tratamiento.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Actualizar las ventajas y desventajas del uso de los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 en pacientes diabéticos mediante la revisión de la bibliografía científica más actualizada.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir el mecanismo de acción de los Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2.
- Revisar en la literatura científica más actual los beneficios y efectos adversos hallados con la utilización de los Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 en pacientes con diabetes mellitus 2.

## **DESARROLLO:**

### **Anatomía y Fisiología renal**

Los riñones son órganos pares con función excretora, se localizan retroperitonealmente, a nivel de T12-L3 <sup>11</sup>. Estos órganos cumplen varias funciones en nuestro organismo, como la conservación de la homeostasis de electrolitos, pH y osmolalidad de los fluidos corporales; además de la secreción hormonal y excreción molecular y de desechos <sup>12</sup>. El riñón lleva a cabo una función homeostática de gran importancia, la cual es eliminar y reabsorber proteínas, solutos, metabolitos, toxinas y desechos presentes en la sangre a través de transportadores presentes en los túbulos proximales renales <sup>13</sup>.

El parénquima del riñón presenta 4 regiones anatómicas: la corteza superficial que contiene a los corpúsculos renales, la médula que contiene las pirámides medulares, la papila y la pelvis renal <sup>14</sup>. A su vez el riñón se compone de nefronas, presentes en la corteza y médula renal, las cuales incluyen un glomérulo que se encarga de filtrar sangre y un conjunto de túbulos que se encargan de reabsorber moléculas que se filtraron y de eliminar productos de desecho <sup>12</sup>.

Los túbulos del riñón son: el túbulo proximal, a continuación, se encuentra el asa de Henle con una porción delgada que desciende y una porción gruesa que asciende; luego el túbulo contorneado distal y el túbulo colector. La primera parte del túbulo proximal tiene forma contorneada, formada por los segmentos S1 y S2 seguido de un segundo segmento recto conformado por S3 <sup>14</sup>.

El 20% del flujo plasmático pasa por el glomérulo y se filtra; el resto, 80%, pasa a través de los capilares peritubulares hasta los transportadores presentes en los túbulos renales permitiendo la excreción de solutos, entre otras moléculas <sup>13</sup>. En los túbulos proximales se lleva a cabo el 70% de la reabsorción del filtrado glomerular hacia la circulación. En esta porción de la nefrona se reabsorbe agua, glucosa, sodio, potasio, calcio, bicarbonato, magnesio, fosfato, vitaminas y aminoácidos <sup>14</sup>.

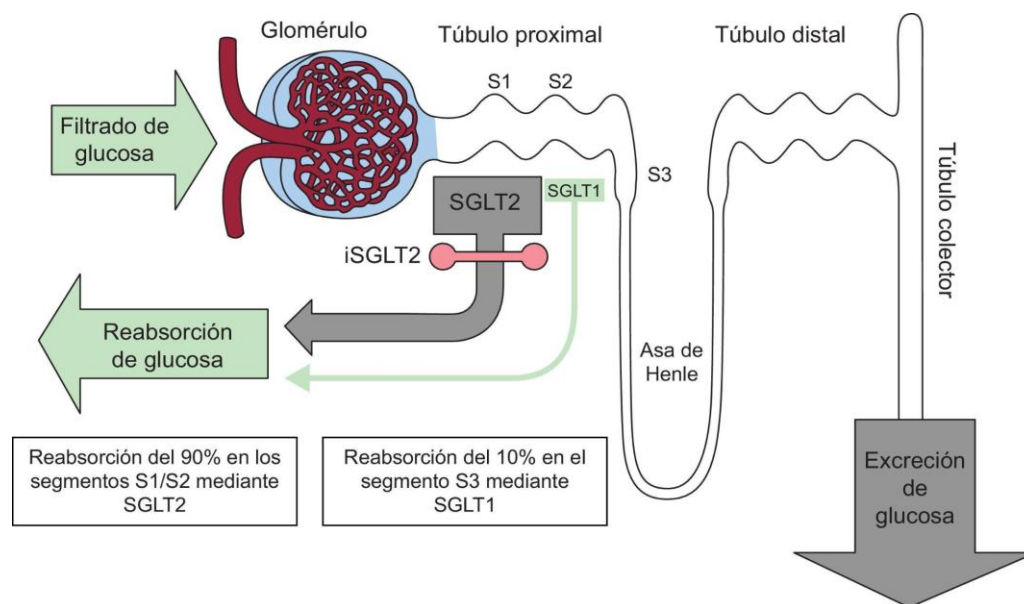
En circunstancias normales, la glucosa es regresada casi en su mayoría al plasma en el segmento contorneado del túbulo proximal y no aparece en la orina <sup>15</sup>. Los transportadores de sodio y glucosa comprenden dos estructuras de transportadores activos, los tipos 1 y 2; estos se presentan en el intestino y riñones; a nivel de los riñones el SGLT2 se encuentran en los segmentos contorneados reabsorbiendo un 90% de la glucosa, y el 10% remanente de glucosa se reabsorbe por el transportador de sodio y glucosa tipo 1 en el segmento recto <sup>16</sup>.

Es decir, el riñón se encarga en gran medida de la homeostasis de glucosa en la sangre, y por medio de los transportadores de sodio-glucosa y la posibilidad de interferir en su acción, los riñones han cobrado gran importancia en el manejo de la hiperglucemia <sup>15</sup>.

### Mecanismo de Acción del Inhibidores del Cotransportador de Sodio y Glucosa tipo 2

El mecanismo de acción de estos fármacos es lo que causa novedad tras ser aprobado su uso por la FDA, ya que logran disminuir el nivel de glucosa en plasma independientemente de la disponibilidad de insulina que se presente en el paciente <sup>8</sup>.

Este grupo de fármacos incrementa la excreción de glucosa mediante la orina, es decir, producen glucosuria <sup>1</sup>. Esto lo logran por medio de la inhibición del SGLT2 ubicados en el túbulo contorneado proximal en la nefrona <sup>8</sup>. Inhibiendo así la recaptación de glucosa al plasma logrando reducir las concentraciones de glucosa en plasma sin riesgo a hipoglucemia <sup>17</sup>. Figura 1.



**Figura 1.** Esquema del mecanismo de acción de los inhibidores del SGLT2. **Fuente.** Dalama B. Nuevos hipoglucemiantes orales y riesgo cardiovascular. Cruzando la frontera metabólica. [ARTÍCULO DE REVISIÓN]. Rev Esp Cardiol. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-021-01301-x>

### Uso de los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 en el manejo de la diabetes mellitus.

Los SGLT2 son fármacos antidiabéticos de reciente introducción y poseen un potente efecto hipoglucemiante <sup>16</sup>. Son cuatro los agentes de este grupo a los cuales la FDA ha aprobado su uso, estos son: canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina y ertugliflozina <sup>8</sup>.

Los SGLT2i pueden combinarse con mejoras en el estilo de vida y también puede combinarse con más fármacos antidiabéticos <sup>1</sup>.

En la diabetes mellitus se da el crecimiento de los túbulos renales, en especial a nivel del túbulo proximal, y es así que este incrementa su capacidad de transporte, incrementando la reabsorción de glucosa al plasma favoreciendo a estados de hiperglucemia <sup>15</sup>.

Es aquí donde los SGLT2i cobran aún más relevancia en el manejo de la diabetes, al existir este aumento de la reabsorción de glucosa en este grupo de paciente, estos agentes mejoran los resultados renales y revirtiendo los estados de hiperglucemia potenciados por la fisiopatología de la diabetes <sup>15</sup>.

En la tabla 1. se han incluido las ventajas y desventajas más destacadas halladas en los más grandes estudios/programas realizados desde su introducción en el mercado para el manejo de la diabetes mellitus.

<b>USO DE INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR DE SODIO Y GLUCOSA TIPO 2</b>	
<b>VENTAJAS</b>	<b>DESVENTAJAS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Reducen el riesgo de hospitalización por IC en pacientes con diabetes mellitus 2 o con antecedentes de insuficiencia cardiaca <sup>19</sup>.</li> <li>● Reducen la toxicidad de la glucosa y mejoran el desempeño de las células beta y resistencia a la insulina <sup>20</sup>.</li> <li>● No causan hipoglucemia, un efecto adverso de la mayoría de antihiper glucémicos <sup>17</sup>.</li> <li>● Disminuyen la incidencia de hiperpotasemia grave en diabéticos y enfermedad renal crónica o que muestren predisposición a eventos cardiovasculares sin aumentar el riesgo de hipopotasemia <sup>21</sup>.</li> <li>● Reducen la progresión de enfermedad renal e incidencia de eventos cardiovasculares ampliando la supervivencia de pacientes con enfermedad renal crónica e insuficiencia cardiaca de base <sup>21</sup>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Efectos adversos menores como mareos, deshidratación, lumbalgia, hipotensión, nasofaringitis <sup>16</sup>.</li> <li>● Se ha asociado a mayor predisposición de amputación y enfermedad arterial periférica en pacientes diabéticos <sup>10</sup>.</li> <li>● Aumento de 3.7 veces el riesgo a la aparición de cetoacidosis diabética euglucémica <sup>25</sup>.</li> <li>● La glucosuria provocada por estos agentes predispone al paciente a infecciones genitales y</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inducen a una pérdida de aproximadamente 200 kcal al día haciendo que el tejido graso a nivel visceral y subcutáneo disminuya sin modificar la masa muscular <sup>22</sup>.</li> <li>● Se ha asociado a reducción de la PA sistólica en 5mmHg y PA diastólica en 2mmHg aproximadamente <sup>23</sup>.</li> <li>● Estudios sugieren que previenen la nefrolitiasis interviniendo en la formación de litos renales de oxalato de calcio <sup>24</sup>.</li> <li>● Mejoran los valores de hematocrito y hemoglobina en pacientes con enfermedad renal crónica por medio del aumento de la eritropoyesis <sup>22</sup>.</li> </ul>	<p>urinarias de tipo micóticas <sup>26</sup>.</p>
---	---

**Tabla 1.** Principales ventajas y desventajas identificadas en la última década con el uso de los inhibidores SGLT2 en el manejo de la diabetes mellitus.

### **Beneficios que ofrecen los Inhibidores del cotransportador de sodio/glucosa Tipo 2**

Estos agentes conforman un relativamente nuevo grupo de fármacos que proporcionan distintas ventajas para los pacientes diabéticos. Como ya se mencionó, su acción antihiper glucemia se da de forma independiente a la secreción de insulina, por lo que rara vez se va a asociar a hipoglucemia, lo cual ocurre con gran parte de antihiper glucémicos que se emplean en el tratamiento de diabetes mellitus <sup>17</sup>.

Se ha comprobado que este grupo de fármacos ofrecen beneficios cardiovasculares, que no tienen relación con su efecto antihiper glucemiante; como por ejemplo: la disminución de la presión arterial, favorecen a la pérdida de peso, reducción de la microalbuminuria, efectos antiinflamatorios, disminución de lípidos y tejido adiposo <sup>27</sup>.

Al inhibir la recaptación de sodio y glucosa por parte de los túbulos proximales, provocan reducción de la resistencia a la insulina y natriuresis haciendo disminuir la mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus <sup>20</sup>.

## **Efectos protectores cardiovasculares y renales.**

En los pacientes que previamente hayan presentado eventos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica, la literatura menciona que la utilización de los inhibidores del SGLT2 mejoran los resultados a nivel renal y cardiovascular <sup>1</sup>. Estos agentes reducen el potencial peligro de progresión de eventos cardiovasculares y la enfermedad renal ampliando la supervivencia de pacientes con enfermedad renal crónica y insuficiencia cardíaca<sup>21</sup>.

De hecho recientes estudios sostienen que el uso de los inhibidores de SGLT2, independientemente si tienen diabetes mellitus 2 o no, en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca aguda durante su estadía hospitalaria o dentro de los 3 primeros días luego de su alta, reduce el riesgo de ser nuevamente hospitalizados por insuficiencia cardíaca <sup>19</sup>.

Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 también han demostrado que ofrecen beneficios sobre eventos cardiovasculares de tipo ateroscleróticos, sin embargo, este beneficio al parecer se limita a personas con enfermedad cardiovascular aterosclerótica de base <sup>9</sup>.

Desde la publicación de uno de los más grandes estudios realizados alrededor de los inhibidores de SGLT2, el ensayo EMPA-REG OUTCOME, el cual demostró importante disminución en la mortalidad por distintas causas consiguientes a insuficiencia cardíaca con su uso, se han planteado varias hipótesis sobre el mecanismo protector que desempeñan estos fármacos, pero no se ha llegado a un mismo acuerdo sobre tal <sup>22</sup>.

Se cree que uno de los fundamentos para este beneficio cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardíaca es el mecanismo diurético que poseen los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 <sup>22</sup>.

El programa CANVAS, programa de estudio de evaluación cardiovascular de canagliflozina, se llevó a cabo en búsqueda de los efectos a largo plazo que tendría el uso de este inhibidor del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2. Demostrando que estos agentes disminuyen las tasas de eventos cardiovasculares y además protección renal en pacientes diabéticos con riesgo cardiovascular <sup>26</sup>.



El uso de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 para el tratamiento de primera línea de la diabetes mellitus tipo 2 ha demostrado tener un riesgo semejante con el clásico uso de la metformina con respecto a presentar un infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte; además de una menor recurrencia de hospitalizaciones o muertes por insuficiencia cardíaca <sup>28</sup>.

Cabe recalcar que a pesar de que esta afirmación resulte favorecedora para el uso de inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, hace falta aún más evidencia sólida que lo respalde y la metformina continúa siendo un medicamento seguro y conocido para seguir usándose como primera línea, y según el caso en monoterapia, de la diabetes mellitus tipo 2 <sup>28</sup>.

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 muestran efectos protectores en los riñones en la enfermedad renal crónica, y se cree que esto se deba a la reducción de la hiperfiltración glomerular que existe más predominantemente en pacientes diabéticos, a su vez, la disminución de la hiperfiltración retrasa la progresión de la enfermedad renal porque produce una reducción de la albuminuria <sup>13</sup>. Estos agentes son capaces de regular la hemostasis a nivel intraglomerular previniendo la reabsorción del sodio <sup>23</sup>.

El estudio CREDENCE fue pionero en la valoración de resultados renales con el uso de canagliflozina en pacientes con insuficiencia renal. En donde tras un seguimiento de aproximadamente 3 años se obtuvo una reducción de un 30% de complicaciones renales como insuficiencia renal, necesidad de diálisis, trasplante renal o muerte <sup>23</sup>.

Uno de los mecanismos que explica el factor protector de los SGLT2i a la función renal es el hecho de que la nefropatía isquémica asociada a diabetes mellitus tipo 2 se debe en un inicio por el estado de hiperglucemia crónica y estos fármacos reducen mediadores fibróticos e inflamatorios en los túbulos proximales al disminuir la hiperglucemia <sup>23</sup>.

Estos agentes mejoran la oxigenación a nivel renal al disminuir su demanda de oxígeno, además promueven la homeostasis de células tubulares, endoteliales glomerulares, mesangiales y podocitos por medio de la estimulación de la autofagia <sup>23</sup>.

Adicional, por la elevación del pH de la orina, el aumento del volumen urinario las propiedades diuréticas y antiinflamatorias de los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 podrían prevenir la nefrolitiasis. Estudios en ratas sugieren que la inhibición de los SGLT2 previene la formación de litos renales de oxalato de calcio <sup>24</sup>.

### **Reducción de la presión arterial.**

Se considera un fundamento en el efecto protector cardiovascular de estos fármacos a la reducción de la presión arterial que produce. Este hecho se lo ha detectado en un significativo número de ensayos controlados aleatorios que basan estos resultados en los efectos de diuréticos tipo osmótica y natriuréticos que producen <sup>22</sup>.

El aumento de la eliminación de sodio y agua a través de la diuresis asisten a la reducción de la presión arterial sistólica en unos 5 mmHg y presión diastólica en 2 mmHg aproximadamente <sup>23</sup>.

Además del efecto diurético, la disminución de la presión arterial se ha atribuido a una mejoría de la función endotelial y a una reducción de la rigidez de las paredes arteriales que a su vez mejoran la perfusión cardíaca <sup>22</sup>. La diuresis osmótica y natriuresis aumentadas dan lugar a la contracción del volumen plasmático circulante, además disminución del tono simpático y reducción de la dureza arterial <sup>23</sup>.

### **Reducción del riesgo de hiperpotasemia grave.**

En pacientes con enfermedad renal crónica o insuficiencia cardíaca frecuentemente se utilizan a los antagonistas de los receptores mineralocorticoides y a los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, no obstante, estos fármacos suelen causar hiperpotasemia lo cual fuerza a detener su uso limitando su potencial en la disminución de ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca y retraso en la progresión de la enfermedad renal <sup>21</sup>.

Recientes estudios han propuesto que el uso de los inhibidores de SGLT2 es capaz de disminuir el riesgo de hiperpotasemia grave en pacientes con diabetes tipo 2, ya que se cree que este grupo de fármacos incrementan la carga electronegativa en la luz del túbulo distal, regulando así la eliminación de potasio, por medio de un mayor aporte de sodio y agua a este nivel del túbulo renal <sup>21</sup>.

Un metanálisis de grandes estudios aplicados a largo plazo del uso de los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 concluyó que estos disminuyen la incidencia de hiperpotasemia grave en pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica o que además posean gran predisposición a eventos cardiovasculares sin aumentar el riesgo de hipopotasemia <sup>21</sup>.

### **Pérdida de peso.**

Otro importante beneficio de este grupo de fármacos es el efecto de pérdida de peso que se ha demostrado que produce. Al inicio se da una inmediata eliminación de líquidos por la natriuresis y glucosuria que desencadenan, a la vez que esta glucosuria a largo plazo se traduce en una pérdida de aproximadamente 200 kcal al día haciendo que el tejido graso a nivel visceral y subcutáneo disminuyeran sin modificar la masa muscular del individuo <sup>22</sup>.

Además, los inhibidores de SGLT2 tienen efectos moduladores sobre el metabolismo de los lípidos. Dosis de 10mg de empagliflozina disminuyen en 9.7 mg/dL las concentraciones de triglicéridos y en -4.2 mg/dL las de colesterol <sup>16</sup>.

### **Aumento de hematocrito y hemoglobina.**

Se ha encontrado que los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa mejoran los niveles de anemia en pacientes con enfermedad renal crónica. Al principio estos hallazgos se relacionaron con la hemoconcentración que producen este grupo de fármacos por su efecto diurético, pero la mejoría de los niveles de hemoglobina y hematocrito se mantuvieron incluso después de superar la fase inicial de depleción de volumen que producen <sup>22</sup>.

Los estudios proponen que este agente persuade la eritropoyesis. Un ensayo demostró que el uso de la canagliflozina elevó a las 4 semanas un 38% las concentraciones de eritropoyetina <sup>22</sup>. Este efecto se observó también en estudios con empagliflozina, y dapagliflozina <sup>23</sup>.

### **Complicaciones detectadas con la utilización de Inhibidores del cotransportador de sodio/glucosa Tipo 2 en pacientes diabéticos**

#### **Complicaciones más frecuentes:**

Los efectos adversos mejor conocidos y que más frecuentemente se dan tras el uso de los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa son mareos, deshidratación, hipotensión, infecciones genitales y urinarias <sup>16</sup>.

El estudio CANVAS que buscaba evaluar el efecto de canagliflozina sobre el riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos, en contraste a los beneficios que este medicamento ha demostrado, se observó que existió un aumento en la incidencia de infecciones genitales de tipo micóticas, en los pacientes que usaron canagliflozina en comparación con los que usaron placebo <sup>10</sup>.

Dada la glucosuria que provocan estos agentes, se han relacionado con infecciones genitales y del tracto urinario, aumento de la frecuencia urinaria y desequilibrios electrolíticos. Un estudio estimó que la frecuencia de infecciones genitales detectadas en ensayos clínicos con dapaglifrogina 5 mg y canagliflozina 100 mg fue del 2,8 % y del 7,2 % respectivamente <sup>17</sup>.

### **Complicaciones menos frecuentes:**

Se ha encontrado que el riesgo de amputación y enfermedad arterial periférica aumenta en pacientes diabéticos a los que se maneja con canagliflozina. Estudios han asociado a estas complicaciones con la reducción de la presión arterial y el peso corporal por la gran eliminación de agua que producen los SGLT2 <sup>10</sup>.

En el estudio CANVAS se observó que el uso de canagliflozina se asoció a un aumento de cerca del doble de la incidencia de amputaciones de miembros inferiores, correspondientes a amputaciones transmetatarsiana y de dedos, en comparación a los pacientes que usaron placebo <sup>10</sup>. Es así que en el año 2017, tras los reportes del estudio CANVAS la FDA emitió un anuncio de seguridad en el que exigieron que se añadiera en las etiquetas de la canagliflozina un recuadro de advertencia que especifique este riesgo para conocimiento de la población en general <sup>29</sup>.

En agosto del 2020 la FDA retiró la exigencia de la colocación del recuadro de advertencia en las etiquetas de la canagliflozina sobre estos riesgos. No obstante, continúa la inquietud acerca de la posible relación que tiene este medicamento con el aumento de la incidencia en amputaciones y enfermedad arterial periférica, sobre todo porque este riesgo aún existe en pacientes con predisposición a complicaciones en extremidades inferiores, pacientes con aterosclerosis avanzada y adultos mayores con enfermedad cardiovascular inicial <sup>10</sup>.

Además, nuevos estudios proponen que el mayor riesgo a complicaciones de miembros inferiores que se halló con el uso de la canagliflozina en el estudio CANVAS fue mediado por la hipovolemia inducida por el uso de diuréticos que llevaban algunos pacientes que participaron en el programa, lo cual deterioró la perfusión de las extremidades inferiores y dio paso a que se desencadenan tales complicaciones <sup>30</sup>.

Con estos hallazgos se puede concluir que es de ayuda para el profesional de la salud conocer los efectos y posibles riesgos que se corre con el uso de los inhibidores SGLT2, y así llevar a cabo una aplicación segura de estos fármacos, sobre todo en pacientes con alto riesgo de complicaciones en miembros inferiores y enfermedad arterial periférica <sup>10</sup>.

Por otro lado, la American Journal of Case Reports reportó el caso de una paciente femenina, de 37 años de edad, con diabetes mellitus tipo 2 con neuropatía periférica, obesidad mórbida (IMC 45,8 kg/m<sup>2</sup>), discapacidad intelectual, entre otras comorbilidades quien tras incluir a su régimen terapéutico un inhibidor del cotransportador de sodio y glucosa t2, canagliflozina, y un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4, sitagliptina, por mal control de diabetes, presenta aproximadamente un mes después cetoacidosis diabética y gangrena de Fournier de forma simultánea <sup>8</sup>.

La paciente debutó con disuria y dolor a nivel suprapúbico más induración del glúteo izquierdo hasta perineo lo cual le hizo buscar atención médica en donde luego de valoración de su clínica, reportes de glucosa en sangre de 402 mg/dL, glucosuria, cetonuria, gases arteriales con pH de 7,23 con una PCO<sub>2</sub> de 34 mmHg y una tomografía computarizada que mostraron imágenes sugestivas de gangrena de Fournier. Además de darse tratamiento de reanimación, antibiótico y quirúrgico; tras la sospecha de la relación entre el nuevo medicamento y la aparición de estas complicaciones se suspendió de forma inmediata y definitiva la canagliflozina para llevar a cabo un nuevo régimen con insulina <sup>8</sup>.

El uso de los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 se han asociado al aumento de 3 veces la aparición de cetoacidosis diabética euglucémica en pacientes con diabetes. Se han llevado a cabo estudios que reconozcan los factores de riesgo que presentaron los pacientes de los casos reportados en donde se observó mayor frecuencia en el sexo femenino, mediana edad y el uso concomitante de metformina <sup>25</sup>.

## CONCLUSIONES

- Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 suponen un nuevo camino dentro del manejo de la diabetes mellitus tipo 2.
- Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 ofrecen beneficios alentadores para la población diabética en el manejo de importantes complicaciones. La literatura actual sostiene que son fármacos seguros y se recomienda su uso en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2
- Dada la asociación a eventos adversos relevantes, se recomienda el conocimiento e identificación temprana de los factores precipitantes para aplicar medidas preventivas pertinentes o suspender su uso sin limitar sus beneficios.
- Se destaca la importancia de continuar llevando a cabo estudios y ensayos clínicos para explorar mejor el rol del mecanismo de acción de los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 en el manejo de la diabetes mellitus ya que esto actúa a favor de prevenir o diagnosticar a tiempo posibles complicaciones.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Xu B, Li S, Kang B, Zhou J. The current role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus management. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2022 May 25;21(1):83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-022-01512-w>
2. Koike Y, Terauchi Y. Are current SGLT2 Inhibitors efficacious treatment options for Type 1 diabetes? *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2021 Jun;22(9):1079–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14656566.2021.1900824>
3. Magliano D, Boyko EJ. IDF Diabetes Atlas 10th edition [Internet]. International Diabetes Federation; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35914061>
4. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2022 Jan;183(1):109119. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
5. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2019 Nov 1;157(1):107843. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822719312306>
6. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC). Caracterización de la mortalidad en Ecuador [Internet]. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC). 2019 [cited 2023 May 30]. Available from: [https://public.tableau.com/app/profile/instituto.nacional.de.estad.stica.y.censos.inec./viz/Registroestadsticodedefuncionesgenerales\\_15907230182570/Men](https://public.tableau.com/app/profile/instituto.nacional.de.estad.stica.y.censos.inec./viz/Registroestadsticodedefuncionesgenerales_15907230182570/Men)
7. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018; 41: 2669–2701. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article-abstract/41/12/2669/36544>
8. Kasbawala K, Stamatiades GA, Majumdar SK. Fournier's Gangrene and Diabetic Ketoacidosis Associated with Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: Life-Threatening Complications. *Am J Case Rep* [Internet]. 2020 Jun 2;21(921536):1-4 Available from: <http://dx.doi.org/10.12659/AJCR.921536>
9. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors

for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* [Internet]. 2019 Jan 5;393(10166):31–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32590-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X)

10. Lin C, Zhu X, Cai X, Yang W, Lv F, Nie L, et al. SGLT2 inhibitors and lower limb complications: an updated meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2021 Apr 28;20(1):91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-021-01276-9>

11. Mahadevan V. Anatomy of the kidney and ureter. *Surgery* [Internet]. 2019 Jul 1;37(7):359–64. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0263931919300924>

12. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders HJ. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2021 Jul 15;7(1):52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-021-00284-z>

13. Wang K, Kestenbaum B. Proximal Tubular Secretory Clearance: A Neglected Partner of Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2018 Aug 7;13(8):1291–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.12001017>

14. Radi ZA. Kidney Pathophysiology, Toxicology, and Drug-Induced Injury in Drug Development. *Int J Toxicol* [Internet]. 2019 Mar 7;38(3):215–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/1091581819831701>

15. Vallon V, Thomson SC. The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2020 Jun;16(6):317–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-020-0256-y>

16. Yaribeygi H, Maleki M, Reiner Ž, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Mechanistic View on the Effects of SGLT2 Inhibitors on Lipid Metabolism in Diabetic Milieu. *J Clin Med Res* [Internet]. 2022 Nov 4;11(21):1-13. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm11216544>

17. Fujita Y, Inagaki N. Renal sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a novel therapeutic approach to treatment of type 2 diabetes: Clinical data and mechanism of action. *J Diabetes Investig* [Internet]. 2014 May 4;5(3):265–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jdi.12214>

18. Dalama B, Mesa J. New Oral Hypoglycemic Agents and Cardiovascular Risk. Crossing the Metabolic Border. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2016 Nov;69(11):1088–97. Available from:



<http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2016.07.008>

19. Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS, Al-Hawwas M, Vallurupalli S, Mehta JL, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors initiation in patients with acute heart failure, with and without type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2022 Feb 5;21(1):20. Available from: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-022-01455-2>
20. Zhao Z, Jin P, Zhang Y, Hu X, Tian C, Liu D. SGLT2 Inhibitors in Diabetic Patients With Cardiovascular Disease or at High Cardiovascular Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2022 Apr 26;9:826684. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2022.826684>
21. Neuen BL, Oshima M, Agarwal R, Arnott C, Cherney DZ, Edwards R, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Risk of Hyperkalemia in People With Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Individual Participant Data From Randomized, Controlled Trials. *Circulation* [Internet]. 2022 May 10;145(19):1460–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057736>
22. Tang J, Ye L, Yan Q, Zhang X, Wang L. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Water and Sodium Metabolism. *Front Pharmacol* [Internet]. 2022 Feb 23;13(800490). Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2022.800490>
23. González-Albarrán O, Morales C, Pérez-Maraver M, Aparicio-Sánchez JJ, Simó R. Review of SGLT2i for the Treatment of Renal Complications: Experience in Patients with and Without T2D. *Diabetes Ther* [Internet]. 2022 Jul;13(Suppl 1):35–49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13300-022-01276-2>
24. Anan G, Hirose T, Kikuchi D, Takahashi C, Endo A, Ito H, et al. Inhibition of sodium-glucose cotransporter 2 suppresses renal stone formation. *Pharmacol Res* [Internet]. 2022 Dec;186(106524). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106524>
25. Dutta S, Kumar T, Singh S, Ambwani S, Charan J, Varthya SB. Euglycemic diabetic ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitors: A systematic review and quantitative analysis. *J Family Med Prim Care* [Internet]. 2022 Mar;11(3):927–40. Available from: [http://dx.doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_644\\_21](http://dx.doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_644_21)
26. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Erondy N, Shaw W, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2018 Sep;6(9):691–704.

Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30141-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30141-4)

27. Buitrago Sandoval AF, Sánchez Vallejo CA. Mecanismos de acción de los inhibidores de cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 —SGLT2—: Más allá del control de la glicemia. *Rev Colomb Cardiol* [Internet]. 2020 Mar 1;27(S2):22–5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120563319302220>
28. Saldago M. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 podrían resultar igual de beneficiosos que la metformina para el tratamiento de primera línea de la diabetes tipo 2. *Ann Intern Med* [Internet]. 2022;175(7):927-937. Available from: <http://dx.doi.org/10.7326/M21-4012>
29. Food and Drug Administration. La FDA confirma el aumento del riesgo de amputaciones de pies y piernas con el uso del medicamento para la diabetes canagliflozina (Invokana, Invokamet, Invokamet XR) [Internet]. 2017. Available from: <https://www.fda.gov/media/105427/download>
30. Potier L, Mohammedi K, Velho G, Roussel R. SGLT2 inhibitors and lower limb complications: the diuretic-induced hypovolemia hypothesis. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2021 May 13;20(1):107. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-021-01301-x>