



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



ORIGINAL

Dapagliflozina: Más allá del control glucémico en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2



Pol Sanz-Serra^{a,b}, Juan Pedro-Botet^{a,c,*}, Juana A. Flores-Le Roux^{a,c},
David Benaiges^{a,c} y Juan J. Chillarón^{a,c}

^a Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar, Barcelona, España

^b Departamento de Medicina, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^c Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 19 de noviembre de 2014; aceptado el 19 de noviembre de 2014

Disponible en Internet el 31 de enero de 2015

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus
tipo 2;
Dapagliflozina;
Riesgo cardiovascular

Resumen Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tienen un alto o muy alto riesgo cardiovascular. Las guías de práctica clínica se centran en la necesidad de alcanzar un control glucémico óptimo, sin olvidar que las estrategias de abordaje terapéutico multifactorial han demostrado importantes beneficios cardiovasculares en estos pacientes.

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT-2) son un nuevo grupo de fármacos de administración por vía oral en el tratamiento de la DM2 que actúan inhibiendo la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal renal con el consiguiente efecto glucosúrico y disminución de la glucemia plasmática. La dapagliflozina, inhibidor de SGLT-2 comercializado en Europa y Australia, ha demostrado conseguir reducciones de hemoglobina glucosilada similares a otros antidiabéticos orales, así como efectos beneficiosos en las principales comorbilidades asociadas a la DM2. Por ello, hemos considerado de interés revisar la eficacia clínica de este nuevo hipoglucemiante oral en el control glucémico y riesgo de hipoglicemias, así como su impacto en el peso corporal, la presión arterial, el perfil lipídico y la función renal.

© 2014 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Type 2 diabetes
mellitus;
Dapagliflozin;
Cardiovascular risk

Dapagliflozin: Beyond glycemic control in the treatment of type 2 diabetes mellitus

Abstract Patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) have a high or very high cardiovascular risk. The clinical practice guidelines focus on the need to achieve optimal glycemic control, and strategies for a multifactorial therapeutic approach have shown significant cardiovascular benefits in these patients.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 86620@parcdesalutmar.cat (J. Pedro-Botet).

Inhibitors of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT-2) are a new class of orally administered drugs in the treatment of T2DM, which act by inhibiting reabsorption of glucose in the renal proximal tubule with consequent glycosuric effect and lowering of blood glucose. Dapagliflozin, SGLT-2 inhibitor marketed in Europe and Australia, has been shown to achieve glycosylated hemoglobin reductions similar to other oral agents, as well as beneficial effects on major comorbidities associated with T2DM. Therefore, it is considered of interest to review the clinical efficacy of this new oral hypoglycemic on glycemic control, risk of hypoglycemia, and its impact on body weight, blood pressure, lipid profile and renal function.

© 2014 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ha adquirido en la última década unas dimensiones epidémicas muy vinculadas a la obesidad, al incremento del sedentarismo y a una excesiva ingesta calórica, todo ello unido al progresivo envejecimiento poblacional. Además, se estima que la prevalencia de diabetes a nivel mundial se incrementará un 72% entre los años 2010 y 2030¹. Este hecho tiene una gran trascendencia si tenemos en cuenta las frecuentes complicaciones micro y macrovasculares de la enfermedad, que tienen un efecto devastador en la calidad de vida de los pacientes con DM2. Así, por ejemplo, según el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)², el 50% de los pacientes afectados de DM2 presentan complicaciones en el momento del diagnóstico.

De acuerdo con el estudio Di@betes³, la prevalencia de DM2 en nuestro país es del 13,8% y en prácticamente la mitad de los casos no está diagnosticada. Asimismo, no debemos olvidar las dificultades para alcanzar un control metabólico óptimo en estos pacientes, fruto, en líneas generales, de la adscripción terapéutica deficiente y/o de la eficacia insuficiente de las terapias farmacológicas disponibles. Según datos recientes, solo un 55% de los pacientes con DM2 consiguen unos niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) inferiores al 7%⁴. Estudios previos demuestran que un descenso del 1% en la concentración de HbA_{1c} se asocia a una reducción aproximada del 35% en el riesgo de desarrollar complicaciones microangiopáticas^{5,6}. Por otra parte, la hiperglucemia mantenida contribuye a la resistencia a la insulina y al deterioro funcional de la célula betapancreática^{7,8}, y en definitiva, a la progresión de la DM2.

El riesgo cardiovascular de los pacientes con DM2 está fuertemente modulado por el sexo, la duración de la enfermedad, la presencia de aterosclerosis subclínica y los factores de riesgo concomitantes⁹. En un estudio de control glucémico y factores de riesgo cardiovascular realizado en atención primaria con 286.791 pacientes afectados de DM2, solo el 13 y el 12% de los pacientes en prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular, respectivamente, alcanzó de forma conjunta los objetivos terapéuticos de HbA_{1c}, presión arterial y colesterol de las lipoproteínas

de baja densidad (LDL)⁴. Si bien las guías de práctica clínica se centran en la necesidad de alcanzar un buen control glucémico, quisiéramos destacar en este punto que el abordaje terapéutico conjunto de los principales factores de riesgo cardiovascular ha demostrado, tanto a medio como a largo plazo, una significativa e importante disminución del riesgo cardiovascular global de estos pacientes^{10,11}.

Recientemente, ha aparecido una nueva clase de fármacos hipoglucemiantes que inhibe de forma competitiva, selectiva y reversible el cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT-2) en el túbulo renal proximal y disminuye la glucemia en los pacientes con DM2 al reducir la reabsorción renal de glucosa, con el consiguiente incremento de su excreción urinaria¹² (fig. 1). La dapagliflozina, un inhibidor de SGLT-2, cuyas principales características farmacocinéticas y farmacodinámicas se exponen en la tabla 1, ha sido aprobada recientemente por la Food and Drug Administration (FDA) y por la European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento de la DM2, y comercializada en Australia y Europa¹³⁻¹⁵. Su efecto glucosúrico es dependiente de la dosis y persiste después de 14 días de una única dosis¹⁴. Se ha señalado una conservación del efecto glucosúrico después de 2 años de tratamiento¹⁶ y ejerce un impacto adicional en las comorbilidades asociadas a la DM2. Conscientes que tanto desde la atención primaria como la especializada debemos intensificar nuestros esfuerzos para alcanzar los objetivos terapéuticos en los pacientes con DM2 y reducir su riesgo cardiovascular global, hemos considerado de interés revisar la experiencia clínica con la dapagliflozina en el control glucémico de la DM2, la aparición de hipoglucemias, sus efectos en parámetros antropométricos, perfil lipídico,

Tabla 1 Principales propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de la dapagliflozina

Vida media	17-18 h
Biodisponibilidad	78%
Tiempo de máxima concentración	1,5 h
% unión a proteínas plasmáticas	97%
Metabolismo P450	< 1%
Excreción libre por orina	< 2,5%
Metabolitos intermedios	M15

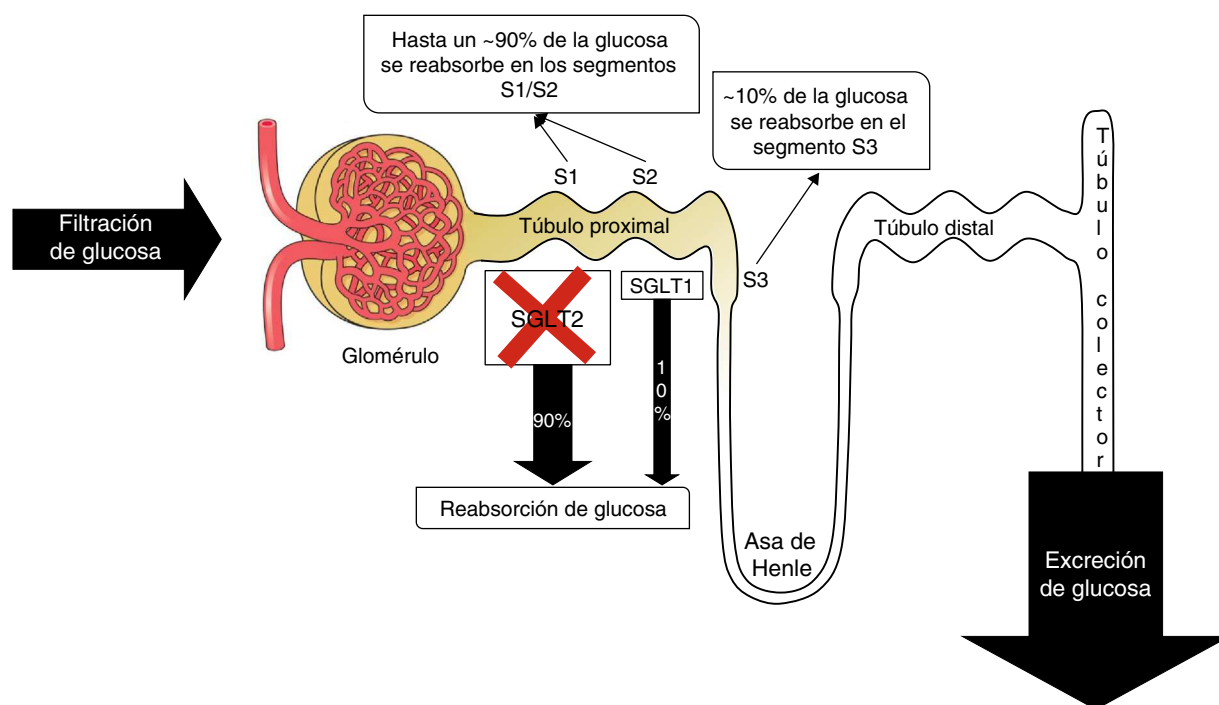


Figura 1 Representación del mecanismo de acción de la dapagliflozina.

presión arterial y funcionalismo renal, así como los estudios clínicos disponibles con objetivos cardiovasculares. No abordaremos aspectos relacionados con el perfil de seguridad del fármaco, por lo que remitimos al lector a otros artículos de revisión¹⁷⁻¹⁹.

Reducción de la hemoglobina glucosilada

La dapagliflozina ha demostrado reducir la HbA_{1c} tanto en monoterapia como junto a otros antidiabéticos orales o insulina^{16,18,20-23} (tabla 2). Su mecanismo de acción, independiente de la secreción de insulina por la célula beta-pancreática, plantea la posibilidad de garantizar su eficacia clínica independientemente de la utilización en terapias combinadas con otros fármacos y que esta se mantenga a lo largo del tiempo. A grandes rasgos, se ha objetivado una reducción de la HbA_{1c} similar a otros hipoglucemiantes orales. Los estudios con 10 mg/día de dapagliflozina en monoterapia en pacientes con DM2 durante 24 semanas mostraron una reducción significativa de la HbA_{1c} del 0,89% frente al 0,26% con placebo en pacientes con HbA_{1c} basal entre el 7 y el 8%¹⁷. Cuando se añadió dapagliflozina a pacientes tratados con metformina con niveles de HbA_{1c} $\geq 7\%$ y $\leq 10\%$, la reducción media de la HbA_{1c} fue dependiente de la dosis, siendo del 0,67% con 2,5 mg, el 0,70% con 5 mg y el 0,84% con 10 mg de dapagliflozina comparado con el 0,3% obtenido con placebo²⁴. En el estudio de extensión a 102 semanas se mantuvieron las mismas reducciones²⁵.

En los estudios comparativos con otros antidiabéticos orales, la eficacia en el control glucémico con dapagliflozina resultó en general similar a glipizida e inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-4) e inferior respecto a los análogos de GLP1^{16,26}.

Hipoglucemias

Las hipoglucemias secundarias al tratamiento deben ser valoradas no solo en el contexto del perfil de seguridad de un fármaco hipoglucemiante, sino también como un factor asociado al incremento del riesgo de episodios cardiovasculares, hospitalización por cualquier causa y mortalidad global^{27,28}.

Los estudios con dapagliflozina han confirmado que la probabilidad de hipoglucemias es similar o inferior a la de otros antidiabéticos orales, siendo esta del 6,81% frente al 7,23% con los inhibidores de DPP-4 o del 31,83% con los análogos de GLP-1²⁶. Varios estudios han referido una tasa de hipoglucemias de 1,20:1 para la dapagliflozina vs. placebo^{18,21}. Cuando se comparó con otros antidiabéticos orales la tasa fue de 0,49:1, corroborando una menor incidencia de hipoglucemias respecto a otros antidiabéticos orales^{16,26} (tabla 2).

La administración de dapagliflozina en pacientes con DM2 inhibe la reabsorción renal de glucosa en el tubo proximal entre un 20 y un 44%²⁹. Asimismo, el umbral de excreción de glucosa, que en condiciones normales se sitúa en torno a 180 mg/dl, se reduce hasta los 70-90 mg/dl en dosis terapéuticas. Sin embargo, las glucemias de los pacientes con DM2 no se reducen hasta estos niveles debido a que la inhibición del transportador es parcial. Se ha sugerido un posible aumento compensatorio de la actividad de otros transportadores que participan pero en menor cuantía porcentual en la reabsorción de glucosa. Por otra parte, datos recientes apuntan que la glucosuria inducida por la inhibición de SGLT-2 se asocia a una mayor sensibilidad a la insulina a nivel muscular, y paradójicamente a un «inexplicable», por el momento, aumento de la producción endógena de glucosa junto a un incremento de la concentración en ayunas de

Tabla 2 Resumen de los principales estudios clínicos con dapagliflozina

Referencia	Pacientes	Tratamiento	Tiempo (semanas)	HbA _{1c}	Pérdida ponderal	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Urato (μmol/l)	Hipoglucemias
16	DM2 control deficiente (n = 801)	DAPA 10 mg/día vs. GLIP	52	↓0,52%	↓3,2 kg	↓4,3	↓1,6	ND	3,4% vs. 39,7%
20	DM2 (n = 145)	DAPA 10 mg/día vs. placebo	24	↓0,89%	↓3,2 kg	↓3,6	↓2,0	↓51,7	2 vs. 2 episodios
21	DM2 sin complicaciones (n = 1.399)	DAPA 10 mg/día vs. placebo	ND	↓0,60%	↓1,75%	↓4,43	↓1,44	↓42,46	↓1,21%
22	DM2 (n = 280)	DAPA 10 mg/día vs. placebo	24	↓0,97%	↓0,14 kg	↓3,4	↓3,1	↓26,2	0
18	DM2 sin complicaciones	DAPA 10 mg/día vs. placebo	48	↓1,21%	↓0,69 kg	↓2,2	↓2,4	ND	0
23	DM2 control deficiente con otros ADO (n = 29.878)	DAPA 10 mg/día vs. otros ADO	ND	↓0,59%	↓2,06%	↓3,20	↓1,74	ND	↓1,20%
				↓0,78%	↓2,80%	↓2,39	ND	↓12,1%	ND

ADO: antidiabético oral; DAPA: dapagliflozina; DM2: diabetes mellitus tipo 2; GLIP: glipizida; ND: no disponible; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

glucagón³⁰. Todo ello comporta una reducción moderada de la glucemia plasmática con un bajo riesgo de hipoglucemias.

Peso corporal

El 85% de los pacientes con DM2 presentan sobrepeso/obesidad³¹. Según datos nacionales, el 50% de los pacientes con un diagnóstico de diabetes tienen un índice de masa corporal superior a 30 kg/m² y cerca del 60% presenta obesidad abdominal valorada según el índice cintura/cadera³. La grasa abdominal se asocia a resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y a dislipidemia aterogénica. En estos pacientes es difícil conseguir una reducción ponderal, por lo que cualquier antidiabético oral que facilite el control del peso corporal es bienvenido.

La glucosuria constante y mantenida a lo largo del tiempo producida por este grupo farmacológico se ha asociado a una pérdida calórica por vía renal de aproximadamente 280 kcal/día, hallazgo que se podría relacionar con una pérdida moderada e involuntaria de peso. Los estudios clínicos con dapagliflozina han conseguido reducciones del 1 al 3% de peso corporal, ya sea en monoterapia o en combinación^{16,18,20-23} (tabla 2). Esta pérdida ponderal es debida a una disminución de la masa grasa constatada por cambios de absorción dual de rayos X y, principalmente, a expensas del tejido adiposo visceral y subcutáneo medido mediante resonancia magnética³². Estos efectos se mantienen después de 2 años de tratamiento con dapagliflozina sin afectar a los marcadores de recambio o densidad mineral ósea en pacientes con DM2 no controlados adecuadamente

con metformina³³. De acuerdo con esta falta de efecto en la densidad mineral ósea, recientemente se ha comunicado que la dapagliflozina no se asocia a un aumento del riesgo de fracturas³⁴.

Presión arterial

La diuresis osmótica secundaria al aumento de la concentración de glucosa en orina permite explicar el efecto diurético de estos fármacos. Fruto de esta pérdida de volemia, diferentes estudios con dapagliflozina han demostrado reducciones en la presión arterial sistólica de 2 a 4,5 mmHg y en la presión arterial diastólica de 1 a 3 mmHg^{16,18,20-23} (tabla 2). Los estudios de intervención en pacientes con DM2 han demostrado que la reducción de la presión arterial se acompaña de un descenso del 27% en el riesgo de infarto de miocardio mortal y no mortal³⁵. A pesar de los modestos pero significativos descensos de la presión arterial registrados en los estudios clínicos con dapagliflozina, no debemos olvidar que una reducción de 5 mmHg en la presión arterial sistólica se asocia a una reducción del riesgo relativo de episodios cardiovasculares graves del 14,2% (intervalo de confianza del 95%, del 8,6% al 19,5%) y del 12,1% (del 2,9% al 20,4%) según el filtrado glomerular sea normal o disminuido, respectivamente³⁶.

Perfil lipídico

El patrón lipídico característico de la DM2 consiste en un aumento moderado de la concentración de triglicéridos,

descenso de la concentración del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y aumento de partículas LDL pequeñas y densas³⁷. Estas alteraciones lipídicas, también conocidas como dislipidemia aterogénica, suelen preceder al diagnóstico de la diabetes en muchos casos, especialmente en los sujetos con obesidad central y resistencia a la insulina. El predominio de partículas LDL pequeñas y densas, también denominado patrón B, se asocia con la trigliceridemia basal, de forma que en la mayor parte de pacientes con DM2 y trigliceridemia superior a 150 mg/dl predominan las partículas LDL correspondientes al fenotipo B³⁸.

Los estudios con dapagliflozina han mostrado un efecto beneficioso en el colesterol HDL, tanto en monoterapia como en terapia combinada. Un estudio con una muestra de 30.000 pacientes en Estados Unidos reveló un aumento del 6,32% del colesterol HDL frente a un grupo control tratado con otros antidiabéticos orales²³. Sin embargo, la dapagliflozina no parece tener efectos significativos en las concentraciones de colesterol LDL y triglicéridos^{16,24,39}. Resultados similares se han observado en terapias combinadas junto a otros antidiabéticos orales, indicando un papel independiente a estos fármacos. Hacen falta estudios clínicos que evalúen la posible repercusión de estos cambios lipídicos en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares a largo plazo.

Función renal

Se han descrito leves descensos del filtrado glomerular estimado en los estudios clínicos con dapagliflozina que aparecen al iniciar el tratamiento con un gradual retorno a los valores basales en la semana 24, permaneciendo la función renal estable a lo largo de 102 semanas¹⁹. No se han documentado aumentos en la excreción urinaria de albúmina^{16,20,24,40,41}.

Por lo que hace referencia a los niveles de ácido úrico, conocido factor de riesgo cardiovascular^{42,43}, los estudios con dapagliflozina han demostrado importantes descensos del ácido úrico sérico, con una reducción media de 41,50 μmol/l²⁰⁻²³ (tabla 2).

Impacto cardiovascular

Se han llevado a cabo estudios a corto y medio plazo para determinar los posibles beneficios cardiovasculares de la dapagliflozina en pacientes con DM2. Un reciente metaanálisis sobre los episodios cardiovasculares en 6.300 pacientes tratados con dapagliflozina de 14 ensayos clínicos reveló una *odds ratio* de 0,73 (IC del 95%, 0,46-1,16) comparado con el grupo control¹⁸, pero los datos no son concluyentes. Estudios independientes de la FDA y la EMA mostraron un resultado parecido (OR: 0,82, IC del 95%, 0,58-1,15)⁴⁴.

En un estudio de simulación a 20 años, la adición de dapagliflozina a las opciones terapéuticas disponibles en la actualidad mostró una reducción relativa en la incidencia de infarto de miocardio, ictus, mortalidad cardiovascular y por cualquier causa del 13,8, el 9,1, el 9,6 y el 5%, respectivamente²³.

Aunque todos estos hallazgos parecen descartar que el tratamiento con dapagliflozina se acompañe de un incremento del riesgo cardiovascular, habrá que esperar a abril de 2019, momento de finalización y análisis de resultados

de un estudio prospectivo con objetivos cardiovasculares, el *Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events* (DECLARE-TIMI58).

Conclusiones

La DM2 se acompaña de un elevado riesgo vascular y los estudios de los principales factores de riesgo en esta población específica ponen de manifiesto que estamos lejos de alcanzar los estándares de control glucémico, ponderal, lipídico y de presión arterial. La dapagliflozina, inhibidor de SGLT-2 con un mecanismo de acción independiente de la insulina, ofrece una buena eficacia clínica sobre la base de las reducciones en HbA_{1c} conseguidas en diferentes escenarios clínicos, y con una baja propensión intrínseca para causar hipoglucemia. Además, facilita la pérdida de peso en los pacientes con DM2 mediante la inducción de una glucosuria controlada, y se acompaña de un discreto descenso de la presión arterial, moderado incremento HDL e importantes reducciones de ácido úrico.

Así pues, este fármaco contribuye al control glucémico y facilita el control de las principales comorbilidades asociadas a la DM2 como la obesidad, la hipertensión arterial leve y el síndrome de HDL bajo. Sus posibles beneficios sobre el riesgo cardiovascular a largo plazo están siendo valorados en un ensayo clínico aleatorizado que finalizará en 2019.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87:4-14.
2. UK Prospective Diabetes Study Group VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia.* 1991;34:877-90.
3. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia.* 2012;55:88-93.
4. Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care.* 2012;35:774-9.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with

- conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837–53.
6. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977–86.
 7. Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes Care*. 1990;13:610–30.
 8. DeFronzo RA. Banting lecture. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58:773–95.
 9. Saely CH, Drexel H. Is type 2 diabetes really a coronary heart disease risk equivalent. *Vascu Pharmacol*. 2013;59:11–8.
 10. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383–93.
 11. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580–91.
 12. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Inhibition of renal glucose reabsorption: A novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2008;14:782–90.
 13. Meng W, Ellsworth BA, Nirschl AA, McCann PJ, Patel M, Girotra RN, et al. Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem*. 2008;51:1145–9.
 14. Komoroski B, Vachharajani N, Boulton D, Kornhauser D, Gerald M, Li L, et al. Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85:520–6.
 15. Gerich JE, Bastien A. Development of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011;4:669–83.
 16. Nauck MA, del Prato S, Meier JJ, Durán-García S, Rohwedder K, Elze M, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: A randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care*. 2011;34:2015–22.
 17. González Albarrán O, Ampudia-Blasco FJ. Dapagliflozina, el primer inhibidor SGLT 2 en el tratamiento de la diabetes tipo 2. *Med Clin (Barc)*. 2013;141 Suppl. 2:36–43.
 18. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159:262–74.
 19. Ptaszynska A, Johnsson KM, Parikh SJ, de Bruin TW, Apanovitch AM, List JF. Safety profile of dapagliflozin for type 2 diabetes: Pooled analysis of clinical studies for overall safety and rare events. *Drug Saf*. 2014;37:815–29.
 20. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care*. 2010;33:2217–24.
 21. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: Sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Med*. 2012;44:375–93.
 22. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care*. 2012;35:1473–8.
 23. Dziuba J, Alperin P, Racketa J, Illoeje U, Goswami D, Hardy E, et al. Modeling effects of SGLT-2 inhibitor dapagliflozin treatment versus standard diabetes therapy on cardiovascular and microvascular outcomes. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:628–35.
 24. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin; a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;375:2223–33.
 25. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, Isqal N, Mansfield TA, List JF. Dapagliflozin add on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: A randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMJ*. 2013;11:43.
 26. Orme M, Fenici P, Lomon ID, Wygant G, Townsend R, Roudaut M. A systematic review and mixed-treatment comparison of dapagliflozin with existing anti-diabetes treatments for those with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by sulfonylurea monotherapy. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6:73.
 27. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care*. 2010;33:1389–94.
 28. Frier BM, Scherthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 2:S132–7.
 29. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:650–7.
 30. Merovcic A, Solis-Herrera C, Daniele G, Eldor R, Fiorentino TV, Tripathy D, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest*. 2014;124:509–14.
 31. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: Close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1930–5.
 32. Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycaemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1020–3.
 33. Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:159–69.
 34. Ptaszynska A, Mansfield T, Apanovitch AM, Johnsson KM, Johnson E, Parikh SJ, et al. Dapagliflozin, selective SGLT2 inhibitor, does not increase risk of fractures. *Diabetes*. 2014;63 Suppl 1:A282.
 35. Huang ES, Meigs JB, Singer DE. The effect of interventions to prevent cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*. 2001;111:633–42.
 36. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure lowering and major cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2013;347:f5680.
 37. Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2009;5:150–9.
 38. Taskinen MR. Diabetic dyslipidemia. *Atheroscler Suppl*. 2002;3:47–51.
 39. Wilding JP, Norwood P, T'joen C, Bastien A, List JF, Fiedorek FT. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: Applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care*. 2009;32:1656–62.
 40. Strojek K, Yoon KH, Hrubá V, Elze M, Langkilde AM, Parikh S. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: A randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:928–38.
 41. Wilding JP, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, et al. Dapagliflozin 006 Study Group. Long-term efficacy of

- dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;156:405–15.
42. Soltani Z, Rasheed K, Kapusta DR, Reisin E. Potential role of uric acid in metabolic syndrome, hypertension, kidney injury, and cardiovascular diseases: Is it time for reappraisal? *Curr Hypertens Rep*. 2013;15:175–81.
43. Van Holten TC, Waanders LF, de Groot PG, Vissers J, Hoefer IE, Pasterkamp G, et al. Circulating biomarkers for predicting cardiovascular disease risk; a systematic review and comprehensive overview of meta-analyses. *PLoS One*. 2013;8:e62080.
44. European Medicines Agency. Assessment Report: Forxiga (Dapagliflozin). Procedure no EMEA/H/C/002322. London: European Medicines Agency; 2012 [consultado 1 Abril 2013]. Disponible en: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf.