

## Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2: Efecto de los mecanismos moleculares en el miocardio

Jonatan Navarro Solano<sup>1</sup> & David Villegas Agüero<sup>2</sup>

1. Médico general, Correo electrónico: navarrojs3@hotmail.com
2. Especialista en Cardiología y Medicina Interna. Hospital Monseñor Sanabria. Puntarenas, Costa Rica.

Recibido 12 de noviembre, 2020. Aceptado 08 de diciembre, 2020

### RESUMEN

Los receptores del cotransportador de sodio-glucosa han demostrado una gran relevancia en la función miocárdica. Los receptores tipo 1 se encuentran en el miocardio en valores bajos, sin embargo, se elevan en patologías cardiacas por medio de distintos mecanismos moleculares. Por otra parte, los receptores tipo 2 están ausentes en el miocardio. Los fármacos que inhiben este receptor tienen beneficio cardiovascular evidente en estudios clínicos y experimentales, principalmente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia cardiaca, en los que se ha demostrado una reducción de la mortalidad por causas cardiovasculares y reducción en hospitalización por insuficiencia cardiaca. Existen interrogantes sobre el mecanismo de acción directo de este grupo antihiperlipémicos sobre el cardiomiocito y se han desarrollado hipótesis y teorías para explicar este efecto. El objetivo de este artículo es revisar y analizar los diferentes mecanismos metabólicos, estructurales, funcionales y mitocondriales en un contexto molecular de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2. La acción fisiopatológica del receptor tipo 1 en el miocardio también es importante y se encuentran en desarrollo estudios clínicos para establecer el efecto de su inhibición a nivel cardíaco.

**Palabras clave:** receptor de SGLT1, receptor de SGLT2, inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, diabetes mellitus tipo 2.

### ABSTRACT

Sodium-glucose cotransporter receptors have demonstrated relevance in myocardial function. Type 1 receptors are found in the myocardium in low values, however, they are elevated in cardiac pathologies by means of different molecular mechanisms. On the other hand, type 2 receptors are absent in the myocardium. The drugs that inhibit this receptor have been shown to have a cardiovascular benefit demonstrated in clinical and experimental studies, mainly in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure, presenting a reduction in mortality due to cardiovascular causes and a reduction in hospitalization due to heart failure. Due to the above, many questions arise about the mechanism of direct action of this antihyperglycemic group on cardiomyocyte, which is why they have been developed from hypotheses and theories to clarify this action by medicines. The objective of this article is to analyze the different metabolic, structural, functional and mitochondrial mechanisms in a molecular context of the inhibitors of the sodium-glucose cotransporter type 2. On the other hand, to analyze the pathophysiological action of the type 1 receptor in the myocardium, since that future clinical studies will be developed to establish the effect with its inhibition at the cardiac level.

**Key words:** SGLT1 receptor, SGLT2 receptor, sodium-glucose type 2 cotransporter inhibitors, type 2 diabetes mellitus.

**Abreviaturas:** SGLT: cotransportador sodio-glucosa.

### INTRODUCCIÓN

#### Definición y acción de receptores del cotransportador sodio-glucosa (SGLT):

Los receptores SGLT son portadores de glucosa y sodio; obtienen energía por medio del transporte de glucosa al

acoplarla al gradiente electromecánico de sodio. El tipo 1 y 2 son los más abundantes en el organismo.<sup>1</sup>

Los receptores tipo 1 poseen alta afinidad y baja capacidad, estos transportan dos moléculas de sodio y una molécula de glucosa. Median la captación de glucosa en los enterocitos del intestino delgado y el segmento S3 del túbulo renal proximal. Es importante destacar que los

receptores SGLT1 también están presentes, pero en niveles más bajos en el miocardio sano, su expresión aumenta en condiciones patológicas como isquemia arterial coronaria o insuficiencia cardíaca.<sup>1</sup>

Este receptor se sobreexpresa durante la isquemia cardíaca para mejorar los niveles de trifosfato de adenosina al aumentar la captación de glucosa, también aumenta la glucólisis y así mantener la función metabólica en el cardiomiocito.<sup>1</sup>

Los SGLT2 son receptores de alta capacidad y baja afinidad que transportan una molécula de glucosa y una molécula de sodio, están presentes en el segmento S1 del túbulo proximal de la nefrona y están ausentes en el miocardio.<sup>1</sup>

### Efecto del receptor SGLT1 en el miocardio:

En un estudio experimental con ratones<sup>2</sup>, se sometieron a lapsos de isquemia miocárdica y posteriormente a reperfusión, con el objetivo de analizar el efecto del receptor SGLT1 y de otras moléculas involucradas en su actividad ante estas circunstancias. Los resultados demostraron que como consecuencia de la isquemia cardíaca se elevan los niveles de SGLT1. Dentro del mecanismo en el corazón de este receptor el cual es activado por el AMPK (proteína quinasa activada por el adenosín monofosfato) el cual mantiene las necesidades metabólicas a nivel del miocardio y el ERK (señal extracelular regulada por quinasa) regula la actividad de SGLT1 en estas condiciones patológicas. Por otro lado, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (FCE receptor) que en conjunto con el receptor SGLT1 producen una lesión miocárdica, esta molécula estimula y aumenta los niveles de PKC (proteína C quinasa) y de NoX2 (NADPH oxidasa 2) estos últimos a su vez estimulan a las especies reactivas de oxígeno ocasionando estrés oxidativo y apoptosis en el cardiomiocito. Una de las funciones de PKC es estimular a su vez al AMPK y volver al ciclo de activación de SGLT1. Por ende, se demuestra que en lesiones coronarias isquémicas los niveles de SGLT1 se elevan y estimulan la actividad de varias moléculas que afectan la funcionalidad del miocardio.

En otro estudio experimental con ratas, se les indujo una sobrecarga de presión por medio de la constricción aórtica transversal, con el objetivo de determinar posteriormente al procedimiento los niveles del SGLT1.<sup>3</sup> Los resultados

evidenciaron que los niveles del receptor se elevaron levemente tanto en la función sistólica (fracción de eyección) y del diámetro interno diastólico del ventrículo izquierdo en base al método ecocardiográfico. Se obtuvieron hallazgos de fibrosis miocárdica e hipertrofia ventricular debido a un aumento en la relación de tamaño cardíaco/peso corporal y del diámetro del cardiomiocito. La constricción de la aorta indujo la activación del AMPK y de ERK incrementando los valores del receptor a nivel del ventrículo izquierdo. Como conclusión se demuestra la correlación del efecto de SGLT1 y el desarrollo de la cardiomiopatía hipertrofica secundaria a sobrecarga de presión.

En un estudio experimental realizado en una Universidad de Florencia (Italia)<sup>4</sup>, se incluyeron corazones humanos y se les realizó una biopsia con el objetivo de analizar los niveles de los receptores de cotransportador de sodio glucosa tipo 1 y tipo 2. Los participantes se dividieron en varios grupos. El primero incluía un corazón en condiciones normales, un segundo grupo con datos de isquemia coronaria y un tercer grupo con la presencia de hipertrofia miocárdica. Los resultados demostraron en los grupos de isquemia e hipertrofia miocárdica, un incremento significativo de los valores del receptor SGLT1, en comparación con el receptor de SGLT2, en el grupo sano no se detectaron niveles elevados del receptor tipo 2 en el miocardio.

Se analizaron otras moléculas, el AMPK curso con mayores niveles en el grupo de isquemia ( $p < 0.001$ ), sin embargo, en el grupo de hipertrofia también mostramos niveles elevados en comparación con el grupo control ( $p < 0.01$ ).<sup>4</sup> El ERK 1/2 mostramos mayores niveles en el grupo de hipertrofia ( $p < 0.001$ ) en comparación con el grupo de isquemia. El mTOR (proteína de diana rapamicina en células de mamíferos) y el GADPH (gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa) cursaron con niveles mayores en el grupo de isquemia.<sup>4</sup>

Este estudio tiene implicaciones a nivel terapéutico, pues sugiere que la inhibición del receptor el tipo 1 podría generar beneficio a nivel del miocardio, debido a la supresión de moléculas que participan en su actividad, sin embargo, queda la duda si será posible bloquear todas las vías involucradas en la activación del receptor en especial a nivel mitocondrial.<sup>4</sup>

En el cuadro 1 se hace una correlación entre las moléculas cardíacas y su relación con la actividad del SGLT1.

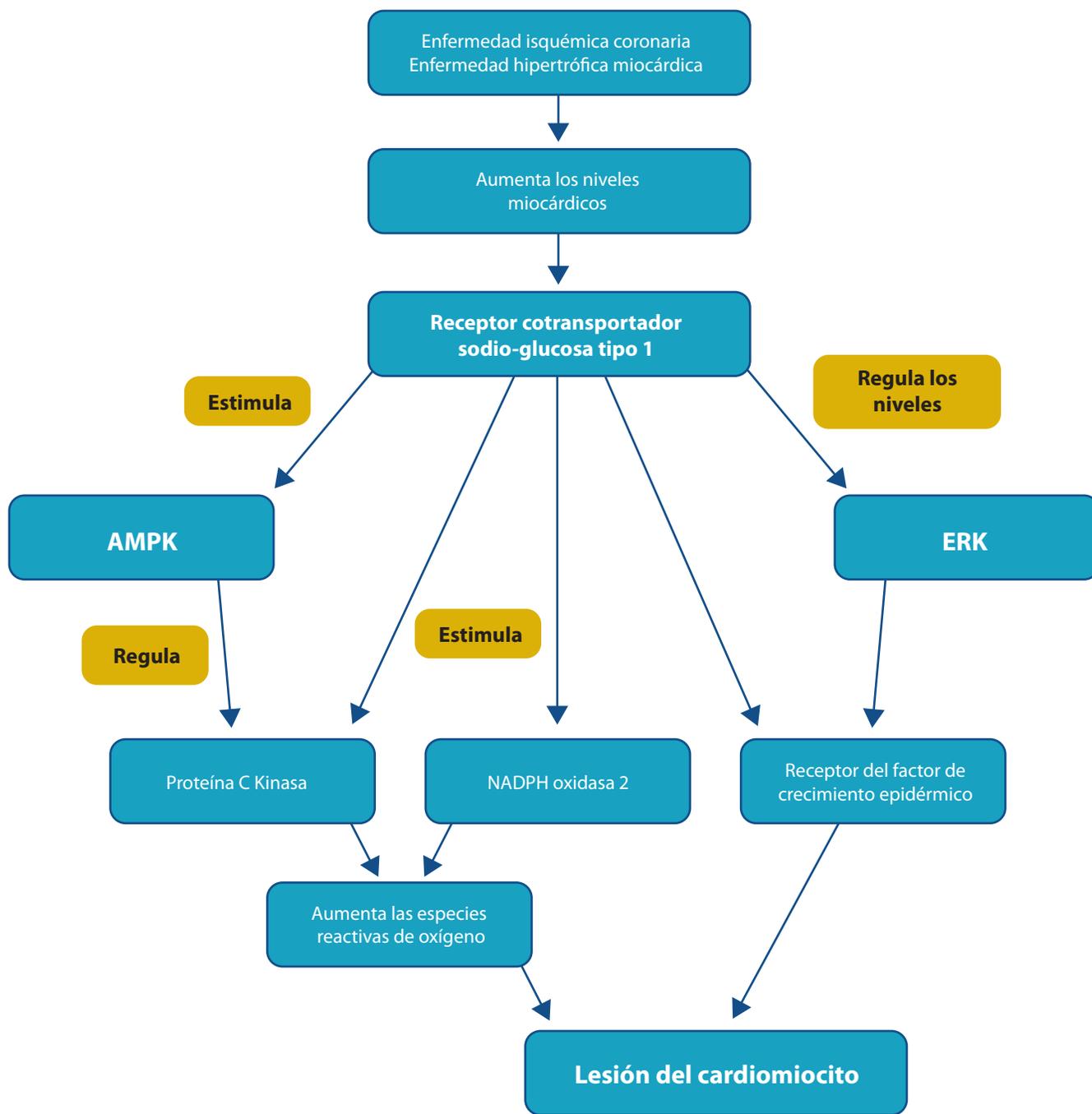
**Cuadro 1**

Moléculas cardíacas y actividad del receptor de cotransportador sodio-glucosa tipo 1

Moléculas cardíacas	Función
AMPK (proteína quinasa activada por el adenosín monofosfato)	Activan y elevan los niveles del receptor a causa de una patología en el miocardio
ERK (señal extracelular regulada por quinasa)	Regulan la actividad del receptor en el miocardio
FCE (receptor del factor de crecimiento epidérmico)	En conjunto con SGLT1 generan lesión miocárdica. Estimula y aumenta los niveles de Proteína C Kinasa y de NoX2
PKC (proteína C quinasa)	Estimula al AMPK para volver a iniciar el ciclo de activación del receptor SGLT1
NoX2 (NADPH oxidasa 2)	Activa las especies reactivas de oxígeno produciendo estrés oxidativo y apoptosis del miocito.

Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2: Efecto de los mecanismos moleculares en el miocardio  
Jonatan Navarro Solano & David Villegas Agüero





### Efecto molecular de los inhibidores SGLT2 en el miocardio:

Mecanismo de acción: reducen las tasas de hiperglicemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, disminuyendo la reabsorción renal de glucosa, aumenta la excreción de glucosa (glucosuria), y aumenta la excreción de sodio urinario (natriuresis).

### Canagliflozina:

La canagliflozina ha demostrado resultados positivos en procesos isquémicos coronarios en donde se obtiene mejoría de los parámetros ecocardiográficos inclusive en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.<sup>5</sup>

En un estudio experimental con cerdos, Baker et al<sup>5</sup> realizaron oclusión de la arteria coronaria circunfleja por

30 minutos con un período de reperfusión de 2 horas, con el objetivo de analizar el efecto de la canagliflozina sobre la función cardiaca. Los resultados demostraron varios cambios en los parámetros cardiacos entre ellos, un aumento del volumen telediastólico ( $p=0.002$ ) y telesistólico ( $P=0.03$ ), reducción en la relación de presión-volumen ventricular, un incremento del volumen sistólico ( $p=0.03$ ) y del gasto cardiaco ( $p=0.05$ ). Se demostró una reducción del tamaño del infarto de hasta un 60% con el uso de canagliflozina ( $p=0.03$ ).<sup>5</sup>

El trabajo sistólico (volumen sistólico más la presión arterial media) demostró una mejoría estadísticamente significativa ( $p<0.001$ ) y la eficiencia sistólica ( $p=0.03$ ), con el uso de la canagliflozina posterior a la reperfusión.<sup>5</sup>

En un estudio experimental, Sayour et al<sup>6</sup> realizaron oclusión de la arteria coronaria en ratas sanas, con el objetivo de evaluar los efectos de la canagliflozina en el proceso de isquemia/reperfusión y su impacto en algunas moléculas relacionadas con estrés oxidativo y apoptosis. El estudio demostró una reducción del tamaño de la isquemia en el miocardio con el uso de canagliflozina en comparación con el grupo control ( $42.5 \pm 2.9\%$  vs  $59.3 \pm 4.2\%$ ,  $p=0.006$ ) y se vio reflejado en una reducción de los niveles de troponina con la canagliflozina ( $p=0.048$ ). El grupo de lesión isquemia/reperfusión mostró un aumento en la presión telesistólica con el uso de canagliflozina en comparación con el grupo control.<sup>6</sup>

El efecto molecular de la canagliflozina a nivel cardiaco demostró una mayor fosforilación en la Coenzima A carboxilasa y AMPK ( $p=0.004$ ), por lo cual generó una reducción de la síntesis de ácidos grasos y por ende una disminución de la acumulación en el miocardio, mejorando su funcionalidad. También demostró mantener la fosforilación de eNOS (isoforma endotelial de la sintasa de óxido nítrico) la cual tuvo un valor significativo ( $p=0.013$ ) por consiguiente mantiene la producción del óxido nítrico con un mayor efecto en la vasodilatación arterial.<sup>6</sup>

Por otro lado, el fármaco mostró un efecto sobre la relación de las moléculas proapoptóticas y antiapoptóticas Bax y Bcl2 respectivamente, ambas se elevaron en el grupo de infarto al miocardio ( $p=0.011$ ). El uso de la canagliflozina demostró una reducción de esta relación Bax/Bcl2 ( $p=0.014$ ). También generó una reducción de la expresión de genes del estrés nitro-oxidativo entre ellos el p47 fosforilado, SOD2 (dismutasa) y la catalasa en comparación con el grupo control ( $p<0.05$ ), generó una reducción significativa en la molécula hidroxinonenal 4 (HNE 4) ( $p=0.037$ ).<sup>6</sup>

### Empagliflozina:

Li C y col,<sup>7</sup> realizaron un estudio en ratones con diabetes mellitus tipo 2, con el objetivo primario de evaluar los cambios ecocardiográficos posterior a la administración de empagliflozina por un lapso de tiempo de 8 semanas. También se analizaron los niveles de las moléculas involucradas en el estrés oxidativo, entre ellas el hidróperóxido lipídico (un radical libre que previene de la peroxidación lipídica), glutatión

peroxidasa (GSH-Px), dismutasa superóxido (SOD), y el malondialdehído (MDA). También los niveles de la relación en la vía Nrf2 (factor nuclear relacionado con el eritroide 2) /ARE (elemento de respuesta antioxidante) y de TGF- $\beta$  (factor de crecimiento transformante beta) /SMAD.<sup>7</sup>

Los resultados de demostraron que con el uso de empagliflozina disminuyó los niveles del hidróperóxido lipídico y el MDA ( $p<0.05$ ) y demostró un aumento en el superóxido dismutasa ( $p<0.05$ ).<sup>7</sup>

Los parámetros ecocardiográficos presentaron cambios estadísticamente significativos posterior al uso de empagliflozina, el diámetro interno diastólico del ventrículo izquierdo ( $3.33 \pm 0.28$ ,  $p<0.001$ ), la masa del ventrículo izquierdo ( $86.49 \pm 9.12$ ,  $p<0.001$ ), la fracción de eyección ( $73.73 \pm 5.79$ ,  $p<0.001$ ) y la relación temprano y tardío diastólico del flujo mitral ( $1.70 \pm 0.24$ ,  $p<0.001$ ), todos estos parámetros mostraron mejoría en comparación con el grupo control.<sup>7</sup>

La vía de Nrf2/ARE está involucrada en la regulación del estrés oxidativo. Se demostró que Nrf2 incrementó sus niveles a la utilización de empagliflozina en comparación al grupo de diabetes ( $p<0.05$ ). Por ende, este iSGLT2 podría estimular la translocación nuclear de Nrf2 y reducir los niveles de estrés oxidativo en los ratones diabéticos.<sup>7</sup>

La vía de señalización TGF- $\beta$ /Smad regula la fibrosis a nivel miocárdico por varios mecanismos y moléculas involucradas TGF- $\beta$ 1, p-Smad2 y p-Smad3 lo cuales generan una regulación positiva, se demostró que la empagliflozina suprimió esta regulación positiva, por otro lado, el Smad7 el cual es un inhibidor de esta vía, y el medicamento generó un aumento de esta enzima, reduciendo la fibrosis miocárdica ( $p<0.05$ ).<sup>7</sup>

La fibrosis se analizó por medio del porcentaje del área en el miocardio en relación a varias moléculas involucradas entre ellas TGF-beta 1, colágeno I, colágeno III y la fracción de tejido conectivo. Se evidenció una reducción de estas enzimas posterior al uso de empagliflozina ( $P<0.05$ ).<sup>7</sup>

También se evaluó los niveles de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) por medio de NOX4, el cual es el de mayor abundancia en el miocardio y está asociada a la cardiomiopatía diabética. Esta molécula se aumentó en los ratones diabéticos y se redujo significativamente con el uso de empagliflozina ( $p<0.05$ ).<sup>7</sup>

Como conclusión este inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, demuestra un beneficio miocárdico en base a la reducción del estrés oxidativo y de la fibrosis por lo cual mejora la función ventricular en tanto en el llenado como en la contractibilidad.<sup>7</sup>

Oshima H y col<sup>8</sup> estudiaron ratones diabéticos tipo 2 con presencia de infarto al miocardio a los que se les administró empagliflozina, con el objetivo de evaluar el efecto del inhibidor de SGLT2 sobre el miocardio con infarto. Los resultados demuestran que en los ratones con diabetes la frecuencia de supervivencia postinfarto sucedió en un 70,4% con el uso de empagliflozina. A nivel metabólico el fármaco incrementó los niveles de beta-hidroxibutirato en el grupo de diabetes en comparación al grupo control, los niveles de ATP (adenosín

trifosfato) miocárdico disminuyeron en el grupo de diabetes, por consiguiente, con el uso de empagliflozina se preservó el uso de ATP generando una mayor energía en el funcionamiento del cardiomiocito.

Con respecto al estrés oxidativo los niveles de las moléculas MDA en conjunto con 4HNE, se incrementaron en el grupo de diabetes en comparación con el grupo control. En particular los valores de superóxido dismutasa 2 (SOD2) tuvieron un aumento con el uso de empagliflozina en el grupo diabético, también los niveles de SIRT3 (sirtuina 3) cursaron con una elevación con empagliflozina, estas proteínas disminuyen la producción de especies reactivas de oxígeno, como consecuencia la reducción del estrés oxidativo y por ende mejoría de la función mitocondrial.<sup>8</sup>

Lim VG y col,<sup>9</sup> estudiaron ratones con y sin diabetes mellitus tipo 2 e infarto al miocardio a los que se les administró canagliflozina en un lapso de 4 semanas, con el objetivo de evaluar el efecto del fármaco sobre el infarto. Los resultados demostraron que el uso de la canagliflozina generó una reducción en la extensión del infarto al miocardio en el grupo de diabetes en comparación con el grupo control, de un 37% a 20% del área en riesgo ( $p=0.001$ ). También se demostró una reducción de la lesión miocárdica por el infarto en el grupo de no diabéticos con el uso de canagliflozina en un 57% en comparación con el grupo control con un 27% ( $p=0.001$ ). Un dato interesante sobre el efecto del uso a corto plazo con la canagliflozina no mostró una gran mejoría en el tamaño del infarto en el grupo no diabéticos un 38% en comparación con el grupo control un 45% ( $p=0.15$ ). Dentro de las conclusiones se demostró que la administración de la canagliflozina a largo plazo produce una reducción significativa en el tamaño del infarto de miocardio, independientemente de la disminución de la glucosa o la presencia de diabetes.<sup>9</sup>

Juni RP y col<sup>10</sup>, analizaron ratas adultas y presencia de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada, y se estudiaron varios grupos (un grupo que involucraba la célula endotelial, otro grupo con el factor de necrosis tumoral alfa, un grupo con célula endotelial en conjunto con L-NAME, otro grupo que involucra a empagliflozina) con el objetivo de analizar el efecto de empagliflozina sobre la célula endotelial microvascular cardiaca (CEMC) posterior a la exposición de factor de necrosis tumoral alfa. Dentro de los resultados se demostró que al aumentar el acortamiento fraccional o aumento de la proporción de acortamiento de la longitud del sarcómero, también mejoraron la relajación del cardiomiocito como lo indica una mayor velocidad de relajación, y un tiempo más corto constante de relajación ( $\tau$ ), sin embargo, se demostró que la unión de las células endoteliales al factor de necrosis tumoral alfa disminuyó estos efectos beneficiosos. La exposición de CEMC con el TNF-alfa (factor de necrosis tumoral alfa) redujo la biodisponibilidad de óxido nítrico, al igual que con la presencia de L-NAME (N metil-nitro-L-arginina metil éster).<sup>10</sup>

Se demostró una afectación en el beneficio del CEMC al inhibir la sintasa de óxido nítrico por medio de L-NAME en comparación con el grupo control ( $p<0.001$ ).<sup>10</sup>

El TNF-alfa reduce la disponibilidad de óxido nítrico en comparación con el grupo control ( $p<0.001$ ), esos niveles fueron muy similares en comparación con el L-NAME.<sup>10</sup>

El uso de empagliflozina en el acortamiento del sarcómero, mostró mejoría en el grupo de células endoteliales con exposición anterior al TNF-alfa ( $p<0.001$ ), esto se traduce que el fármaco preserva la función de CMEC y mejora la contracción de los cardiomiocitos. Además, la empagliflozina mejoró la función diastólica en base a un incremento de la velocidad de la relajación.<sup>10</sup>

También la empagliflozina mostró en el grupo de TNF-alfa y L-NAME en las células endoteliales una reducción en el efecto de ambas moléculas en comparación con el grupo control ( $p<0.001$ ). Produjo una reducción de las especies reactivas de oxígeno tanto en el citoplasma, ( $p<0.001$ ) como a nivel mitocondrial ( $p<0.004$ ), en comparación con el grupo que cursaba con TNF-alfa.<sup>10</sup>

Por ende, la empagliflozina mostró restauración la función fisiológica de la célula endotelial microvascular sobre el cardiomiocito generando una mejoría en la contracción y relajación, reduciendo los niveles de factor de necrosis tumoral y la acumulación de especies reactivas de oxígeno.

Uthman L y col,<sup>11</sup> analizaron las células endoteliales de las arterias coronarias del corazón humano y el uso de inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, con el objetivo de analizar el efecto de empagliflozina y dapagliflozina sobre la reducción de los niveles de factor de necrosis tumoral. Los resultados demostraron que ambos fármacos reducen las especies reactivas de oxígeno por medio del TNF-alfa, con resultados estadísticamente significativos (empagliflozina  $p<0.05$ , dapagliflozina  $p<0.01$ ). También restauraron la disponibilidad del óxido nítrico, el cual se reduce por el efecto de TNF-alfa (empagliflozina y dapagliflozina  $p<0.01$ ), por ende, se demostró que los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 mejoran función endotelial en las arterias coronarias al reducir este marcador inflamatorio y mejorar la función endotelial.<sup>11</sup>

Iborra-Egea O y col<sup>12</sup>, estudiaron ratones con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida, se dividieron en dos grupos, un grupo incluía ratones con insuficiencia cardiaca y sin diabetes y otro grupo con la presencia de diabetes mellitus, con el objetivo de determinar el mecanismo molecular de la empagliflozina en los grupos del estudio. Los resultados demostraron que el mecanismo molecular involucrado en este proceso era por medio del intercambiador sodio/hidrogenión tipo 1 (NHE 1) con un 94.7% y el efecto de este mecanismo fue similar en ambos grupos del estudio.

El proceso fisiopatológico del intercambiador inicia con el ingreso de sodio a la célula y de la movilización de hidrogeniones al espacio extracelular, esto activa a la AKT1 (RAC-alfa serina/treonina-proteína quinasa 1) la cual induce al BIRC2 (proteína 2 que contiene repetición de baculovirales

IAP) permitiendo la degradación de XIAP (inhibidor de la apoptosis ligado al X mediado por proteasoma) y de BIRC5. Posteriormente el NHE activa a NOS2 (óxido nítrico sintasa) la cual estimula la inflamación e hipertrofia de la célula cardíaca. El AKT1 activa a MAPK1/3 (proteína quinasa activada por mitógeno 1/3) y produce la estimulación de RPTOR (proteína reguladora asociada de mTOR) ocasionando hipertrofia y muerte celular del cardiomiocito.<sup>12</sup>

La expresión génica de XIAP y BIRC5 disminuyó 45% y 36%, respectivamente, con el grupo de insuficiencia cardíaca en comparación con el grupo de controles simulados ( $p < 0.01$  para ambos, respectivamente). La empagliflozina demostró que al inhibir estas moléculas NHE1, AKT 1-3 y BIRC2 permite la expresión de los mediadores antiapoptóticos XIAP y BIRC5, reduciendo la progresión de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.<sup>12</sup>

El grupo de ratones sin diabetes tratados con empagliflozina mostraron una regulación positiva en la expresión de ARN mitocondrial de XIAP y BIRC5 en comparación sin el uso del fármaco ( $p = 0.05$ ). El grupo de diabetes tratados con empagliflozina mostraron una regulación positiva de la expresión de ARNm de XIAP y BIRC5 en comparación sin el uso del fármaco ( $p = 0.05$ ).<sup>12</sup>

Los análisis también sugirieron que la empagliflozina podría disminuir aún más la muerte celular de los cardiomiocitos al inhibir la proteína mTOR asociada a la regulación dependiente de AKT (RPTOR) y al disminuir la regulación de las acciones del NOS2.<sup>12</sup>

Como conclusión la empagliflozina demostró la reducción de la apoptosis y del estrés oxidativo por medio de otras vías alternativas.

En el cuadro 2 se resumen el efecto de dos fármacos SGLT2 en varias moléculas cardíacas y su efecto clínico.

### Estudios clínicos de los iSGLT2 a nivel cardiovascular:

La evidencia científica de los efectos cardiovasculares SGLT2 se basa en varios estudios que involucran diferentes fármacos, entre ellos empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina. Los siguientes son los datos más relevantes en cuanto a los desenlaces cardiovasculares:

El estudio EMPAREG-OUTCOME<sup>13</sup> que incluyó participantes diabéticos y con enfermedad cardiovascular, demostró una reducción en el desenlace primario (mortalidad por causas cardiovasculares, infarto no fatal o ictus no fatal) con el uso de empagliflozina (10,5%) en comparación con placebo (12,1%), una reducción en la hospitalización por insuficiencia cardíaca con empagliflozina 2.7% y un 4.1% con placebo, y reducción de mortalidad por cualquier causa con un 5.7% con empagliflozina y un 8.3% con placebo.

El estudio CANVAS<sup>14</sup> incluyó participantes diabéticos tipo 2 y enfermedad cardiovascular, demostró una reducción del desenlace primario (mortalidad por causas cardiovasculares, infarto no fatal, ictus no fatal) con el uso de canagliflozina en comparación con placebo (26.9 vs 31.5 participantes por 1 000 pacientes-años).

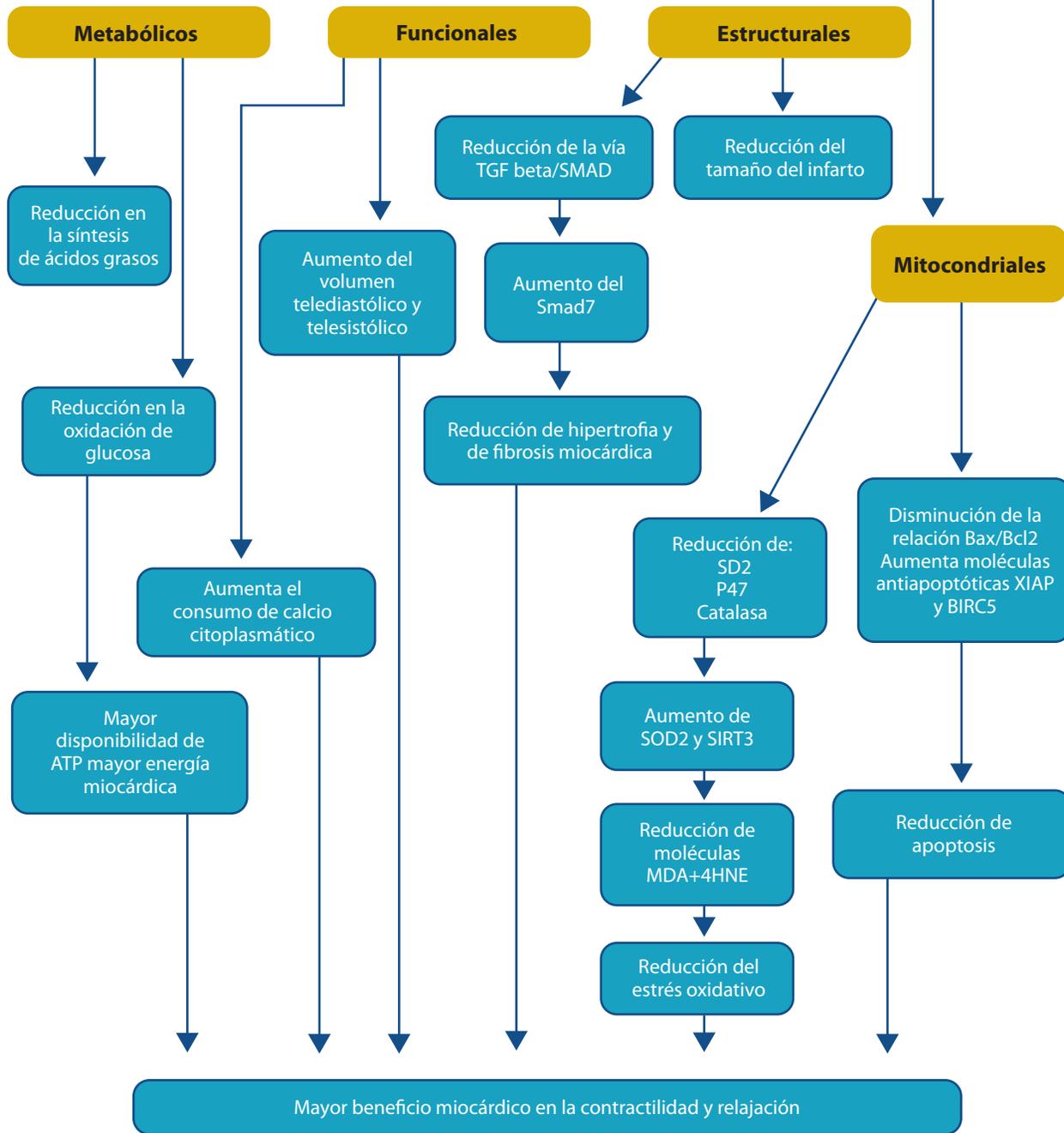
**Cuadro 2**  
Efecto de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en moléculas cardíacas

Fármaco	Moléculas involucradas con los Isglt2	Efecto y acción de los fármacos sobre las moléculas
Canagliflozina	Bax (proapoptótica) Bcl2 (antiapoptótica)	Reducción de la relación Bax/Bcl2, por ende, disminución de la apoptosis de los miocitos
	p47 fosforilado SOD2 (dismutasa) Catalasa	Reducción de la expresión de genes del estrés oxidativo
	Molécula hidoxinonenal	Reducción del estrés oxidativo
Empagliflozina	Hidroperóxido lipídico Malondialdehído MDA	Reducción del estrés oxidativo
	Superóxido de dismutasa	Aumenta la acción antioxidante de esta molécula
	NoX4	Reducción de la molécula por empagliflozina
	Vía Nrf2/ARE	Se elevan sus niveles regulando el estrés oxidativo
	Vía TFG-Beta/Smad	Reducción de esta vía, por ende disminución de la fibrosis miocárdica
	Smad 7	Aumenta sus niveles e inhibe la vía TFG-Beta/Smad
	SOD 2 SIRT3 (sirtuina 3)	Reducción del estrés oxidativo
Factor de necrosis tumoral alfa	Reducción de esta molécula y se disminuye los efectos inflamatorios y mejora la contractilidad miocárdica	

Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2: Efecto de los mecanismos moleculares en el miocardio  
Jonatan Navarro Solano & David Villegas Agüero



## Mecanismos miocárdicos de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2



El estudio DECLARE<sup>15</sup> incluyó participantes con diabetes tipo 2 y con enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Mostró que con el uso de dapagliflozina hubo una mortalidad cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardiaca en un porcentaje de 4.9% y con el uso de placebo un 5.8%, en el desenlace primario (mortalidad por causas cardiovasculares, infarto no fatal o ictus no fatal) no fue inferior a placebo.

En el estudio DAPA-HF<sup>16</sup> se incluyó a pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida, mostró que el desenlace primario (empeoramiento de insuficiencia cardiaca desde hospitalización o visita al servicio de urgencias con terapia intravenosa o mortalidad cardiovascular) con el uso de dapagliflozina fue de un 16,3% y con placebo de un 21,2%, un primer evento por empeoramiento por

**Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2: Efecto de los mecanismos moleculares en el miocardio**  
 Jonatan Navarro Solano & David Villegas Agüero



insuficiencia cardiaca un 10,0% con dapagliflozina y un 13,7% con placebo, con respecto a la mortalidad por causas cardiovasculares. Se demostró hallazgos similares en participantes con diabetes y sin diabetes.<sup>16</sup>

Por ende, en base a estos estudios clínicos han demostrado reducción en la mortalidad y en hospitalizaciones en insuficiencia cardiaca.

## CONCLUSIONES

De este tipo de receptores, el SGLT1 es el único presente en el miocardio, el cual se eleva en situaciones de lesión tanto vascular como miocárdica por medio de diferentes moléculas como el AMPK y el ERK. Por consiguiente, la inhibición de este receptor en condiciones patológicas genera un mayor beneficio, en la actualidad se están realizando estudios que incluye la inhibición tanto de del receptor 1 como el 2, que posiblemente tendrán mayor impacto en la inhibición de varias vías moleculares.

La evidencia científica en los distintos ensayos clínicos ya demostró el beneficio del grupo de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (empagliflozina, dapagliflozina y canagliflozina), en reducción de la mortalidad por causas cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 y reducción en la mortalidad y hospitalización por insuficiencia cardiaca con diabetes mellitus tipo 2 inclusive sin diabetes.

Son muchos los mecanismos moleculares involucrados en los beneficios directos por lo cual se puede reorganizar en mecanismos metabólicos que involucran mayor utilización de la glucosa en el miocardio, reducción de la oxidación de los ácidos grasos, mayor utilización de los cuerpos cetónicos y por ende mayor disponibilidad de moléculas de oxígeno y mejoramiento en la función miocárdica.

El mecanismo funcional involucra un mayor consumo de calcio por ende mejoría en la contractilidad miocárdica, lo cual se refleja en los parámetros ecocardiográficos como el aumento del volumen telediastólico y telesistólico. El mecanismo estructural en la reducción de la hipertrofia miocárdica y de la fibrosis intersticial con disminución de colágeno tipo 1 y 3. El mecanismo mitocondrial involucra varias y complejas vías que convergen en la reducción del estrés oxidativo y de la apoptosis celular.

En base a los estudios experimentales se ha demostrado que el beneficio cardiovascular es un efecto de clase por parte de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2, a pesar que los fármacos pueden actuar en diferentes vías moleculares sobre la célula cardiaca en forma independiente.

Por ende, estos fármacos demuestran que su efecto no es solo en una vía, sino que se involucran varios efectos pleiotrópicos en el beneficio al miocardio, y esto se traduce en una reducción de la mortalidad por causas cardiovasculares y reducción de las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, tanto en diabetes mellitus tipo 2 como sin la presencia de diabetes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Garcia-Ropero A, Santos-Gallego CG, Badimon JJ. SGLT receptors and myocardial ischaemia-reperfusion injury: inhibition of SGLT-1, SGLT-2, or both? *Cardiovasc Res*. 2019; 115(11):1572-1573.
2. Li Z, Agrawal V, Ramratnam M, Sharma RK, D'Auria S, Sincoular A, et al. Cardiac sodium-dependent glucose cotransporter 1 is a novel mediator of ischaemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Res*. 2019; 115(11):1646-1658.
3. Matsushita N, Ishida N, Ibi M, Saito M, Sanbe A, Shimojo H et al. Chronic Pressure Overload Induces Cardiac Hypertrophy and Fibrosis via Increases in SGLT1 and IL-18 Gene Expression in Mice. *Int Heart J*. 2018; 59(5):1123-1133.
4. Di Franco A, Cantini G, Tani A, Coppini R, Zecchi-Orlandini S, Raimondi L et al. Sodium-dependent glucose transporters (SGLT) in human ischemic heart: A new potential pharmacological target. *Int J Cardiol*. 2017; 243:86-90.
5. Baker HE, Kiel AM, Luebbe ST, Simon BR, Earl CC, Regmi A. Inhibition of sodium-glucose cotransporter-2 preserves cardiac function during regional myocardial ischemia independent of alterations in myocardial substrate utilization. *Basic Res Cardiol*. 2019; 114(3):25.
6. Sayour AA, Korkmaz-Icöz S, Loganathan, Ruppert M, Sayour VN, Oláh A, et al. Acute canagliflozin treatment protects against in vivo myocardial ischemia-reperfusion injury in non-diabetic male rats and enhances endothelium-dependent vasorelaxation. *J Transl Med*. 2019; 17(1):127.
7. Li C, Zhang J, Xue M, Li X, Han F, Liu X, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. *Cardiovasc Diabetol*. 2019; 18(1):15.
8. Oshima H, Miki T, Kuno A, Mizuno M, Sato T, Tanno M, et al. Empagliflozin, an SGLT2 Inhibitor, Reduced the Mortality Rate after Acute Myocardial Infarction with Modification of Cardiac Metabolites and Antioxidants in Diabetic Rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2019; 368(3):524-534.
9. Lim VG, Bell RM, Arjun S, Kolatsi-Joannou M, Long DA, Yellon DM. SGLT2 Inhibitor, Canagliflozin, Attenuates Myocardial Infarction in the Diabetic and Nondiabetic Heart. *JACC Basic Transl Sci*. 2019; 4(1):15-26.
10. Juni RP, Kuster DWD, Goebel M, Helmes M, Musters RJP, et al. Cardiac Microvascular Endothelial Enhancement of Cardiomyocyte Function Is Impaired by Inflammation and Restored by Empagliflozin. *JACC : BASIC TO TRANSLATIONAL SCIENCE VOL. 4, NO. 5*, 2019.
11. Uthman L, Homayr A, Juni RP, Spin EL, Kerindongo R, Boomsma M, et al. Empagliflozin and Dapagliflozin Reduce ROS Generation and Restore NO Bioavailability in Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ -Stimulated Human Coronary Arterial Endothelial Cells. *Cell Physiol Biochem*. 2019;53(5):865-886.
12. Iborra-Egea O, Santiago-Vacas E, Yurista SR, Lupón J, Packer M, Heymans S, et al. Unraveling the Molecular Mechanism of Action of Empagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction With or Without Diabetes. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science* 2019.
13. 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; 373:2117-2128.
14. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:644-657.
15. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato E, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380:347-357.
16. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Lars Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303

