

EFECTOS DE LA DAPAGLIFLOZINA EN LA ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA MÁS ALLÁ DEL CONTROL GLUCÉMICO.

Maryury Vinces Majojo¹, Alba J. Salas Paredes^{1,2}, Mariela Paoli¹, Karla B. Molina Pérez², José Gustavo Salas Duran².

¹Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. ²Facultad de Farmacia y Bioanálisis Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2025;23(2): 76-87.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el impacto de la dapagliflozina sobre la tasa de filtrado glomerular (TFG) y la relación albuminuria/creatinuria (UACR) en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en comparación con el tratamiento estándar.

Método: Ensayo clínico aleatorizado. Se incluyeron 47 pacientes con DM2, de 25 a 85 años, con TFG ≥ 30 y ≤ 60 ml/min/1,73m². Se dividieron en dos grupos: grupo dapagliflozina 10 mg (n:23) y grupo control (n:24). Se realizó valoración clínica y antropométrica, toma de muestra para hematología completa, glucosa basal, Hb glicada, perfil lipídico, creatinina sérica y UACR; se calculó la TFG por CK-EPI y la estadificación KDIGO. Se evaluaron al inicio, a los 3 y a los 6 meses de seguimiento.

Resultados: El sexo femenino representó el 66%, la edad promedio fue de 68,27 \pm 8,05 años, la duración de la DM2 fue mayor de 10 años en un 66%. En el grupo dapagliflozina se evidenció a los 6 meses disminución significativa del peso, del índice de masa corporal (IMC), de la circunferencia abdominal (CA) (p<0,005) y de la UACR (p<0,05) en comparación con el grupo control. Además, hubo disminución de la glucosa basal, colesterol LDL (LDL-C) y aumento del hematocrito (p<0,05). En el grupo control se observó disminución de la creatinina y aumento en la TFG (p<0,05).

Conclusión: La dapagliflozina disminuye significativamente la UACR, la glucosa basal, el LDL-C, el peso, el IMC y la CA, mejorando el riesgo cardiovascular y la progresión de la enfermedad renal diabética.

Palabras claves: Dapagliflozina; diabetes mellitus tipo 2; UACR; enfermedad renal diabética.

EFFECTS OF DAPAGLIFLOZIN ON DIABETIC KIDNEY DISEASE BEYOND GLYCEMIC CONTROL.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the impact of dapagliflozin on glomerular filtration rate (GFR) and albuminuria-to-creatinuria ratio (UACR) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) compared with standard treatment.

Methods: Randomized clinical trial. Forty-seven patients with DM2, aged 25 to 85 years, with GFR ≥ 30 and ≤ 60 ml/min/1.73 m² were included. They were divided into two groups: dapagliflozin 10 mg group (n: 23) and control group (n: 24). A clinical and anthropometric assessment was performed, and samples were taken for complete blood count, basal glucose, glycated Hb, lipid profile, serum creatinine, UACR. GFR was calculated by CK-EPI and KDIGO staging. The evaluation was done at baseline, and at 3 and 6 months of follow-up.

Artículo recibido en: marzo 2025. Aceptado para publicación en: mayo 2025.

Dirigir correspondencia a: Maryury Vinces. Email: maryurymajojo@gmail.com

Results: Females accounted for 66%, mean age was 68.27±8.05 years, the duration of T2DM was >10 years in 66%. In the dapagliflozin group, a significant decrease in weight, body mass index (BMI), abdominal circumference (AC) ($p<0.005$), and UACR ($p<0.05$) was seen after 6 months compared to the control group. In addition, there was a decrease in basal glucose, LDL cholesterol (LDL-C), and an increase in hematocrit ($p<0.05$). In the control group, a decrease in creatinine and an increase in GFR ($p<0.05$) was observed.

Conclusion: Dapagliflozin significantly decreases UACR, basal glucose, LDL-C, weight, BMI and AC, improving cardiovascular risk and progression of diabetic kidney disease.

Keywords: Dapagliflozin; diabetes mellitus type 2; UACR; diabetic kidney disease.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Renal Diabética (ERD) es una de las complicaciones microangiopáticas más severas de la DM2¹⁻³ y es la primera causa de insuficiencia renal crónica terminal con requerimiento de tratamiento sustitutivo renal⁴⁻⁷. Se manifiesta habitualmente por disminución progresiva de la función renal, acompañada o no de proteinuria e hipertensión arterial (HTA), es una enfermedad compleja y heterogénea con numerosas vías etiológicas superpuestas, que activan la señalización intracelular para la expresión génica proinflamatoria y profibrótica con la producción de una serie de mediadores para la lesión celular⁸⁻¹⁰.

La ERD suele ser un diagnóstico basado en la presencia de albuminuria y/o tasa de filtración glomerular (TFG) reducida, en ausencia de signos o síntomas de otras causas primarias de daño renal^{9,11,12}. Se considera que la presentación típica de la ERD incluye una diabetes de larga duración, retinopatía, albuminuria sin hematuria macroscópica y pérdida gradualmente progresiva de la TFG^{8,13,14}.

Debido a la alta incidencia de morbilidad y mortalidad asociada con la ERD, existe un gran interés en reducir el desarrollo de la enfermedad y disminuir el riesgo elevado de complicaciones cardiovasculares¹⁵⁻¹⁸. La estadificación de la enfermedad renal, como factor de riesgo cardiovascular, realizada por la organización Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) consiste en la estimación de la función renal mediante la ecuación de CKD-EPI para el cálculo de la TFG basadas en la determinación de

la creatinina sérica y edad, y la evaluación de la albuminuria mediante la determinación del cociente albúmina/creatinina en una muestra aislada de orina, determinando así el riesgo cardiovascular y de progresión de enfermedad renal crónica (ERC) por KDIGO. El riesgo de sufrir una complicación cardiovascular mayor aumenta desde un 43% en la ERC grado 3a por KDIGO hasta >300% en grados 4-5 con respecto a individuos sin ERC¹⁹⁻²². Es importante resaltar que el estadio temprano de la ERC no se identifica como resultado de los síntomas, se diagnóstica a través de exámenes de rutina. Tanto la Asociación Americana De Diabetes (ADA)^{8,23,24} como la KDIGO recomiendan la detección anual de ERC en pacientes con DM2^{15,25}.

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), también llamados gliflozinas, son una nueva clase de fármacos anti-diabéticos que actúan en estos cotransportadores que se expresan en el túbulo proximal y median la reabsorción de aproximadamente el 90% de la carga de glucosa filtrada²⁶⁻²⁹. Actualmente existen cuatro iSGLT2 comercializados, con diferentes dosis: dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina, y ertugliflozina. Estos agentes tienen efectos beneficiosos que se extienden más allá del control glucémico e incluyen pérdida de peso, protección contra los principales eventos cardiovasculares, reducción de la presión arterial y retraso de la progresión de la ERC, por lo que, se recomiendan para las personas con ERC con o sin diabetes tipo 2^{14,30-32}.

Estas recomendaciones se basan en estudios científicos como el CREDENCE en el que encontraron que la canagliflozina se asoció con una

reducción del 34% en el riesgo de enfermedad renal terminal¹⁶. Asimismo, el estudio DAPA-CKD que incluyeron pacientes con o sin DM2 y TFG de 25 a <75 ml/min/1,73m² con albuminuria, concluyeron que la dapagliflozina se asoció a reducción del 17% de eventos cardiovasculares y del 32% en el riesgo de mortalidad, independientemente de la presencia o ausencia de DM2. Un subanálisis en 293 sujetos con ERC en estadio 4 y albuminuria, demostró la seguridad y eficacia de la dapagliflozina en TFG bajas. Aunque la experiencia sobre el beneficio renal sigue siendo limitada para pacientes con TFG <20 ml/min por 1,73 m², se debe tener en cuenta que los iSGLT2 se pueden continuar incluso si los pacientes están en diálisis¹⁷. En el estudio EMPA-KIDNEY, estudio aleatorizado que incluyó a 6609 pacientes con o sin DM2, con TFG de 20 a 90 ml/min/1,73 m² y relación albuminuria/creatininuria (UACR) \geq 200 mg/g, encontraron que la empagliflozina reduce el riesgo de progresión de la enfermedad renal o muerte por causas cardiovasculares en un 28% en comparación con el placebo¹⁸. Los tres estudios fueron interrumpidos por alcanzar los resultados primarios o por motivos de eficacia comprobada.

Estos beneficios renales ocurren porque afectan la vía del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA); al disminuir la renina a través de la reducción de la reabsorción de sodio y la regulación negativa de esta vía, se obtiene la renoprotección. Al modular la hemodinámica renal, pueden reducir la hipertensión glomerular, la hiperfiltración, el barotrauma y la albuminuria, esta última mejora también por el aumento de la sensibilidad a la insulina en los podocitos que previene la lesión de los mismos^{20,33,34}. Se ha demostrado también que provocan un cambio en la utilización del sustrato, de la glucosa a los ácidos grasos libres^{19,35}. Este cambio en los podocitos, en las células mesangiales y las células tubulares proximales induce una reducción de los niveles intracelulares de metabolitos lipídicos tóxicos, como los acil CoA grasos, el diacilglicerol y las ceramidas, reduciendo de esta manera el estrés oxidativo, el estrés del retículo endoplasmático y los procesos proinflamatorios y fibróticos^{20,36,37}.

Aunque los órganos diana afectados en la diabetes son muchos, las complicaciones cardiorrenales tienen el mayor impacto en términos de morbilidad, mortalidad y carga del sistema nacional de salud, por eso la importancia de su prevención. Por todo lo antes expuesto se plantea que los iSGLT2 no solo mejoran el control glucémico, sino que pueden retrasar la progresión del daño renal en los pacientes con DM2, por lo que se planteó como objetivo en el presente trabajo evaluar el impacto de la dapagliflozina en la TFG y la UACR en comparación con el tratamiento estándar en los pacientes con DM2.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos: Se realizó un estudio longitudinal, ensayo clínico aleatorizado. Se realizaron pruebas confirmatorias de ERC (TFG \geq 30 y \leq 60 ml/min/1,73m² y UACR >30 mg/g) en 185 pacientes voluntarios con diagnóstico de >3 años de DM2, con edades comprendidas entre 25 y 85 años, de ambos sexos, desde noviembre del 2023 hasta julio del 2024; de ellos, 47 pacientes cumplieron con estos criterios de inclusión. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en dos grupos: grupo de intervención de 23 pacientes, a quienes se les añadió dapagliflozina 10 mg/día al tratamiento estándar que recibían, el cual consistía en: 43% insulina de acción intermedia y prolongada, 22% metformina, 22% otros hipoglucemiantes, 13% insulina + hipoglucemiantes orales, así como tratamiento antihipertensivo y/o de protección renal, 70% ARA II, 13% IECA y 17% ningún tratamiento. El grupo control de 24 pacientes sin dapagliflozina, recibían el tratamiento usual: 46% metformina, 21% insulina de acción intermedia y prolongada, 17% otros hipoglucemiantes, 12% insulina + hipoglucemiantes orales, 4% dietoterapia, así como tratamiento antihipertensivo y/o de protección renal 75% ARA II, 12% IECA y 13 ningún tratamiento.

Se consideraron criterios de exclusión: pacientes con hiperplasia prostática grado IV, prolapso vaginal grado III, insuficiencia renal aguda, infección de vías urinarias a repetición, y recibir

8 semanas previas algún iSGLT2. Se realizaron ajustes de tratamiento metabólico de acuerdo al control. La división en grupos fue realizada de forma aleatorizada con el mismo número de oportunidades para cada grupo, por sorteo. El protocolo de estudio fue evaluado por el Comité de Ética del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (Mérida, Venezuela); una vez aprobado, los participantes del estudio fueron informados de las características del mismo y se obtuvo por escrito su consentimiento de acuerdo a las normas internacionales establecidas en la declaración de Helsinki.

Diseño experimental: A todos los participantes se les realizó evaluación clínica y se completó el formato de datos. Se registraron los parámetros de peso, talla, circunferencia abdominal (CA), frecuencia cardíaca y se calculó el IMC por Fórmula de Quetelec ($\text{IMC} = \text{Peso} / \text{Talla en m}^2$). La presión arterial se registró por método auscultatorio. Se tomó por venopunción muestra de sangre de 6 ml y en el plasma fresco se cuantificó la concentración de glucosa en ayunas, hemoglobina glicada (A1C), colesterol total (CT), triglicéridos (TG), colesterol de la lipoproteína de alta densidad (HDL-C), hematología y creatinina. En orina parcial se realizó UACR. Con el resultado de creatinina se calculó la TFG por CKD-EPI¹². Posteriormente, se calculó el riesgo de KDIGO, (organización Kidney Disease Improving Global Outcomes), que clasifica el riesgo cardiovascular y de progresión de ERC en riesgo bajo, moderado, alto y muy alto, según la combinación de resultados de la TFG y la UACR. Estos procedimientos se realizaron a los 0, 3 y 6 meses de seguimiento en el grupo de tratamiento con dapagliflozina y en el grupo control. Además, se realizó comparación del resultado basal de la UACR con el resultado a los 3 y 6 meses, clasificando a los pacientes en cada grupo en mejoró y no mejoró la UACR. Las concentraciones plasmáticas de glucosa, TG, CT, HDL-C se cuantificaron por método enzimático. El LDL-C se calculó mediante la fórmula de Friedwald: $\text{LDL-C} = \text{CT} - (\text{TG}/5 + \text{HDL-C})$. La albuminuria en orina parcial se cuantificó por método de turbidimetría, la creatinina sérica

y creatinuria por método jaffé. La A1C por Nycocard.

Análisis estadístico: Los resultados se presentan en tablas y gráficos. Las variables continuas se muestran en promedio y desviación estándar ($X \pm DE$) y las variables categóricas en número absoluto y porcentaje. Para establecer las diferencias entre las medias de las variables continuas se aplicó la prueba t de Student pareada y no pareada. Las variables categóricas se analizaron con la prueba chi cuadrado y McNemar. Se estableció un valor $p < 0,05$ como significativo. Los datos se procesaron con el programa Statistical Package for The Social Sciences, Versión 22.0 (S.P.S.S.).

RESULTADOS

De los 47 pacientes en estudio, se presentó con mayor porcentaje el sexo femenino con un 66%, la edad promedio fue de $68,27 \pm 8,05$, el tiempo de diagnóstico de DM2 predominó >10 años en un 66% y la HTA fue mayor en los pacientes con dapagliflozina con un 73,9% sin presentar diferencia entre ambos grupos. En el estado nutricional en ambos grupos predominó el normopeso en 46,8%, seguido de obesidad y sobrepeso 27,6% y 25,5%, respectivamente (Tabla I).

En la tabla II se muestran los datos clínicos y antropométricos basales en los grupos de estudio, evidenciándose que el peso, el IMC, la CA, la tensión arterial sistólica, la tensión arterial diastólica y la frecuencia cardíaca eran similares entre los grupos. Los datos bioquímicos basales de los grupos en estudio se observan en la tabla III. Las variables Hb, Hct, glucosa, creatinina sérica, UACR y el perfil lipídico eran similares en ambos grupos, a diferencia de la A1C que presentó valores significativamente más elevados en el grupo de dapagliflozina con respecto al grupo control ($p < 0,05$). A pesar de que el grupo de dapagliflozina tenía una TFG menor ($47,99 \pm 7,38$) y el grupo control una UACR mayor ($221,73 \pm 409,12$), esta diferencia no presentó significancia estadística.

Tabla I. Características demográficas y clínicas de la población en estudio.

Variables	Grupo Control n=24	Grupo Dapagliflozina n=23	Total n=47
Sexo			
Masculino	09 (37,50)	07 (30,40)	16 (34,00)
Femenino	15 (62,50)	16 (69,60)	31 (66,00)
Edad (años)	68,29 ± 7,89	68,26 ± 8,38	68,27 ± 8,05
Tiempo de DM2			
≤ de 10 años	10 (41,60)	06 (26,10)	16 (34,00)
> de 10 años	14 (58,30)	17 (73,90)	31 (66,00)
HTA	16 (66,70)	17 (73,90)	33 (70,20)
Actividad Física	14 (58,30)	12 (52,20)	26 (55,30)
Antecedentes familiares de DM2	21 (87,50)	15 (65,20)	36 (76,60)
Estado nutricional			
Normo peso	11 (45,80)	11 (47,80)	22 (46,80)
Sobrepeso	07 (29,20)	05 (21,70)	12 (25,50)
Obesidad	06 (25,00)	07 (39,40)	13 (27,60)

Datos de variables categóricas en n (%) y variables continuas en X±DE. DM2: Diabetes Mellitus Tipo 2; HTA: Hipertensión arterial.

Tabla II. Datos clínicos y antropométricos basales en los grupos de estudio.

Variables	Grupo Control n=24	Grupo Dapagliflozina n=23	Total n=47
Peso (kg)	63,81 ± 14,87	67,06 ± 16,17	65,40 ± 15,44
Talla (cm)	156,16 ± 9,72	157,72 ± 12,92	156,92 ± 11,30
IMC (kg/m²)	26,00 ± 4,62	26,85 ± 4,94	26,42 ± 4,75
CA (cm)	92,72 ± 11,87	94,10 ± 12,44	93,40 ± 12,04
TAS (mm/Hg)	131,04 ± 21,60	132,91 ± 22,68	131,96 ± 21,91
TAD (mm/Hg)	73,88 ± 11,34	74,61 ± 11,22	74,23 ± 11,16
FC (lpm)	79,42 ± 14,68	76,35 ± 12,44	77,91 ± 13,57

Datos en X±DE. IMC: Índice de masa corporal, CA: circunferencia abdominal, TAS: tensión arterial sistólica, TAD: tensión arterial diastólica, FC: frecuencia cardíaca, lpm: latidos por minuto.

Tabla III. Datos bioquímicos basales en los grupos de estudio.

Variables	Grupo Control n=24	Grupo Dapagliflozina n=23	Total n=47
Hb (g/dl)	13,90 ± 2,15	14,70 ± 1,14	14,29 ± 1,76
Hct (%)	41,87 ± 6,01	43,33 ± 3,09	42,58 ± 4,81
Glucosa (mg/dl)	116,16 ± 43,65	128,39 ± 28,82	122,14 ± 37,25
Creatinina (mg/dl)	1,23 ± 0,20	1,26 ± 0,17	1,24 ± 0,18
TFG (ml/min/1.73m²)	51,10 ± 5,47	47,99 ± 7,38	49,58 ± 6,59
UACR (mg/g)	221,73 ± 409,12	213,14 ± 305,33	217,53 ± 358,18
A1C (%)	7,30 ± 1,43	8,63 ± 2,24*	7,95 ± 1,97
CT (mg/dl)	188,31 ± 49,99	183,82 ± 36,09	186,11 ± 43,33
HDL-C (mg/dl)	41,36 ± 5,54	42,08 ± 4,33	41,71 ± 4,95
LDL-C (mg/dl)	102,59 ± 42,63	109,84 ± 37,90	106,13 ± 40,12
TG (mg/dl)	176,59 ± 49,97	159,52 ± 46,85	168,28 ± 48,71

Datos en X±DE, y n (%). Hb: hemoglobina, Hct: hematocrito, TFG: tasa de filtración glomerular, UACR: relación albuminuria/creatininuria, A1C: hemoglobina glicosilada, HDL-C: colesterol de alta densidad, LDL-C: colesterol de baja densidad, TG: Triglicéridos. * p<0,05 vs grupo control.

Con respecto a las variables antropométricas y clínicas basales, a los tres y seis meses, se observa que en el grupo de dapagliflozina hubo disminución significativa del peso, IMC y CA con una $p < 0,05$. La tensión arterial sistólica mostró disminución significativa solo entre los tres y seis meses en este grupo, mientras que el grupo control presentó aumento significativo de la misma ($p < 0,05$). No se observó diferencia

significativa en las tensiones arteriales diastólicas en los grupos, a pesar de que en el grupo de dapagliflozina hubo una disminución de 5,04 mmHg a los seis meses (Tabla IV). Al comparar las variables entre el grupo control y dapagliflozina solo se observó un valor significativamente más bajo en la tensión arterial sistólica a los seis meses en el grupo dapagliflozina ($p < 0,05$).

Tabla IV. Variables antropométricas y clínicas basales, a los tres y 6 meses en los grupos de estudio.

Variables	Grupo Control n=24			Grupo Dapagliflozina n= 23		
	Basal	3 meses	6 meses	Basal	3 meses	6 meses
Peso (kg)	63,81 ± 14,87	63,84 ± 15,05	64,10 ± 15,15	67,06 ± 16,17	65,63 ± 15,59*	65,08 ± 15,97*
IMC (kg/m²)	26,00 ± 4,62	26,10 ± 4,59	26,13 ± 4,62	26,85 ± 4,94	26,29 ± 4,47*	26,18 ± 4,35*
CA (cm)	92,72 ± 11,87	93,08 ± 12,92	93,87 ± 12,43	94,10 ± 12,44	92,45 ± 11,88*	91,17 ± 11,68*↓
TAS (mm/Hg)	131,04 ± 21,60	130,30 ± 15,75	139,38 ± 22,96↓	132,91 ± 22,68	128,65 ± 20,43	125,04 ± 13,65*↓
TAD (mm/Hg)	73,88 ± 11,34	72,29 ± 12,88	72,00 ± 12,80	74,61 ± 11,22	70,57 ± 09,83	69,57 ± 7,73

IMC: índice de masa corporal, CA: circunferencia abdominal, TAS: tensión arterial sistólica, TAD: tensión arterial diastólica, Datos en X±DE, * $p < 0,009$ basal vs 3 y 6 meses; ↓ $p < 0,05$ 3 meses vs 6 meses; ↓ $p < 0,05$ dapagliflozina vs control a los 6 meses.

En la tabla V se muestran los parámetros metabólicos basales, a los tres y seis meses en los grupos de estudio. Se evidencia que la Hb y el Hcto aumentaron significativamente a los 3 meses con respecto al valor basal en el grupo con dapagliflozina ($p < 0,05$), significancia no observada a los seis meses, pero al comparar estas variables con el grupo control presentó valores significativamente más altos a los 3 y 6 meses. En el grupo de dapagliflozina disminuyó significativamente el CT, el HDL-C y la glucosa a los 3 meses, y a los 6 meses, disminuyeron la glucosa, la A1c y el LDL-C ($p < 0,05$); al comparar las variables de este grupo entre los 3 y 6 meses, hubo disminución significativa de los TG con una $p < 0,05$. Se observaron resultados diferentes en el grupo control donde se observó un aumento de la A1C a los 3 meses, pero un descenso de la glucosa y los TG a los 6 meses ($p < 0,05$). En el grupo dapagliflozina 2 pacientes disminuyeron los requerimientos de insulina hasta lograr su control metabólico con hipoglucemiantes orales. La única complicación documentada fue infección de las vías urinarias

en una paciente en cada grupo. El porcentaje de pacientes con mejoría de la A1C fue del 56,5% en el grupo dapagliflozina y del 41,6% en el grupo control sin presentar significancia estadística.

Los parámetros renales basales, a los 3 y 6 meses en ambos grupos se pueden observar en la tabla VI. En el grupo control se evidencia una disminución significativa de la creatinina ($p < 0,05$) y por consiguiente un aumento significativo de la TFG a los 3 y 6 meses ($p < 0,05$). En el grupo de dapagliflozina se evidencia a los 3 y 6 meses disminución significativa de la UACR con una $p < 0,05$ y aumento significativo de la TFG a los 6 meses. El porcentaje de descenso del valor de la UACR se observó en el grupo dapagliflozina en un 59,17%, descenso no observado en el grupo control.

En la Figura 1 se puede evidenciar que en ambos grupos un porcentaje importante de pacientes mostraron mejoría de la UACR, observándose que el mayor porcentaje lo presentó el grupo

dapagliflozina con un 81,8% (n=18) a los 6 meses vs un 58,3% (n=14) del grupo control, aunque no hubo diferencia significativa entre ambos grupos.

En la tabla VII, se evidencia que al inicio del estudio el riesgo KDIGO en ambos grupos se distribuyó en el riesgo alto y muy alto, se observa que durante los 3 y 6 meses en ambos grupos existió redistribución sin significancia estadística, donde al final del estudio en el grupo control

se observó que el riesgo muy alto disminuyó solo 1 paciente y el alto en 11 pacientes que se redistribuyeron en riesgo moderado y bajo riesgo, 7 y 4 respectivamente, a diferencia del grupo dapagliflozina donde se evidencia reestabilización importante en el grupo muy alto con disminución de 5 pacientes y en el grupo alto con 6 pacientes, estos 11 pacientes pasaron a riesgo moderado.

Tabla V. Variables metabólicas basales, a los tres y 6 meses en los grupos de estudio.

Variables	Grupo Control n=24			Grupo Dapagliflozina n= 23		
	Basal	3 meses	6 meses	Basal	3 meses	6 meses
Hb (g/dl)	13,90 ± 2,15	13,83 ± 1,73	13,69 ± 1,97	14,70 ± 1,14	15,40 ± 1,67*↓	15,04 ± 1,53↓
Hct (%)	41,87 ± 6,01	41,08 ± 5,22	41,50 ± 5,77	43,33 ± 3,09	45,82 ± 5,00*↓	45,36 ± 4,80↓
Glucosa (mg/dl)	116,16 ± 43,65	113,66 ± 30,88	95,58 ± 22,19*↓↓	128,39 ± 28,82	110,21 ± 32,24*	111,45 ± 28,75*
A1C (%)	7,30 ± 1,43	8,25 ± 2,39*	7,53 ± 1,70	8,63 ± 2,24	8,46 ± 1,61	8,44 ± 1,83*
CT (mg/dl)	188,31 ± 49,99	164,16 ± 44,98	177,16 ± 42,86	183,82 ± 36,09	163,52 ± 28,17*	162,44 ± 31,21
HDL-C (mg/dl)	41,36 ± 5,54	40,54 ± 3,95	41,54 ± 3,53	42,08 ± 4,33	40,86 ± 4,75*	41,21 ± 3,61
LDL-C (mg/dl)	102,59 ± 42,63	91,20 ± 43,84	103,74 ± 43,71	109,84 ± 37,90	88,95 ± 30,71	88,42 ± 34,28*
TG (mg/dl)	176,59 ± 49,97	168,04 ± 35,45	159,75 ± 38,11*	159,52 ± 46,85	179,65 ± 45,54	152,64 ± 28,29↓

Datos en X±DE. Hb: hemoglobina, Hct: hematocrito, A1C: hemoglobina glicosilada, HDL-C: colesterol de alta densidad, LDL-C: colesterol de baja densidad, TG: triglicéridos. * p<0,05 basal vs 3 y 6 meses, ↓p<0,05 dapagliflozina vs control a los 3 y 6 meses; ↓↓p< 0,05 3 meses vs 6 meses.

Tabla VI. Variables renales basales, a los tres y 6 meses en los grupos de estudio.

Variables	Grupo Control n=24			Grupo Dapagliflozina n= 23		
	Basal	3 meses	6 meses	Basal	3 meses	6 meses
Creatinina (mg/dl)	1,23 ± 0,20	1,13 ± 0,21*	1,06 ± 0,28*	1,26 ± 0,17	1,22 ± 0,25	1,14 ± 0,23*
TFG (ml/min/1.73m ²)	51,10 ± 5,47	57,54 ± 11,34*	63,21 ± 18,37*	47,99 ± 7,38	51,24 ± 12,75	56,42 ± 14,12*
UACR (mg/g)	221,73 ± 409,12	215,58 ± 409,29	235,39 ± 527,45	213,14 ± 305,33	137,73 ± 193,80*	126,13 ± 207,56*

Datos en X±DE. TFG: tasa de filtración glomerular, UACR: relación albuminuria/creatininuria. * p<0,05 basal vs 3 y 6 meses; ↓p< 0,05 3 meses vs 6 meses.

Tabla VII. Riesgo KDIGO basal, a los tres y a los 6 meses en los grupos de estudio.

Variables	Grupo Control n=24			Grupo Dapagliflozina n= 23		
	Basal	3 meses	6 meses	Basal	3 meses	6 meses
Riesgo bajo	0 (0,0)	1 (4,1)	4 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Riesgo moderado	0 (0,0)	3 (12,5)	7 (29,2)	0 (0,0)	5 (21,7)	11 (47,8)
Riesgo alto	18 (75,0)	13 (54,1)	7 (29,2)	11 (47,8)	7 (30,4)	5 (21,7)
Riesgo muy alto	6 (25,0)	7 (29,2)	6 (25,0)	12 (52,2)	11 (47,4)	7 (30,4)

Datos en n (%).

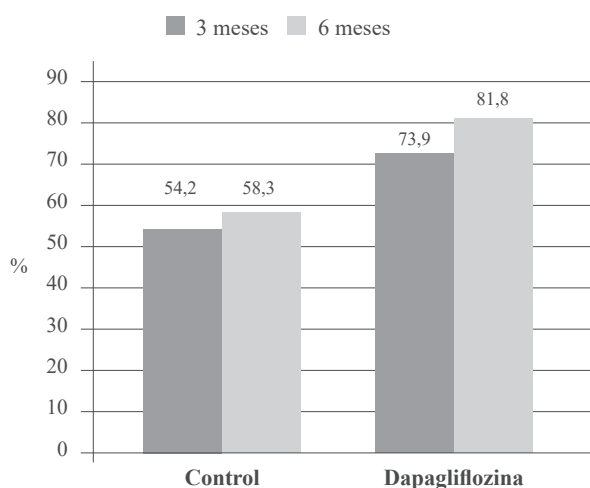


Fig. 1. Porcentaje de pacientes con mejoría de la UACR a los 3 y 6 meses en el grupo control y dapagliflozina.

DISCUSIÓN

La ERC ocurre en el 20-40% de las personas con DM2, se diagnostica con una TFG baja persistente $<60\text{ml/min/1.73/m}^2$ y por la elevación de la UACR $\geq 30\text{ mg/g}^8$. El presente trabajo de investigación incluyó pacientes diabéticos con ERD con una TFG promedio de $49,58 \pm 6,59\text{ ml/min/1.73/m}^2$ y un promedio de UACR de $217,53 \pm 358,18\text{ mg/g}$, cumpliendo los criterios de inclusión.

Predominó el sexo femenino en un 66%, aunque la prevalencia global de la DM1 y DM2 es similar en hombres y mujeres; las consecuencias de la diabetes sobre las complicaciones asociadas en los órganos terminales, incluida la ERD, parecen ser más específicas según el sexo, las mujeres

con diabetes tienen tasas de mortalidad más altas y una mayor prevalencia de factores de riesgo de ERD, sin embargo, la evidencia del impacto del sexo en la prevalencia de la ERD y la progresión de la enfermedad es limitada e inconsistente. Cada vez se reconoce más la importancia de las hormonas sexuales en la regulación de la función renal, y se considera que los estrógenos tienen un efecto renoprotector³⁸⁻⁴⁰. Aunque se han logrado algunos avances en la comprensión de los mecanismos de las hormonas sexuales en la fisiopatología de la nefropatía diabética, todavía no se aprecia el suficiente potencial en la aplicación de este conocimiento; este efecto protector disminuye en las mujeres posmenopáusicas por lo cual presentan una tasa de progresión de la ERC alta, incluso más alta, que los hombres³⁹, relacionándose con este estudio donde predominaron las mujeres postmenopáusicas. De la población en estudio, el 66% tenía más de 10 años de diagnóstico de DM2, asociándose con las estadísticas mundiales donde describen que $> 40\%$ presentan ERD en el transcurso de la enfermedad, sobre todo entre los 5 y 10 años siguientes al diagnóstico^{1,41}.

La prevalencia de HTA en los pacientes con DM2 es de 1,5-2 veces mayor que en pacientes no diabéticos, y entre el 50 y 60% de los diabéticos son hipertensos, similar al presente estudio con un porcentaje del 70,2% de hipertensos. La HTA asociada a la DM2 es un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares, porcentaje que aumenta con la edad y con la presencia de ERD⁴². En los pacientes con DM2 y aumento de la UACR, la prevalencia de HTA va desde el 90% en la estadificación de

KDIGO en el grado A2 (albuminuria de 30-300 mg/g) hasta el 93% en el grado A3 (albuminuria >300 mg/g)⁴², a diferencia del presente estudio donde el porcentaje de HTA en el grado A2 fue de 59,6% y en el grado A3 de 10,6%.

En la práctica clínica la UACR es un biomarcador que establece la progresión de la ERC y el riesgo de enfermedad cardiovascular, incluyendo enfermedad capilar miocárdica y rigidez arterial, que se asocian con un mayor riesgo de enfermedad de la arteria coronaria, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, arritmias y enfermedad microvascular^{43,44}, así como un riesgo significativamente mayor de mortalidad por todas las causas en comparación con aquellos que tienen una UACR más bajo, incluso aun cuando la TFG es normal⁴³. En particular, la disfunción endotelial generalizada causada por la albuminuria se puede observar también en la hipertensión, la diabetes, la hipercolesterolemia, el tabaquismo, la obesidad y otros trastornos⁴³. KDIGO recomienda una estadiificación de la ERC más integral que incorpora la albuminuria; este sistema está más estrechamente asociado con el riesgo cardiovascular, por lo tanto, la TFG, así como la albuminuria deben cuantificarse para guiar las decisiones de tratamiento y evitar estas consecuencias^{8,44}. Se han ampliado los estudios sobre prevención de la ERD con agentes terapéuticos que reducen la albuminuria y pueden reducir el riesgo de ECV, como los inhibidores de SRAA, iSGLT2 y los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides esteroideos y no esteroideos (ARM)⁴⁵.

La disminución de la albuminuria se asocia con la disminución de la progresión de la ERD y del riesgo cardiovascular⁴⁵. En el presente estudio el grupo de dapagliflozina presentó una disminución significativa de la UACR a los 6 meses, donde el valor basal promedio, $213,14 \pm 305,33$, disminuyó a $126,13 \pm 207,56$, lo que corresponde a un descenso del 59,17%; además, se pudo evidenciar que la mejoría de la UACR se observó en el 81,8% de los pacientes en este grupo (19 pacientes de 23) comparado con el grupo

control que solo mejoró en el 58,3% (13 de 24 pacientes); son resultados similares a los que se han reportado en otros estudios con iSGLT2 como el CREDENCE¹⁶, DAPA-CKD¹⁷ y EMPA-KIDNEY¹⁸, donde estos fármacos contribuyen a la disminución del riesgo de progresión de la ERD, progresión de la albuminuria y del riesgo cardiovascular. Salvatore y colaboradores mencionan que los iSGLT2 disminuyen la albuminuria en un 30 a 50% en pacientes con DM2²⁶, porcentaje que se relaciona con el presente estudio (59,17%); se describe que estos fármacos al modular la hemodinámica renal, pueden reducir la hipertensión glomerular, la hiperfiltración, el barotrauma y la albuminuria¹⁹. Contrario a lo observado en el grupo control, donde en los 11 pacientes que no presentaron mejoría, la albuminuria aumentó a los seis meses.

Este aumento de UACR del grupo control no fue significativo, presentó significancia en el descenso de la creatinina sérica y aumento de la TFG. Los inhibidores del SRAA también producen efectos protectores renales, motivo por el cual la ADA y KDIGO los recomiendan para pacientes con DM1 y DM2 que tienen ERD, HTA y aumento de UACR, ajustada a la dosis máxima antihipertensiva o más alta tolerada³³; no se han descrito efectos metabólicos indirectos de estos fármacos, a diferencia de los iSGLT2 que reducen el peso corporal al promover la excreción de glucosa en orina de alrededor de 60 a 80 gr por día (240 a 320 calorías); inicialmente, la pérdida de peso se debe principalmente al agotamiento de líquidos, pero posteriormente se pierde tejido graso, incluido el de los depósitos viscerales. El efecto hipouricemiante por la uricosuria y la utilización preferente de las grasas en lugar de los hidratos de carbono, inducen una pérdida de peso promedio de 2 a 4 kg^{33,41,46}, resultado obtenido a los 6 meses en el grupo de dapagliflozina, donde se logró la disminución significativa del peso, IMC, CA y LDL-c con respecto al valor basal. Se conoce que el tejido adiposo es un agente pro inflamatorio que favorece la progresión de la ERC; estos fármacos al favorecer la pérdida de peso logran efectos indirectos disminuyendo el estrés oxidativo y la inflamación, lo que conduce

a una disminución de la UACR, del daño renal y de la fibrosis³³.

El mecanismo de acción de los iSGLT2 es reducir el umbral renal de reabsorción de la glucosa de aproximadamente 10 mmol/L (180 mg/dL) a 2,2 mmol/L (40 mg/dL), por consiguiente, aumenta la eliminación urinaria de glucosa y reduce los niveles de glucosa basales y postprandiales en sangre, mejorando el control metabólico. En el presente estudio se observó la disminución significativa de la glucosa basal en el grupo de dapagliflozina, con porcentaje de paciente con mejoría del control metabólico en un 56,5%, mejor resultado que el observado en el grupo control que fue de un 41,6%; este último grupo presentó un aumento significativo de la A1C. Los iSGLT2 reducen la glucotoxicidad, mejoran la función de las células β y la sensibilidad a la insulina, disminuyendo los requerimientos de la misma^{47,26}; en el presente estudio 2 pacientes del grupo de dapagliflozina pasaron de tratamiento con insulina a hipoglucemiantes orales.

Los iSGLT2 inducen un balance negativo de sodio y agua (diuresis osmótica y natriuresis), y esta disminución del volumen intravascular se asocia con una disminución de la TAS cuantificada de -3,62 mmHg y para la TAD de -1,70 mmHg, independientemente de la dosis²⁶; similar a estos resultados, en el grupo dapagliflozina descendieron la TAS y TAD en -7,87 y -5,04 mmHg respectivamente, a diferencia del grupo control que presentó aumento de la TAD y disminución de la TAS -1,88 mmHg respectivamente. Aunque la caída de la presión arterial con los iSGLT2 podría contribuir a su efecto renoprotector, la disminución es modesta y es probable que predominen otros factores^{19,20}, como la inhibición de la actividad del sistema nervioso simpático, el descenso del peso, mejor control metabólico y disminución de la UACR²⁰.

Además de los beneficios antes descritos, estos fármacos han demostrado un aumento modesto, de 2 a 4%, del hematocrito, consecuencia de la hemoconcentración causada por el aumento de la

diuresis, así como por la estimulación de la eritropoyesis secundaria al aumento de los niveles de eritropoyetina y el recuento de reticulocitos durante el tratamiento, resultados confirmados en estudios controlados aleatorizados donde aumentó la concentración de hemoglobina y el hematocrito después de 3 meses de tratamiento, atribuible a un aumento de la eritropoyesis más que a la hemoconcentración^{20,26,46}; en el presente estudio a los 6 meses se evidenció aumento de hemoglobina y hematocrito.

Cada vez hay más pruebas que demuestran que los iSGLT2 son igual o más eficaces que los inhibidores de SRAA para prevenir la progresión de la ERC y que su efecto es aditivo a sus acciones complementarias como se ha descrito^{26,46-48}. En el presente estudio la estadificación de los participantes según KDIGO se distribuyó en riesgo alto y muy alto al inicio del estudio, en el seguimiento a los 6 meses, con la mejoría de la albuminuria y la TFG se redistribuyeron en los diferentes estadios incluyendo el riesgo bajo y moderado, de esta manera disminuyó el riesgo cardiovascular de los participantes.

En base a los resultados obtenidos se concluye que la dapagliflozina disminuye significativamente la UACR, la glucosa basal, el LDL-c, el peso, el IMC y la CA, mejorando el riesgo cardiovascular y la progresión de la ERD, por lo que se recomienda su uso en los pacientes con DM2 y ERD con TFG $>20\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ independientemente de la A1C o la glucemia, para la reducción de la progresión de la ERC, progresión de albuminuria y su protección cardiorrenal.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de interés en esta investigación.

AGRADECIMIENTO

Se agradece a Laboratorio Genpharma y Drovenplus Táchira por donar el medicamento Dapagliflozina, garantizando el cumplimiento del mismo por los pacientes, así como su apoyo con

los gastos para la realización de los exámenes de laboratorio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Lernmark A, Metzger BE, Nathan DM, Kirkman MS. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2023;46:e151-e199. DOI: 10.2337/dci23-0036.
- Stumvoll M, Goldstein BJ, Van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005;365:1333-1346. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)61032-X. PMID: 15823385.
- Boulton A, Magliano D, Boyko E. Federación Internacional de Diabetes Atlas. IDF Diabetes Atlas 2021;10:9-20. Accesado en enero 2025. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>.
- Martinez Castela A, Gorriz Teruel JL, Navarro Gonzalez J, Soler Romeo MJ, Alvaro Moreno F. Datos epidemiológicos, historia natural y aspectos clínicos. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día*; ISSN:2659-2606. DOI: nefrologiaaldia.org/246.
- Vallon V, Komers R. Pathophysiology of the diabetic kidney. *Compr Physiol* 2011;1:1175-1232. DOI: 10.1002/cphy.c100049.
- Sheetz MJ, King GL. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA* 2002;288:2579-2588. DOI: 10.1001/jama.288.20.2579.
- Pichler R, Afkarian M, Dieter BP, Tuttle KR. Immunity and inflammation in diabetic kidney disease: translating mechanisms to biomarkers and treatment targets. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017;312: F716-F731. DOI: 10.1152/ajprenal.00314.2016.
- Sayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Beverly EA, Bruemmer D, Collins BS, Darville A, Ekhlaspour L, Hassanein M, Hilliard ME. Chronic kidney disease and risk management: standards of care in diabetes. *Diabetes Care* 2024;47:S219-S230. DOI: 10.2337/dc24-S011.
- Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:2032-2045. DOI: 10.2215/CJN.11491116.
- Vallon V, Komers R. Pathophysiology of the diabetic kidney. *Compr Physiol* 2011;1:1175-1232. DOI: 10.1002/cphy.c100049.
- Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, Rosas SE, Rossing P, Bakris G. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2022;102:974-989. DOI: 10.1016/j.kint.2022.08.012.
- Bhandari S, Mehta S, Khwaja A, Cleland JGF, Ives N, Brettell E, Chadburn M, Cockwell P. Renin-Angiotensin system inhibition in advanced chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2022;387:2021-2032. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2210639>.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OD, Woerle HJ, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
- Kalay Z, Sahin OE, Copur S, Danaci S, Ortiz A, Yau K, Cherney DZ, Kanbay M. SGLT-2 inhibitors in nephrotic-range proteinuria: emerging clinical evidence. *Clin Kidney J* 2022;16:52-60. DOI: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac189>.
- Di Costanzo A, Espósito G, Indolfi C, Spaccarotella CA. SGLT2 inhibitors: a new therapeutical strategy to improve clinical outcomes in patients with chronic kidney diseases. *Int J Mol Sci* 2023;24:8732. DOI: 10.3390/ijms24108732.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Hiddo JL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, et al (CREDENCE Study). Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Creene T, Fan-Fan H, Mann JF, McMurray JJ, Lindberg M, Rossing P, et al (DAPA-CKD Study). Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-1446. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816.
- Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, Preiss D, Judge P, Mayne KJ, Ng SYA, et al (EMPA-KIDNEY Study). Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023; 388(2):117-127. DOI: 10.1056/NEJMoa2204233.
- Blazek O, Bakris GL. Slowing the progression of diabetic kidney disease. *Cells* 2023; 12:1975. DOI: 10.3390/cells12151975.
- DeFronzo RA, Reeves WB, Awad AS. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol* 2021;17:319-334. DOI: 10.1038/s41581-021-00393-8.
- Xiaoju M, Jingru M, Leng T, Yuan Z, Hu T, Liu Q, Shen T. Advances in oxidative stress in pathogenesis of diabetic kidney disease and efficacy of TCM intervention. *Ren Fail* 2023;45:2146512. DOI: 10.1080/0886022X.2022.2146512.
- Gupta S, Dominguez M, Golestaneh L. Diabetic kidney disease: an update. *Med Clin North Am* 2023;107:689-705. DOI: 10.1016/j.mcna.2023.03.004.
- Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:2032-2045. DOI: 10.2215/CJN.11491116.
- Kumar U, Wettersten N, Garimella PS. Cardiorenal syndrome: pathophysiology. *Cardiol Clin* 2019;37:251-265. DOI: 10.1016/j.ccl.2019.04.001.
- Takiyama Y, Haneda M. Hypoxia in diabetic kidneys. *Biomed Res Int* 2014;837421. DOI: 10.1155/2014/837421.
- Salvatore T, Galiero R, Caturano A, Rinaldi L, Di Martino A, Albanese G, Di Salvo J, Epifani R, Marfella R, Docimo G, et al. An overview of the cardiorenal protective mechanisms of SGLT2 inhibitors. *Int. J Mol Sci* 2022;23:3651. DOI: 10.3390/ijms23073651.
- Shlipak MG, Tummalaipalli SL, Boulware LE, Grams ME, Hix J, Jha V, Kengne AP, Madero M, Mihaylova B, Tangri N, et al. The case for early identification and intervention of

- chronic kidney disease: conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2021;99:34-47.
28. Afsar B, Afsar RE. Sodium-glucose cotransporter inhibitors and kidney fibrosis: review of the current evidence and related mechanisms. *Pharmacol Rep* 2023;75:44-68. DOI: 10.1007/s43440-022-00442-4.
29. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open* 2012;2:001007. DOI:10.1136/bmjopen-2012-001007.
30. Marilly E, Cottin J, Cabrera N, Cornu C, Boussageon R, Moulin P, Lega JC, Gueyffier F, Cucherat M, Grenet G. SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials balancing their risks and benefits. *Diabetologia* 2022;65:2000-2010. DOI: 10.1007/s00125-022-05773-8.
31. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open* 2012;2:e001007. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001007.
32. Ferrannini G, Savarese G, Cosentino F. SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus. *Heart Fail Clin* 2022;18:551-559. DOI: 10.1016/j.hfc.2022.03.009.
33. Mark PB, Sarafidis P, Ekart R, Ferro CJ, Balafa O, Fernandez-Fernandez B, Herrington WG, Rossignol P, Del Vecchio L, Valdivielso JM, et al. SGLT2i for evidence-based cardiorenal protection in diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a comprehensive review by EURECA-m and ERBP working groups of ERA. *Nefrol Dial Transplant* 2023;38:2444-2455. DOI: 10.1093/ndt/gfad112.
34. Boer I, Khunti K, Sadusky T, Tuttle K, Neumiller JJ, Rhee CM, Rosas SE, Rossing P, Bakris G. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International* 2022;102:974-989. DOI: 10.1016/j.kint.2022.08.012.
35. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:457-466. DOI: 10.1111/dom.12244.
36. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care* 2015;38:1638-1642. DOI: 10.2337/dc15-1380.
37. Rizzo MR, Di Meo I, Polito R, Auriemma MC, Gambardella A, Mauro GD, Capuano A, Paolisso G. Cognitive impairment and type 2 diabetes mellitus: Focus of SGLT2 inhibitors treatment. *Pharmacol Res* 2022;176:106062. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106062.
38. Hollander P, Liu J, Hill J, Johnson J, Wei Jiang Z, Golm G, Huyck S, Terra SG, Mancuso JP, Engel SS, Luring B. Ertugliflozin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin: the VERTIS SU randomized study. *Diabetes Ther* 2018;9:193-207. DOI: 10.1007/s13300-017-0354-4.
39. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, Meininger G. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:157-166. DOI: 10.1210/jc.20153167.
40. Levin A, Tonelli M, Bonventre J, Coresh J, Donner JA, Bogo AB, Fox CS, Gansevoort RT, Heerspink HJL, Jardine M, et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet* 2017;390:1888-1917. DOI: 10.1016/s0140-6736(17)30788-2.
41. Maric-Bilkan C. Sex differences in diabetic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 2020;95:587-599. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.08.026.
42. Tarradellas AJ. Complications of diabetes mellitus. En: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 13th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 1487-1491.
43. Górriz J, Marín R, De Alvaro F, Martínez A, Navarro J. Tratamiento de la hipertensión arterial en la diabetes mellitus Tipo 2. *Nefro Plus* 2008;1:16-27.
44. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* 2013;3:19-62. DOI:10.1038/kisup.2012.64.
45. Barzilay J, Farag YMK, Durthaler J. Albuminuria: an underappreciated risk factor for cardiovascular disease. *J Am Heart Assoc* 2024;13:2-16. DOI: 10.1161/JAHA.123.030131.
46. Hernández RJ, Arnold DY, Moncada EOM. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en el tratamiento de la diabetes mellitus. *Rev Cuba Endoc* 2020;31:1-15.
47. Lingli X, Wenfang X. Characteristics and molecular mechanisms through which SGLT2 inhibitors improve metabolic diseases: a mechanism review. *Life Sci* 2022;300:120543. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.120543.
48. Bonnesen K, Heide-Jørgensen U, Christensen D, Christensen F, Lash TL, Hennessy S, Mathews AA, Pedersen L, Thomsen RW, Schmidt M. Effectiveness of empagliflozin vs dapagliflozin for kidney outcomes in type 2 diabetes. *JAMA Intern Med* 2025;185:314-323. doi:10.1001/jamainternmed.2024.7381.