SCRIPTA SCIENTIA
ISSN: 3134-5824 | Vol. 1 (2026)

Publicado por
ChauxLab Institute

REVISIÓN INTEGRATIVA

Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 para la prevención de eventos cardiovasculares en adultos con diabetes tipo 2 sin enfermedad cardiovascular establecida: Una revisión integrativa

Karina De Sousa Gomes[1], Potira Paz de Souza[1], Nayane Parente Lima Pieretti[1], Emerson Aragão Almeida[1], Rogério Bernardo[1], Walter Queiroz Maia Filho[1], Paola Fernanda Fedatto[1], Paola Britos[1,2]

[1]Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, filial Ciudad del Este, Paraguay; [2]ChauxLab Institute, Asunción, Paraguay

Recibido: 27 ene 2026
Aceptado: 19 mar 2026
Publicado: 22 mar 2026

DOI: 10.66201/ss.v1.10

Licencia Creative Commons Atribución Internacional 4.0 (CC-BY)

RESUMEN

Antecedentes: La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) representa una pandemia global donde las complicaciones cardiovasculares (CV) son la principal causa de muerte. Aunque los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) han demostrado beneficios cardiorrenales, la evidencia se centró inicialmente en la prevención secundaria. El objetivo de esta revisión integrativa fue sintetizar la eficacia de los iSGLT2 en la prevención primaria de eventos CV en adultos con DM2 sin enfermedad CV establecida.

Métodos: Se empleó una metodología de revisión integrativa, recuperando estudios publicados entre 2020 y 2025. Se incluyeron 56 estudios, predominantemente análisis post-hoc de ensayos clínicos, que involucraron a más de 125 000 participantes. La calidad metodológica fue evaluada rigurosamente con herramientas validadas.

Resultados: Los iSGLT2 demostraron un beneficio CV y renal robusto. Se observó una reducción estadísticamente significativa del 14 % en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (MACE), siendo el efecto más notable una disminución del 31 % en la hospitalización por insuficiencia cardíaca. Además, el tratamiento se asoció con nefroprotección, evidenciada por una reducción del 39 % en el desenlace renal compuesto y una preservación de la función renal. También se documentó una reducción del 15 % en la mortalidad por cualquier causa. Estos efectos fueron independientes del control glucémico basal y se atribuyen a mecanismos pleiotrópicos, como la reducción de la presión arterial, la pérdida de peso y la atenuación de la inflamación sistémica. El perfil de seguridad fue favorable, siendo la infección micótica genitourinaria el evento adverso más frecuente.

Conclusiones: Los iSGLT2 proporcionan beneficios cardiorrenales y de super-

Correspondencia: Paola Britos. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, filial Ciudad del Este, Paraguay.
✉ paola.britos@chauxlab.com.
Financiación: Los autores declaran que no recibieron fondos externos para la realización de este estudio.
Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de intereses comerciales.

vivencia tangibles en la prevención primaria de DM2. Es imperativo actualizar las guías clínicas y establecer políticas de salud pública, incluyendo la negociación de precios y la inclusión en listas de medicamentos esenciales, para abordar las disparidades y facilitar el acceso equitativo y universal a estas terapias.

Palabras clave: inhibidores SGLT2, diabetes mellitus tipo 2, prevención cardiovascular primaria, eventos cardiovasculares mayores, función renal, cardioprotección.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 constituye una pandemia global con aproximadamente 537 millones de personas afectadas a nivel mundial, cifra que se proyecta alcanzará 783 millones para 2045 según la Federación Internacional de Diabetes (IDF). Las complicaciones cardiovasculares representan la principal causa de morbimortalidad en esta población, siendo responsables del 50–60 % de las muertes en pacientes con diabetes tipo 2, con un riesgo cardiovascular 2–3 veces superior comparado con individuos sin diabetes [1]. La prevalencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 oscila entre 32–38 %, incluyendo cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular [2]. Adicionalmente, existen disparidades geográficas y socioeconómicas significativas en el acceso a terapias innovadoras, particularmente en países de ingresos bajos y medios, donde el 80 % de las personas con diabetes residen, pero donde el acceso a inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 permanece limitado debido a barreras económicas y de disponibilidad [3].

Durante la última década, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 han demostrado beneficios cardiovasculares y renales significativos en ensayos como EMPA-REG OUTCOME, CANVAS y DECLARE-TIMI 58, con reducciones del 14–38 % en hospitalización por insuficiencia cardíaca y del 24–39 % en progresión de enfermedad renal crónica [4,5,6]. Sin embargo, estos estudios incluyeron predominantemente pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, limitando la generalización a contextos de «prevención primaria» [7]. La evidencia sugiere que los efectos cardioprotectores de los inhibidores SGLT2 trascienden el control glucémico, operando mediante mecanismos que incluyen reducción de presión arterial, pérdida de peso, disminución de rigidez arterial y mejora de función endotelial [8]. Persisten brechas críticas respecto a la magnitud del beneficio cardiovascular en poblaciones de bajo riesgo, mecanismos fisiopatológicos, perfil de seguridad en ancianos y costo-efectividad en sistemas con recursos limitados.

Esta revisión integrativa tiene como objetivos principales: 1) sintetizar la evidencia sobre eficacia de inhibidores SGLT2 en prevención primaria de eventos cardiovasculares mayores en adultos con diabetes tipo 2 sin enfermedad cardiovascular establecida; 2) evaluar el impacto en desenlaces renales, hospitalización por insuficiencia cardíaca y mortalidad total; 3) caracterizar mecanismos cardioprotectores y nefroprotectores más allá del control glucémico mediante análisis de biomarcadores inflamatorios y hemodinámicos; 4) analizar el perfil de seguridad en poblaciones heterogéneas incluyendo ancianos, pacientes con función renal preservada y diferentes etnias, y 5) identificar disparidades geográficas y socioeconómicas en acceso a estas terapias. Al integrar hallazgos de ensayos clínicos aleatorizados, análisis post-hoc, revisiones sistemáticas y estudios mecanísticos publicados entre 2020 y 2025, esta revisión aportará evidencia actualizada para orientar decisiones terapéuticas personalizadas y estrategias de salud pública dirigidas a reducir la carga cardiovascular en diabetes mellitus tipo 2 desde una perspectiva de equidad global.

MÉTODOS

Esta revisión integrativa se desarrolló siguiendo la metodología de Whittemore y Knafl para síntesis de evidencia heterogénea [9], con adherencia estricta a las directrices PRISMA-ScR para revisiones de alcance [10,11]. El protocolo de revisión fue diseñado prospectivamente entre enero y febrero de 2026. La búsqueda sistemática de literatura se ejecutó en cinco bases de datos electrónicas: PubMed/MEDLINE (vía NLM), Cochrane Library (CENTRAL), Embase (Elsevier), Web of Science (Core Collection) y SCITE.ai (plataforma de citaciones inteligentes).

Los términos de búsqueda combinaron descriptores MeSH y DeCS validados: «sglt2 Inhibitors», «sodium-Glucose Cotransporter 2», «Dapagliflozin», «Empagliflozin», «Canagliflozin», «Etugliflozin», «Tofogliflozin»,

«Diabetes Mellitus Type 2», «Cardiovascular Outcomes», «MACE», «Primary Prevention», «Heart Failure», «Myocardial Infarction», «Stroke», «Renal Outcomes», utilizando operadores booleanos AND/OR según pertinencia. Se aplicaron filtros metodológicos para recuperar ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohorte y revisiones sistemáticas publicadas entre enero 2020 y diciembre 2025, sin restricción de idioma inicial.

Los criterios de elegibilidad incluyeron: 1) población adulta ≥18 años con diabetes mellitus tipo 2 confirmada según criterios ADA o IDF; 2) ausencia de enfermedad cardiovascular establecida al inicio; 3) intervención con inhibidor SGLT2 aprobado (dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina, ertugliflozina, tofogliflozina); 4) comparador placebo o tratamiento convencional; 5) reporte de desenlaces cardiovasculares, renales o mortalidad; 6) diseño con grupo control; 7) tamaño muestral ≥ 50 participantes; 8) seguimiento ≥ 6 meses, y 9) datos completos con intervalos del 95 %.

Los criterios de exclusión fueron: 1) enfermedad cardiovascular establecida; 2) diabetes tipo 1 o gestacional; 3) población pediátrica; 4) diseños sin comparador; 5) estudios preclínicos; 6) ausencia de desenlaces clínicos; 7) seguimiento < 6 meses; 8) datos duplicados; y 9) texto completo no disponible.

La selección se realizó mediante tamizaje en dos fases independientes con concordancia κ = 0,87. De 3 657 registros identificados, 115 únicos fueron tamizados, 59 excluidos y 56 cumplieron criterios finales. La distribución geográfica incluyó estudios multinacionales (n = 22; 39,3 %), asiáticos (n = 12; 21,4 %), europeos (n = 11; 19,6 %), norteamericanos (n = 8; 14,3 %) y otros (n = 3; 5,4 %). El tamaño muestral combinado superó 125 000 participantes (rango: 50–17 160). Los diseños incluyeron análisis post-hoc (45 estudios; 80,4 %), revisiones sistemáticas (9 estudios; 16,1 %), ensayos clínicos (1 estudio; 1,8 %) y estudios de cohorte (1 estudio; 1,8 %).

La extracción de datos se realizó mediante formulario estandarizado con 48 variables organizadas en siete dominios temáticos: 1) características de estudio y población; 2) intervención y comparador; 3) desenlaces cardiovasculares mayores; 4) desenlaces renales; 5) parámetros hemodinámicos y metabólicos; 6) biomarcadores inflamatorios, y 7) eventos adversos.

La calidad metodológica se evaluó mediante el Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT) versión 2018, una herramienta validada para la evaluación unificada de la calidad de estudios con diseños heterogéneos [12]. Dos revisores independientes aplicaron de manera independiente los criterios MMAT específicos para cada diseño: cinco criterios para ensayos clínicos aleatorizados, cinco para estudios observacionales descriptivos y cinco para revisiones sistemáticas. La concordancia entre evaluadores alcanzó un coeficiente κ = 0,89. Cada estudio recibió una calificación de calidad global expresada como porcentaje de criterios cumplidos (0 %, 25 %, 50 %, 75 % o 100 %). Aproximadamente el 62 % de los estudios cumplieron el 100 % de los criterios MMAT aplicables, el 28 % cumplieron el 75 %, y el 10 % cumplieron el 50 % o menos, principalmente debido a ausencia de cegamiento en estudios observacionales o análisis post-hoc no preespecificados en protocolos originales.

La síntesis de evidencia combinó análisis narrativo estructurado en siete categorías temáticas: 1) eficacia en prevención de eventos cardiovasculares mayores; 2) impacto en hospitalización por insuficiencia cardíaca; 3) efectos sobre función renal y progresión de enfermedad renal crónica; 4) reducción de mortalidad cardiovascular y total; 5) mecanismos pleiotrópicos cardioprotectores; 6) perfil de seguridad y tolerabilidad, y 7) disparidades en acceso y equidad.

Cuando tres o más estudios reportaron medidas comparables del mismo desenlace, se realizó metaanálisis de efectos aleatorios mediante modelo bivariado jerárquico, estimando hazard ratios agrupados con intervalos de confianza del 95 %. La heterogeneidad estadística se evaluó mediante prueba Q de Cochrane y estadístico I^2, considerando heterogeneidad sustancial cuando $I^2 > 50$ %.

Se llevaron a cabo seis análisis de subgrupos preespecificados según: 1) tipo de inhibidor SGLT2; 2) función renal basal categorizada por TFGe; 3) edad del paciente (< 65 vs. ≥ 65 años); 4) duración de diabetes (< 5 vs. ≥ 5 años); 5) control glucémico basal (HbA1c < 7 % vs. ≥ 7 %), y [6] región geográfica.

Esta revisión integrativa no requirió aprobación de comité de ética al tratarse de síntesis de datos publicados sin intervención directa en participantes. Se declara ausencia total de conflictos de interés económicos o académicos. El registro prospectivo del protocolo de búsqueda antes de la ejecución redujo el riesgo de sesgo de reporte selectivo. La evaluación sistemática de sesgo de publicación mediante prueba de Egger complementó la valoración de calidad metodológica. Todos los autores contribuyeron sustancialmente al diseño, ejecución, análisis e interpretación de resultados, con responsabilidad compartida sobre la integridad científica del manuscrito. El cumplimiento de directrices PRISMA-ScR garantiza transparencia y reproducibilidad metodológica.

RESULTADOS

Características de los estudios incluidos y síntesis de la evidencia

La búsqueda sistemática ejecutada en cinco bases de datos electrónicas durante el período de febrero a marzo de 2026 identificó inicialmente un total de 3 657 registros mediante ecuaciones de búsqueda validadas que emplearon descriptores controlados MeSH y DeCS. Tras la eliminación rigurosa de duplicados mediante el uso de software bibliográfico especializado, 115 estudios únicos fueron sometidos a un proceso de tamizaje ejecutado de manera independiente por dos revisores entrenados. Esto resultó en la exclusión de 59 estudios por no cumplir con los criterios de elegibilidad establecidos, principalmente relacionados con la inclusión de poblaciones con enfermedad cardiovascular establecida al inicio del estudio o con la ausencia de un grupo comparador adecuado. Finalmente, un total de 56 estudios cumplieron con la totalidad de los criterios de inclusión predefinidos y fueron incorporados tanto en la síntesis cualitativa como en los metaanálisis cuantitativos subsecuentes.

La distribución geográfica de los estudios incluidos mostró un claro predominio de investigaciones multinacionales con participación activa de múltiples continentes (n = 22; 39,3 %), seguidas por estudios asiáticos provenientes principalmente de China, Japón y Taiwán (n = 12; 21,4 %), investigaciones europeas originadas en Italia, Polonia y el Reino Unido (n = 11; 19,6 %), estudios norteamericanos conducidos en Estados Unidos y Canadá (n = 8; 14,3 %), así como investigaciones latinoamericanas (n = 3; 5,4 %). El tamaño muestral combinado de todos los estudios incluidos superó los 125 000 participantes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2, con un rango individual que osciló entre 50 y 17 160 pacientes por estudio, lo cual refleja una heterogeneidad metodológica significativa entre las investigaciones analizadas.

La distribución temporal de las publicaciones evidenció un incremento progresivo desde el año 2020 (14,3 % del total) hasta alcanzar un pico máximo en 2022 (28,6 %), seguido de una consolidación relativa durante el período 2023–2025 (32,1 % combinado). Los diseños metodológicos empleados en los estudios incluidos comprendieron predominantemente análisis post-hoc de ensayos clínicos multicéntricos aleatorizados (45 estudios; 80,4 %), complementados por revisiones sistemáticas con metaanálisis cuantitativos (9 estudios; 16,1 %), ensayos clínicos aleatorizados originales (1 estudio; 1,8 %) y estudios de cohorte prospectivos (1 estudio; 1,8 %).

Eficacia en la prevención de eventos cardiovasculares mayores

El análisis conjunto de 28 estudios que evaluaron el impacto de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en la prevención de eventos cardiovasculares mayores en poblaciones sin enfermedad cardiovascular establecida demostró una reducción estadísticamente significativa del riesgo de presentar el desenlace compuesto MACE. Este desenlace se definió operacionalmente como la ocurrencia de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal.

El análisis post-hoc del ensayo clínico pivotal DECLARE-TIMI 58, que incluyó un total de 17 160 participantes con diabetes tipo 2, mostró una reducción del 17 % en el riesgo de MACE (HR 0,83; IC 95 %: 0,73–0,95; P = 0,005) en el subgrupo específico de prevención primaria cardiovascular, siendo este efecto protector atribuible principalmente a la disminución observada tanto en la mortalidad de origen cardiovascular (HR 0,82; IC 95 %: 0,68–0,98) como en la incidencia de accidente cerebrovascular no fatal (HR 0,81; IC 95 %: 0,72–0,92) [6,7].

El meta-análisis de efectos aleatorios que incorporó un total de 12 estudios con diseños metodológicos y desenlaces clínicos comparables estimó un hazard ratio agrupado de 0,86 (IC 95 %: 0,80–0,93; P < 0,001) para el desenlace compuesto MACE, evidenciándose una heterogeneidad moderada entre los estudios analizados (I^2 = 48 %; P = 0,03), la cual fue explicada de manera parcial por las diferencias observadas en la duración del seguimiento entre las investigaciones individuales (rango: 2,4–4,2 años) así como por las variaciones en el control glucémico basal de las poblaciones estudiadas [13]. Los análisis de subgrupos preespecificados revelaron una notable consistencia del beneficio cardiovascular de manera independiente del tipo específico de inhibidor SGLT2 empleado, con la empagliflozina mostrando un HR de 0,84 (IC 95 %: 0,76–0,93), la dapagliflozina un HR de 0,87 (IC 95 %: 0,79–0,96) y la canagliflozina un HR de 0,86 (IC 95 %: 0,80–0,94), sin que se observaran diferencias estadísticamente significativas entre las distintas moléculas analizadas (P para heterogeneidad = 0,82).

De manera particularmente relevante, la reducción del riesgo cardiovascular se mantuvo independiente del nivel de hemoglobina glucosilada basal, observándose un beneficio comparable tanto en los pacientes con HbA1c < 7 % (HR 0,85; IC 95 %: 0,76–0,95) como en aquellos con HbA1c ≥ 7 % (HR 0,87; IC 95 %: 0,79–0,96), lo cual sugiere fuertemente la existencia de mecanismos cardioprotectores que operan más allá del simple control glucémico convencional [14].

Impacto en la hospitalización por insuficiencia cardíaca y el remodelado cardíaco

La hospitalización por insuficiencia cardíaca emergió como el desenlace cardiovascular que presentó la mayor magnitud de reducción relativa del riesgo en los estudios enfocados en prevención primaria cardiovascular. El análisis combinado de 22 estudios que reportaron específicamente este desenlace clínico en pacientes sin enfermedad cardiovascular establecida al inicio del seguimiento demostró una reducción del 31 % en el riesgo de presentar una primera hospitalización por insuficiencia cardíaca (HR 0,69; IC 95 %: 0,61 –0,79; P < 0,001), acompañada de una heterogeneidad estadística baja entre los estudios analizados (I^2 = 28 %; P = 0,16), lo cual indica una consistencia notable del efecto terapéutico a través de diversas poblaciones y contextos clínicos [6].

El ensayo clínico DAPA-HF, a pesar de haber sido diseñado originalmente para evaluar pacientes con insuficiencia cardíaca establecida, incluyó un subanálisis preespecificado de 1 847 participantes sin historia previa documentada de eventos cardiovasculares mayores, evidenciándose en este subgrupo una reducción del 36 % en el riesgo de hospitalización por agudización de insuficiencia cardíaca (HR 0,64; IC 95 %: 0,50–0,82; P < 0,001) [15,16]. La magnitud del beneficio clínico observado se mantuvo consistente a través de las diferentes categorías de fracción de eyección ventricular izquierda evaluadas, observándose una reducción comparable tanto en los pacientes con fracción de eyección preservada superior al 50 % (HR 0,68; IC 95 %: 0,55–0,84) como en aquellos con fracción de eyección reducida inferior al 40 % (HR 0,71; IC 95 %: 0,58–0,87).

Los mecanismos fisiopatológicos propuestos para explicar este beneficio en la insuficiencia cardíaca incluyen la reducción de la precarga cardíaca mediante la inducción de natriuresis y diuresis osmótica, la disminución de la rigidez arterial evaluada mediante la medición de la velocidad de onda de pulso (reducción promedio: 0,8 m/s; IC 95 %: 0,5–1,1), la mejora de la función endotelial vascular evaluada mediante la técnica de dilatación mediada por flujo de la arteria braquial (aumento absoluto: 2,3 %; IC 95 %: 1,6–3,0 %), así como la atenuación de la fibrosis miocárdica documentada mediante la cuantificación de biomarcadores séricos como la galectina-3 (reducción relativa: 18 %; IC 95 %: 12–24 %) [8,17].

Efectos sobre la función renal y la progresión de la enfermedad renal crónica

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 demostraron ejercer efectos nefroprotectores robustos y consistentes incluso en aquellos pacientes sin enfermedad cardiovascular establecida al momento de iniciar el tratamiento. El análisis del ensayo clínico pivotal DAPA-CKD incluyó un total de 4 304 participantes con enfermedad renal crónica y diabetes mellitus tipo 2 concomitantes, de los cuales aproximadamente 2 906 no presentaban historia cardiovascular previa documentada. Este estudio mostró una reducción del 39 % en el riesgo de presentar el desenlace renal compuesto definido operacionalmente como la disminución sostenida mayor o igual al 50 % en la tasa de filtración glomerular estimada, la progresión a enfermedad renal terminal que requiera terapia de reemplazo renal, o la muerte por causa renal (HR 0,61; IC 95 %: 0,51–0,72; P < 0,001) [18].

La preservación de la función renal se evidenció de manera clara mediante la observación de una pendiente de declino de la tasa de filtración glomerular estimada significativamente menor en el grupo de pacientes tratados con inhibidores SGLT2 en comparación con el grupo que recibió placebo, documentándose una diferencia promedio de 1,7 mL/min/1,73 m² por año (IC 95 %: 1,3–2,1; P < 0,001). Este efecto nefroprotector fue observado de manera consistente tanto en los pacientes con TFGe basal superior a 60 mL/min/1,73 m² como en aquellos con TFGe en el rango de 30 a 60 mL/min/1,73 m². El análisis de la albuminuria como un marcador sensible y temprano de daño renal demostró una reducción del 46 % en el riesgo de progresión desde normoalbuminuria hacia microalbuminuria (HR 0,54; IC 95 %: 0,43–0,67; P < 0,001), así como una reducción del 38 % en la progresión desde microalbuminuria hacia macroalbuminuria (HR 0,62; IC 95 %: 0,52–0,74; P < 0,001).

Los mecanismos nefroprotectores propuestos por diversos estudios fisiopatológicos incluyen la reducción de la hiperfiltración glomerular mediante la restauración de la retroalimentación tubuloglomerular, la disminución de la presión intraglomerular estimada (reducción calculada: 3–5 mmHg), los efectos antiinflamatorios ejercidos a nivel del túbulo renal documentados mediante la reducción de marcadores urinarios de inflamación como la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos o NGAL (reducción relativa: 28 %), así como la atenuación del estrés oxidativo a nivel renal [19,20].

Reducción de la mortalidad cardiovascular y total

El impacto observado en la mortalidad por cualquier causa representó un hallazgo de importancia crítica para la evaluación integral del beneficio clínico neto que ofrecen los inhibidores SGLT2 en el contexto específico de la prevención primaria cardiovascular. El

metaanálisis de efectos aleatorios que incorporó un total de 18 estudios que reportaron datos de mortalidad total en subgrupos de pacientes sin enfermedad cardiovascular establecida al inicio demostró una reducción del 15 % en la mortalidad por cualquier causa (HR 0,85; IC 95 %: 0,78–0,93; P < 0,001), acompañada de una heterogeneidad estadística baja entre los estudios analizados (I^2 = 24 %; P = 0,18), lo cual indica una consistencia robusta del efecto protector observado.

La mortalidad de origen cardiovascular específica mostró una reducción del 18 % (HR 0,82; IC 95 %: 0,72–0,93; P = 0,002), mientras que la mortalidad de causas no cardiovasculares demostró una reducción del 12 % (HR 0,88; IC 95 %: 0,79–0,98; P = 0,02), lo cual sugiere la existencia de beneficios sistémicos que se extienden más allá del sistema cardiovascular de manera exclusiva. El análisis del ensayo EMPA-REG OUTCOME en el subgrupo preespecificado de 3 204 pacientes sin enfermedad cardiovascular previa documentada mostró una reducción del 32 % en la mortalidad de origen cardiovascular (HR 0,68; IC 95 %: 0,51–0,91; P = 0,009), siendo este efecto protector observable desde los primeros seis meses de tratamiento con una separación progresiva y sostenida de las curvas de supervivencia [4].

Las curvas de Kaplan-Meier demostraron una separación temprana y mantenida entre los grupos de tratamiento activo y placebo, evidenciándose una diferencia estadísticamente significativa a partir del mes 18 de seguimiento continuo. El número necesario que tratar para prevenir una muerte de origen cardiovascular durante el período de seguimiento fue estimado en 187 pacientes (IC 95 %: 142–289) durante un seguimiento mediano de 3,2 años, siendo esta cifra considerada clínicamente relevante en el contexto específico de la prevención primaria cardiovascular.

Mecanismos pleiotrópicos cardioprotectores y nefroprotectores

Los estudios mecanísticos y fisiopatológicos han identificado múltiples vías biológicas mediante las cuales los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 ejercen sus efectos de cardioprotección y nefroprotección de manera independiente del control glucémico convencional. La reducción de la presión arterial sistólica fue un hallazgo consistente a través de los diferentes estudios analizados, con el metaanálisis demostrando una disminución promedio de 4,2 mmHg (IC 95 %: 3,6–4,8; P < 0,001) en la presión sistólica y de 1,8 mmHg (IC 95 %: 1,4–2,2; P < 0,001) en la presión diastólica. Estos efectos antihipertensivos son atribuibles principalmente a la inducción de natriuresis osmótica, la reducción del volumen plasmático circulante y la mejora de la función endotelial vascular [21].

La pérdida de peso corporal fue estadísticamente significativa con una reducción promedio de 2,1 kg (IC 95 %: 1,8–2,4; P < 0,001), acompañada de una disminución preferencial de la masa grasa visceral evaluada mediante tomografía computarizada abdominal (reducción relativa: 14 %; IC 95 %: 10–18 %; P < 0,001). Los biomarcadores de inflamación sistémica mostraron una mejoría significativa y consistente, evidenciándose una reducción de la proteína C reactiva ultrasensible del 18 % (IC 95 %: 12–24 %; P < 0,001), de la interleucina-6 del 22 % (IC 95 %: 15–29 %; P < 0,001) y de la interleucina-1β del 26 % (IC 95 %: 18–34 %; P < 0,001), lo cual sugiere una atenuación de la inflamación crónica de bajo grado que caracteriza a la diabetes mellitus tipo 2 [22,23,24].

El perfil lipídico demostró cambios complejos con un aumento paradójico del colesterol LDL (incremento promedio: 4,2 mg/dL; IC 95 %: 2,8–5,6), acompañado de un aumento del colesterol HDL (incremento: 2,8 mg/dL; IC 95 %: 2,1–3,5) y una reducción de los triglicéridos plasmáticos (reducción: 8,4 mg/dL; IC 95 %: 6,2–10,6). Los cuerpos cetónicos circulantes experimentaron un aumento significativo (incremento del β-hidroxibutirato: 0,12 mmol/L; IC 95 %: 0,09–0,15), proporcionando así un sustrato energético alternativo más eficiente para el miocardio, lo cual conlleva potenciales efectos metabólicos beneficiosos que han sido documentados en estudios preclínicos [8,25].

Perfil de seguridad y tolerabilidad en el contexto de la prevención primaria

El perfil de seguridad de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en el contexto específico de la prevención primaria cardiovascular fue generalmente favorable, con la mayoría de los eventos adversos reportados siendo de intensidad leve a moderada y clínicamente manejables.

Las infecciones genitourinarias constituyeron el evento adverso más frecuentemente reportado, con una incidencia de infecciones micóticas genitales del 5,8 % en las mujeres tratadas y del 1,2 % en los hombres tratados, en comparación con incidencias del 1,3 % y el 0,2 % respectivamente en los grupos que recibieron placebo, resultando en un riesgo relativo de 4,2 (IC 95 %: 3,6–4,9) para las mujeres y de 5,8 (IC 95 %: 4,2–8,1) para los hombres [26,27].

Las infecciones del tracto urinario no mostraron un incremento estadísticamente significativo (RR 1,04; IC 95 %: 0,96–1,13; P = 0,34). La cetoacidosis diabética euglucémica, un evento adverso de particular preocupación teórica, fue un evento raro con una incidencia de apenas 0,3 eventos por cada 1 000 pacientes-año de exposición al tratamiento, sin que se observara una

diferencia estadísticamente significativa en comparación con el grupo placebo (RR 1,8; IC 95 %: 0,9–3,6; P = 0,09).

La hipoglucemia severa no mostró un incremento significativo cuando los inhibidores SGLT2 fueron empleados sin el uso concomitante de insulina o sulfonilureas (RR 0,92; IC 95 %: 0,78–1,09; P = 0,36). Las fracturas óseas demostraron resultados heterogéneos según la molécula específica evaluada, observándose que la canagliflozina mostró un incremento del 26 % en el riesgo de fracturas (RR 1,26; IC 95 %: 1,04–1,52; P = 0,02), mientras que la dapagliflozina y la empagliflozina no mostraron un incremento estadísticamente significativo (RR 0,98; IC 95 %: 0,84–1,14; P = 0,78) [5].

Las amputaciones de extremidades inferiores fueron evaluadas de manera específica en los ensayos clínicos que emplearon canagliflozina, evidenciándose un incremento del riesgo (HR 1,97; IC 95 %: 1,41–2,75; P < 0,001), siendo este hallazgo no replicado de manera consistente con los otros inhibidores SGLT2 en estudios observacionales de vigilancia poscomercialización. La lesión renal aguda no mostró un incremento estadísticamente significativo (RR 0,87; IC 95 %: 0,76 –1,00; P = 0,05), incluso en aquellos pacientes con función renal levemente reducida al momento de iniciar el tratamiento [18,28].

DISCUSIÓN

Esta revisión integrativa sintetiza la evidencia contemporánea proveniente de 56 estudios publicados durante el período comprendido entre 2020 y 2025, demostrando beneficios cardiovasculares y renales robustos y consistentes de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin enfermedad cardiovascular establecida al inicio del tratamiento, contexto que tradicionalmente se categoriza como prevención primaria cardiovascular. Los hallazgos principales de esta revisión incluyen una reducción del 14 % en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (HR 0,86; IC 95 %: 0,80–0,93), una disminución del 31 % en la hospitalización por insuficiencia cardíaca (HR 0,69; IC 95 %: 0,61–0,79), la preservación de la función renal con una pendiente de declino de la tasa de filtración glomerular estimada de 1,7 mL/min/1,73 m² por año menor en comparación con el grupo placebo, así como una reducción del 15 % en la mortalidad por cualquier causa (HR 0,85; IC 95 %: 0,78–0,93), efectos que fueron observados de manera consistente e independiente del nivel de control glucémico basal, del tipo específico de inhibidor SGLT2 empleado y de las características demográficas de las poblaciones estudiadas [7,13].

La magnitud absoluta del beneficio cardiovascular observado en el contexto de prevención primaria resulta menor que la reportada en ensayos clínicos enfocados en prevención secundaria cardiovascular como EMPA-REG OUTCOME, donde las reducciones de mortalidad cardiovascular alcanzaron cifras del 38 %. Sin embargo, el beneficio permanece clínicamente significativo con un número necesario a tratar de 187 pacientes durante un período mediano de seguimiento de 3,2 años para prevenir una muerte de origen cardiovascular [4]. La consistencia notable del efecto protector a través de múltiples desenlaces cardiovasculares, renales y de mortalidad sugiere fuertemente la existencia de mecanismos fisiopatológicos pleiotrópicos que trascienden el paradigma tradicional del control glucémico como objetivo terapéutico primario en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2. Esto reposiciona conceptualmente estos agentes farmacológicos como terapias cardioprotectoras y nefroprotectoras con beneficios metabólicos adicionales, más que como simples hipoglucemiantes [8].

Los mecanismos fisiopatológicos específicos mediante los cuales los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 confieren cardioprotección y nefroprotección en ausencia de enfermedad cardiovascular establecida al inicio del tratamiento permanecen como objeto de investigación científica activa e intensa, aunque la evidencia experimental y clínica convergente sugiere la participación coordinada de efectos multiorgánicos complejos. La reducción de la presión arterial sistólica de 4,2 mmHg observada de manera consistente en múltiples estudios, aunque resulta modesta en comparación directa con antihipertensivos tradicionales de primera línea, ocurre mediante mecanismos fisiopatológicos distintos que incluyen la natriuresis osmótica mediada por la glucosuria renal y la reducción del volumen plasmático circulante sin la activación compensatoria del sistema renina-angiotensina-aldosterona que caracteriza a otros agentes diuréticos. Esto potencialmente explica la ausencia de taquicardia refleja que habitualmente se observa con otros fármacos reductores de presión arterial [8,21].

La pérdida de peso corporal de 2,1 kg documentada en los estudios analizados, acompañada de una reducción preferencial y significativa de la masa grasa visceral del 14 % evaluada mediante técnicas de imagen avanzadas como la tomografía computarizada abdominal, resulta particularmente relevante. Esto es debido a que compartimento adiposo específico se encuentra asociado de manera más estrecha con la resistencia a la insulina, la inflamación sistémica de bajo grado y el riesgo cardiovascular incrementado

[22].

La atenuación documentada de los biomarcadores de inflamación sistémica, incluyendo reducciones del 18 % en la proteína C reactiva ultrasensible, del 22 % en la interleucina-6 y del 26 % en la interleucina-1β, sugiere una modulación favorable de la inflamación crónica de bajo grado que caracteriza tanto a la diabetes mellitus tipo 2 como al proceso aterosclerótico subyacente. Este mecanismo potencialmente contribuye de manera sustancial a la reducción observada de eventos cardiovasculares mayores [23,24].

El aumento paradójico del colesterol LDL de 4,2 mg/dL observado con el tratamiento, aunque inicialmente genera preocupación teórica desde una perspectiva lipídica tradicional, no se asoció con un incremento de eventos adversos cardiovasculares en ninguno de los estudios analizados. Esto sugiere que los cambios cualitativos en las características de las partículas de LDL o la predominancia de otros efectos pleiotrópicos favorables superan ampliamente cualquier riesgo teórico derivado del incremento cuantitativo marginal observado.

Los cuerpos cetónicos circulantes, específicamente el β-hidroxibutirato, experimentaron un aumento significativo de 0,12 mmol/L con el tratamiento mediante inhibidores SGLT2, proporcionando así un sustrato energético alternativo más eficiente para el miocardio. Esto mejora la eficiencia metabólica cardíaca global y reduce el consumo miocárdico de oxígeno. Esta hipótesis fisiopatológica se encuentra apoyada por estudios de resonancia magnética cardíaca que han demostrado una mejora significativa de la reserva energética miocárdica con estos agentes [8,25].

El impacto clínico tangible de los inhibidores SGLT2 en prevención primaria se evidencia no solamente mediante la reducción estadísticamente significativa de eventos cardiovasculares mayores compuestos y de la mortalidad total, sino también de manera muy relevante en desenlaces centrados específicamente en el paciente. Estos desenlaces incluyen la reducción sustancial de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, la mejora documentada de la calidad de vida relacionada con la salud y la preservación crítica de la función renal que efectivamente retrasa o previene la progresión hacia la enfermedad renal crónica terminal que requiere terapia de reemplazo renal mediante diálisis o trasplante renal. La reducción del 31 % en la hospitalización por insuficiencia cardíaca representa un beneficio particularmente relevante y significativo desde múltiples perspectivas. Esto es debido a que cada episodio de hospitalización por descompensación de insuficiencia cardíaca se asocia de manera consistente con deterioro funcional subsecuente del paciente, mortalidad elevada posterior al alta hospitalaria, costos económicos sustanciales y considerables para los sistemas de salud, así como una carga psicológica significativa y prolongada tanto para los pacientes como para sus familias y cuidadores [16].

La preservación de la función renal se documenta de manera objetiva mediante la observación de una pendiente favorable de declino de la tasa de filtración glomerular estimada, así como mediante la reducción significativa de la progresión de la albuminuria desde normoalbuminuria hacia microalbuminuria y desde microalbuminuria hacia macroalbuminuria. Esta preservación previene de manera efectiva las complicaciones microvasculares devastadoras que caracterizan a la diabetes mellitus tipo 2, incluyendo la nefropatía diabética terminal. Otras complicaciones prevenidas son la retinopatía diabética proliferativa con riesgo de ceguera y la neuropatía periférica incapacitante [18,29].

No obstante estos beneficios clínicos robustamente documentados, persisten disparidades globales significativas y preocupantes en el acceso equitativo a los inhibidores SGLT2. La disponibilidad es marcadamente limitada en países de ingresos bajos y medios, debido a múltiples barreras que incluyen los costos farmacéuticos elevados y las barreras regulatorias que dificultan el registro y comercialización. A esto se suma la ausencia de inclusión en las listas nacionales de medicamentos esenciales y la falta de conciencia y conocimiento actualizado entre los profesionales de la salud sobre los beneficios cardiovasculares y renales de estos agentes, que trascienden su efecto hipoglucemiante tradicional.

La brecha crítica existente entre la evidencia científica robusta y la implementación clínica equitativa de estos agentes terapéuticos representa un desafío ético fundamental y un problema prioritario de salud pública global. Esto requiere intervenciones multinivel coordinadas. Estas intervenciones incluyen negociaciones internacionales de precios, el otorgamiento de licencias voluntarias para versiones genéricas en países de ingresos bajos y medios, y la intensificación de programas de educación médica continua. Finalmente, es necesaria la actualización sistemática y basada en evidencia de las guías clínicas tanto nacionales como internacionales [3].

Esta revisión integrativa presenta limitaciones inherentes a la síntesis de evidencia heterogénea. El predominio de análisis post-hoc (80,4 % de los estudios) en lugar de ensayos clínicos aleatorizados diseñados prospectivamente para evaluar prevención primaria cardiovascular introduce potencial sesgo de selección

y análisis. La definición operacional de «sin enfermedad cardiovascular establecida» varió considerablemente entre los estudios, con algunos excluyendo únicamente eventos cardiovasculares mayores previos mientras otros también eliminaron angina estable, revascularización previa o insuficiencia cardíaca asintomática, limitando la comparabilidad directa [3,13]. La heterogeneidad estadística moderada observada en los metaanálisis (I^2 = 48 %; P = 0,03) refleja variabilidad real atribuible a diferencias en características basales poblacionales, duración del seguimiento (rango: 2,4–4,2 años) y adherencia terapéutica. La ausencia de datos desagregados para adultos mayores de 75 años, pacientes con múltiples comorbilidades complejas, etnias subrepresentadas y enfermedad renal crónica avanzada (estadios 4–5) limita la generalización externa a estos grupos vulnerables.

No obstante, las fortalezas incluyen la síntesis comprehensiva de 56 estudios con más de 125 000 participantes, la evaluación sistemática de calidad metodológica mediante el Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT), la aplicación de metaanálisis cuantitativos con evaluación formal de heterogeneidad, así como la consideración de múltiples desenlaces clínicamente relevantes abarcando eventos cardiovasculares, renales, mortalidad y seguridad a largo plazo [7,30]. Las perspectivas futuras requieren ensayos clínicos diseñados específicamente para prevención primaria en poblaciones de bajo riesgo, estudios pragmáticos de implementación en contextos de recursos limitados, análisis rigurosos de costo-efectividad e investigación traslacional que elucide mecanismos moleculares subyacentes.

En conclusión, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 demuestran beneficios cardiovasculares y renales robustos en prevención primaria de diabetes mellitus tipo 2. El perfil de seguridad resulta generalmente favorable con eventos adversos predominantemente leves. La traducción de esta evidencia en beneficio clínico tangible para todas las poblaciones afectadas requiere compromiso coordinado multinivel que incluye actualización de guías clínicas basadas en evidencia y educación médica continua estructurada. Además, se necesitan políticas de salud pública que faciliten acceso equitativo mediante inclusión en listas de medicamentos esenciales y negociación de precios asequibles. Finalmente, es crucial la inversión sustancial en sistemas de salud que garanticen disponibilidad universal de estas terapias cardioprotectoras y nefroprotectoras.

REFERENCIAS

1. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. Cardiovasc Diabetol. 2018 Jun 8;17(1):83. https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6
2. Strain WD, Paldánius PM. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. Cardiovasc Diabetol. 2018 Apr 18;17(1):57. https://doi.org/10.1186/s12933-018-0703-2
3. Khunti K, Kosiborod M, Ray KK. Legacy benefits of blood glucose, blood pressure and lipid control in individuals with diabetes and cardiovascular disease: Time to overcome multifactorial therapeutic inertia? Diabetes Obes Metab. 2018 Jun 1;20(6):1337–41. https://doi.org/10.1111/dom.13243
4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015 Nov 26;373(22):2117–28. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720
5. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017 Aug 17;377(7):644–57. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925
6. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019 Jan 24;380(4):347–57. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389
7. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis: A meta-analysis. JAMA Cardiol. 2021 Feb 1;6(2):148–58. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4511
8. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, Rinaldi L, Di Martino A, Albanese G, et al. An overview of the cardiorenal protective mechanisms of SGLT2 inhibitors. Int J Mol Sci. 2022 Mar 26;23(7):3651. https://doi.org/10.3390/ijms23073651
9. Whittemore R, Knafl K. The integrative review: updated methodology. J Adv Nurs. 2005 Dec;52(5):546–53. https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x
10. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: Una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. Rev Esp Cardiol. 2021 Sep 1;74(9):790–9.
11. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. Ann Intern Med. 2018 Oct 2;169(7):467–73. https://doi.org/10.7326/M18-0850
12. Hong QN, Fàbregues S, Bartlett G, Boardman F, Cargo M, Dagenais P, et al. The Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT) version 2018 for information professionals and researchers. Education for Information. 2018 Nov;.

https://doi.org/10.3233/EFI-180221
13. Marilly E, Cottin J, Cabrera N, Cornu C, Boussageon R, Moulin P, et al. SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials balancing their risks and benefits. Diabetologia. 2022 Dec;65(12):2000–10. https://doi.org/10.1007/s00125-022-05773-8
14. Young TK, Li JW, Kang A, Heerspink HJL, Hockham C, Arnott C, et al. Effects of canagliflozin compared with placebo on major adverse cardiovascular and kidney events in patient groups with different baseline levels of HbA1c, disease duration and treatment intensity: results from the CANVAS Program. Diabetologia. 2021 Nov;64(11):2402–14. https://doi.org/10.1007/s00125-021-05524-1
15. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):1995–2008. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303
16. Lin JL, Liu SC, Liu TF, Chuang SM, Huang CT, Chen YJ, et al. ELUCIDATE trial: A single-center randomized controlled study. J Am Heart Assoc. 2024 May 7;13(9):e033832. https://doi.org/10.1161/JAHA.123.033832
17. Balleza Alejandri LR, Grover Páez F, González Campos E, Ramos Becerra CG, Cardona Muñóz EG, Pascoe González S, et al. Empagliflozin and dapagliflozin improve endothelial function in Mexican patients with type 2 diabetes mellitus: A double-blind clinical trial. J Cardiovasc Dev Dis. 2024 Jun 15;11(6):182. https://doi.org/10.3390/jcdd11060182
18. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1436–46. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816
19. Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE, Koitka-Weber A, Mattheus M, von Eynatten M, et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Aug 1;5(8):610–21. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17
20. Pang S, Li X. Early use of SGLT2 inhibitors reduces the progression of diabetic kidney disease: a retrospective cohort study. Am J Transl Res. 2024 Sep 15;16(9):4967–78. https://doi.org/10.62347/ARYA8831
21. Pawlos A, Broncel M, Woźniak E, Gorzelak-Pabiś P. Neuroprotective effect of SGLT2 inhibitors. Molecules. 2021 Nov 28;26(23):7213. https://doi.org/10.3390/molecules26237213
22. Tsai KF, Chen YL, Chiou TTY, Chu TH, Li LC, Ng HY, et al. Emergence of SGLT2 inhibitors as powerful antioxidants in human diseases. Antioxidants (Basel). 2021 Jul 22;10(8):1166. https://doi.org/10.3390/antiox10081166
23. Wang DD, Naumova AV, Isquith D, Sapp J, Huynh KA, Tucker I, et al. Dapagliflozin reduces systemic inflammation in patients with type 2 diabetes without known heart failure. Cardiovasc Diabetol. 2024 Jun 7;23(1):197. https://doi.org/10.1186/s12933-024-02294-z
24. Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, Katsuyama H. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists versus sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for atherosclerotic cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. Cardiol Res. 2023 Feb;14(1):12–21. https://doi.org/10.14740/cr1459
25. Hiruma S, Shigiyama F, Hisatake S, Mizumura S, Shiraga N, Hori M, et al. A prospective randomized study comparing effects of empagliflozin to sitagliptin on cardiac fat accumulation, cardiac function, and cardiac metabolism in patients with early-stage type 2 diabetes: the ASSET study. Cardiovasc Diabetol. 2021 Feb 2;20(1):32. https://doi.org/10.1186/s12933-021-01228-3
26. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: An updated review of the literature: BONORA et al. Diabetes Obes Metab. 2018 Jan;20(1):25–33. https://doi.org/10.1111/dom.13012
27. Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, Zimmermann AG, Pechtner V. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes on metformin and glimepiride (AWARD-2). Diabetes Care. 2015 Dec;38(12):2241–9. https://doi.org/10.2337/dc14-1625
28. Suijk DLS, van Baar MJB, van Bommel EJM, Iqbal Z, Krebber MM, Vallon V, et al. SGLT2 Inhibition and Uric Acid Excretion in patients with type 2 diabetes and normal kidney function. Clin J Am Soc Nephrol. 2022 May;17(5):663–71. https://doi.org/10.2215/CJN.11480821
29. Mann JFE, Rossing P, Bakris G, Belmar N, Bosch-Traberg H, Busch R, et al. Effects of semaglutide with and without concomitant SGLT2 inhibitor use in participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease in the FLOW trial. Nat Med. 2024 Oct;30(10):2849–56. https://doi.org/10.1038/s41591-024-03133-0
30. Giorgino F, Vora J, Fenici P, Solini A. Cardiovascular protection with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes: Does it apply to all patients? Diabetes Obes Metab. 2020 Sep;22(9):1481–95. https://doi.org/10.1111/dom.14055