

ARTÍCULO ESPECIAL

Mecanismos de acción de los inhibidores de cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 —SGLT2—: Más allá del control de la glicemia



Andrés Felipe Buitrago Sandoval^{a,b,c,d,*} y Carlos Andrés Sánchez Vallejo^e

^a Cuidado crítico, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

^b Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

^c Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

^d Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia

^e Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

Recibido el 11 de diciembre de 2019; aceptado el 18 de diciembre de 2019

PALABRAS CLAVE

Diabetes;
Insuficiencia
cardiaca;
Tratamiento

KEYWORDS

Diabetes;
Heart failure;
Treatment

Resumen Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (i-SGLT2) ejercen su efecto hipoglucemiante a través de la inhibición de la reabsorción de glucosa en el riñón. Sin embargo, los efectos cardiovasculares, renales y en falla cardíaca parecen ocurrir de manera independiente al efecto hipoglucemiante de estos fármacos. Los principales mecanismos de acción que explican sus beneficios cardiovasculares son el efecto hipotensor y la disminución en las presiones de llenado, efectos directos en el metabolismo de la célula miocárdica, reducción de la microalbuminuria, efectos metabólicos no glicémicos y disminución del tejido adiposo, aumento del hematocrito y uricosuria. En este artículo se describe cada uno de estos mecanismos novedosos.

© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Mechanism of action of Type 2 Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitors: Beyond glycaemic control

Abstract Type 2 Sodium-Glucose Cotransporter (SGLT2) Inhibitors exercise their glucose-lowering effect through the inhibition of glucose reabsorption in the kidney. However, the cardiovascular and renal effects, as well as in those of cardiac failure, seem to occur independently from the glucose-lowering effects of these drugs. The principal mechanisms of action that explain their cardiovascular benefits are the hypotensive effect and the decrease in fill

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: abuitrag@uniandes.edu.co (A.F. Buitrago Sandoval).

pressures, as well as direct effects on the metabolism of the myocardial cell. There is also a reduction in the urine albumin, as well as non-glycaemic effects, and a decrease in adipose tissue, with an increase in haematocrit and urine uric acid. Each one of these novel mechanisms is described in this article.

© 2019 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (i-SGLT2) ejercen su efecto hipoglicemiante a través de la inhibición de la reabsorción de glucosa en el riñón. Sin embargo, los efectos cardiovasculares, renales y en falla cardíaca parecen ocurrir de manera independiente al efecto hipoglicemiante de estos fármacos¹. Por tanto, es fundamental entender y describir a profundidad los mecanismos fisiológicos involucrados en la protección cardiovascular.

Cada uno de los i-SGLT2 disponibles (empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina) han demostrado disminuir los eventos cardiovasculares, principalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca, según múltiples estudios clínicos controlados, metaanálisis y estudios de vida real²⁻⁵. Estos beneficios cardiovasculares van más allá de su efecto hipoglicemiante y ocurren muy tempranamente para ser explicados por la pérdida de peso que producen (2 a 3 kg). La rápida separación de las curvas del brazo activo *versus* placebo en los estudios clínicos, indica que los efectos beneficiosos están relacionados con la reducción de eventos asociados a insuficiencia cardíaca. En este capítulo se revisan los mecanismos de acción de los i-SGLT2, más allá de su efecto en la glucosa, que podrían explicar la disminución de los eventos cardiovasculares⁶.

El conjunto de efectos cardiovasculares no glicémicos de los i-SGLT2 se puede resumir de la siguiente manera:

- Efecto hipotensor
- Efectos miocárdicos
- Efectos renales hemodinámicos y reducción de la microalbuminuria
- Efectos renales no hemodinámicos: efectos antiinflamatorios
- Efectos metabólicos no glicémicos y disminución del tejido adiposo
- Disminución de la hipoxia renal
- Aumento del hematocrito
- Uricosuria

Efecto hipotensor y reducción en las presiones de llenado

Uno de los principales mecanismos propuestos por los cuales los i-SGLT2 disminuyen los eventos cardiovasculares, es la disminución de la precarga del ventrículo izquierdo debido a su efecto diurético y natriurético. La inhibición del SGLT2 en el túbulo proximal causa natriuresis y glucosuria y la diuresis

osmótica resultante tiene efectos favorables en la curva de Frank-Starling de un corazón diabético, además de pérdida de peso y disminución en las cifras de presión arterial (entre 3 y 5 mm Hg de reducción de la presión arterial sistólica y 1 a 2 mm Hg de la diastólica). Esta disminución de la presión arterial explica la reducción de la rigidez arterial y la mejora de la función endotelial demostradas en algunos estudios clínicos⁷.

Efectos miocárdicos

Las células miocárdicas son capaces de generar energía a partir de distintos sustratos, como glucosa, ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos⁸. Los i-SGLT2 pueden aumentar la generación de ATP en el miocardio y optimizar el metabolismo celular a partir de una mayor utilización de cuerpos cetónicos por las células miocárdicas. En un estudio reciente se documentó que el uso de empagliflozina en ratones aumenta de manera significativa los niveles de cetonas, tanto en ayuno como postprandial, y que dicho aumento optimizaba la producción de ATP en el miocardio y se asociaba con una mejora de la función ventricular⁹.

Otro mecanismo propuesto para la mejora de la función ventricular y de los desenlaces favorables vistos en falla cardíaca, consiste en la disminución de la concentración intracelular de sodio y calcio (marcadores de disfunción ventricular y falla cardíaca). Baartscheer *et al.* demostraron que la exposición a empagliflozina inhibe el intercambiador de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$, en los cardiomiocitos, lo que se traduce en menor concentración de sodio intracelular, y en activación del intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$, con lo cual también hay reducción de los niveles de calcio en el interior de la célula cardíaca. Este conjunto de cambios en las concentraciones iónicas puede ejercer un rol protector sobre los cardiomiocitos¹⁰.

Efectos renales hemodinámicos y reducción de la microalbuminuria

Los i-SGLT2 son los únicos diuréticos conocidos que actúan en el túbulo proximal. Este efecto natriurético causa retroalimentación túbulo-glomerular al aumentar el envío de sodio a la mácula densa en el aparato yuxtaglomerular, lo cual conlleva vasoconstricción de la arteriola renal aferente y disminución de la presión intraglomerular con la conse-

cuenta reducción de la hiperfiltración glomerular, y explica, a largo plazo, su efecto renoprotector^{11,12}.

Al compararlos con los diuréticos clásicos, como furosemida, los i-SGLT2 reducen selectivamente el volumen intersticial con mínima disminución del volumen intravascular, lo que secundariamente impediría la activación neurohumoral que ocurre cuando se depleta el volumen intravascular y que trae efectos deletéreos en la remodelación cardíaca de los pacientes con insuficiencia cardíaca¹³. Otra diferencia de los i-SGLT2 respecto a los diuréticos tradicionales es su efecto sobre los niveles de ácido úrico; mientras los i-SGLT2 son uricosúricos, los diuréticos de asa aumentan sus niveles plasmáticos, causando aumento de las especies reactivas de oxígeno, elevación de múltiples citoquinas y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona^{14,15}.

Efectos renales no hemodinámicos: rol antiinflamatorio

La captación excesiva de glucosa en las células tubulares induce a un aumento en la expresión de sustancias inflamatorias potencialmente deletéreas para la célula. La inhibición del cotransportador SGLT2 bloquea la captación de glucosa por las células tubulares renales, lo que disminuye la expresión de mediadores inflamatorios. En un estudio realizado por Panchapakesan *et al.* con cultivos de células que tenían expresión aumentada de SGLT2 se documentó que agregar empagliflozina inhibía la expresión del TLR4 (toll like receptor), un receptor envuelto en la vía de señalización del NF- κ B y la producción de IL-6. Esos efectos antiinflamatorios podrían ejercer un rol protector para las células renales¹⁶.

Un estudio publicado en el 2018, realizado en 33 pacientes diabéticos que recibían dapagliflozina por 6 semanas y luego de un período de lavado recibían placebo por otras 6 semanas, encontró que la administración de dapagliflozina se asociaba con menor excreción urinaria de marcadores inflamatorios, como la IL-6. Esta menor expresión de citoquinas a nivel renal se asoció con una reducción en la fracción excretada de IgG y de IgG4, que son marcadores de daño glomerular¹⁷.

Efectos metabólicos no glicémicos

La reducción de los niveles de glucosa con el uso de iSGLT2 activa diversos mecanismos de gluconeogénesis hepática, lo que lleva a movilización de reservas de glucógeno. Esto puede generar depleción de glucógeno hepático, que activa vías en las que se prioriza el uso de glucosa en órganos fundamentales como el cerebro. Todo lo anterior hace que los demás tejidos utilicen otras fuentes de energía¹⁸. De esta manera, hay mayor lipólisis y liberación de ácidos grasos no esterificados, que serán utilizados por el hígado para la formación de cetonas¹⁹.

Los pacientes que reciben i-SGLT2 periódicamente tienen pérdida de masa grasa, disminución de la grasa visceral y reducción de la esteatosis, efectos que son potencialmente beneficiosos para la salud cardiovascular²⁰.

Disminución de la hipoxia renal

Algunos trabajos han demostrado que los pacientes diabéticos desarrollan hipoxia a nivel del parénquima renal. Este proceso es causado por un aumento en la demanda metabólica en las células renales como consecuencia de una absorción aumentada de glucosa en estados de hiperglicemia. La inhibición del cotransportador SGLT2 reduce el consumo de energía implicado en la reabsorción de glucosa y deja a la célula en un balance más favorable de oxígeno, manteniendo la integridad celular¹².

Aumento del hematocrito

Los pacientes diabéticos expuestos a terapia con inhibidores del cotransportador SGLT2 tienen aumento del hematocrito de entre 2 y 4%. Este efecto no ocurre en relación con el aumento de la diuresis, por lo que no puede ser explicado como consecuencia de una hemoconcentración. Después de iniciarse tratamiento con i-SGLT2 hay un aumento en los niveles de eritropoyetina, lo que aumenta el conteo de reticulocitos. Como se mencionó previamente, el tratamiento con i-SGLT2 reduce la hipoxia en las células del túbulo proximal. Este ambiente de menor estrés metabólico y mayor aporte de oxígeno permite que los fibroblastos se mantengan en condiciones apropiadas para la producción de eritropoyetina. Todo lo anterior se asocia con menor progresión de la enfermedad renal crónica lo que mejora el pronóstico de estos pacientes²¹. Adicionalmente, el aumento de la hemoglobina y del hematocrito optimiza el aporte de oxígeno a los tejidos, preserva la función cardíaca y optimiza el gasto cardíaco, lo que se traduce finalmente en mejor perfusión renal, que podría explicar parcialmente la disminución de los desenlaces cardiovasculares y de los efectos renoprotectores²².

Uricosuria

La inhibición del cotransportador SGLT2 en el túbulo proximal produce mayor concentración de glucosa en el filtrado glomerular en su paso a lo largo de la nefrona. Esta concentración elevada aumenta la actividad del transportador GLUT9, que se encarga de incrementar la absorción de glucosa intercambiándola por ácido úrico. De esta manera, los pacientes tratados con i-SGLT2 tienen una reducción del 10 al 15% en los niveles de ácido úrico plasmático²³. La reducción en los niveles de ácido úrico se ha asociado con menor riesgo de enfermedades cardíacas y renales en pacientes diabéticos²⁴.

En conclusión, son muchos mecanismos potenciales los que podrían explicar los beneficios encontrados en pacientes con falla cardíaca y de alto riesgo cardiovascular cuando se agrega i-SGLT2 al tratamiento. Con su uso clínico en los próximos años, seguramente se podrán entender con mayor precisión todos los mecanismos envueltos.

En la [tabla](#) se resumen algunos de los efectos que producen los i-SGLT2 en distintos parámetros clínicos que pueden resultar útiles para la reducción de eventos cardiovasculares y de desenlaces relevantes en falla cardíaca.

Tabla Efectos de los iSGLT2 en algunos parámetros clínicos en pacientes diabéticos

Estadio de ERC	Presión sistólica	Presión diastólica	HbA1c	Peso	Albuminuria	TFG estimada	Ácido úrico	Hematocrito
1-2	↓3-5 mmHg	↓1-2 mmHg	↓0.6-0,9%	↓2-3 kg	↓30-50%	↓3-5 ml/min	↓10-15%	↑3-5%
3a	↓3-5 mm Hg	↓1-2 mm Hg	↓0.3-0.5%	↓1-2 kg	↓30-50%	↓3-5 ml/min	↓10-15%	↑3-5%
3b	↓3-5 mm Hg	↓1-2 mm Hg	↔	↓1-2 kg	↓30-50%	↓3-5 ml/min	↔	↑3-5%
4	↓3-5 mm Hg	↓1-2 mm Hg	↔	↓1-2 kg	↓30-50%	↓3-5 ml/min	NA	NA
5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Adaptada y modificada de Cherney D, et al. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition and cardiorenal protection⁹.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

- Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus. Cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation*. 2016;134:752–72.
- Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018;61:2108–17.
- Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2018;393:31–9.
- Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation*. 2017;136:249–59.
- Patrono E, Pawar A, Franklin J, Najafzadeh M, Deruaz-Luyet A, Brodovicz K, et al. Empagliflozin and the risk of heart failure hospitalization in routine clinical care: a first analysis from the empagliflozin comparative effectiveness and safety (EMPRISE) study. *Circulation*. 2019;139(8):2822–30.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al., ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2019;ehz486, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
- Verma S, McMurray JJV, Cherney DZ. The Metabolodiuretic promise of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibition: the search for the sweet spot in heart failure. *JAMA Cardiol*. 2017;2:939–40.
- Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, Jaswal JS, Stanley WC. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90:207–58.
- Verma S, Rawat S, Kim L, Ho, Wagg C, Zhang L, Teoh H, et al. Empagliflozin increases cardiac energy production in diabetes. novel translational insights into the heart failure benefits of SGLT2 inhibitors. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science*. 2018;3:575–87.
- Baartscheer A, Schumacher A, Wüst R, Fiolet J, Stienen G, Coronel R, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia*. 2017;60:568–73.
- Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Zannad F. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiol*. 2017;2:1025–9.
- Cherney DZ, Odutayo A, Aronson R, Ezekowitz J, Parker JD. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition and cardiorenal protection: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2511–24.
- Karg MV, Bosch A, Kannerkerl D, Striepe K, Ott C, Schneider MP, et al. SGLT-2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: a randomised controlled trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17:5.
- Wilcox CS, Shen W, Boulton DW, Leslie BR, Griffen SC. Interaction between the sodium-glucose-linked transporter 2 inhibitor dapagliflozin and the loop diuretic bumetanide in normal human subjects. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(4.):e007046.
- Butler J, Hamo CE, Filippatos G, Pocock SJ, Bernstein RA, Brueckmann M, et al. EMPEROR Trials Program The potential role and rationale for treatment of heart failure with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1390–400.
- Panchapakesan U, Pegg K, Gross S, Komala MG, Mudaliar H, Forbes J, et al. Effects of SGLT2 inhibition in human kidney proximal tubular cells-renalprotection in diabetic nephropathy? *PLoS One*. 2013;8:e54442.
- Dekkers C, Petrykiv S, Laverman G, Cherney D, Gansevoort R, Heerspink H. Effects of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular and tubular injury markers. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:1988–93.
- Thomas MC, Cherney DZ. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia*. 2018;61:2098–107.
- Ferrannini E. Sodium-glucose co-transporters and their inhibition: clinical physiology. *Cell Metab*. 2017;26:27–38.
- Bolinder J, Ljunggren Ö, 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 glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1020–31.
- Sano M, Goto S. Possible mechanism of hematocrit elevation by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and associated beneficial renal and cardiovascular effects. *Circulation*. 2019;139:1985–7.
- Sano M, Takei M, Shiraishi Y, Suzuki Y. Increased hematocrit during sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy indicates recovery of tubulointerstitial function in diabetic kidneys. *J Clin Med Res*. 2016;8:844–7.
- Lytvyn Y, Škrčić M, Yang GK, Yip PM, Perkins BA, Cherney DZ. Glycosuria-mediated urinary uric acid excretion in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015;308:F77–83.
- Lytvyn Y, Perkins BA, Cherney DZ. Uric acid as a biomarker and a therapeutic target in diabetes. *Can J Diabetes*. 2015;39:239–46.