

## COMENTARIO EDITORIAL

# Agentes antidiabéticos: ¿todo paciente diabético debe recibir un inhibidor de SGLT2?



Ángel R.  
González-Medina

Ángel R. González-Medina, MD, FACC, FAHA

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una de las enfermedades metabólicas crónicas más comunes que favorece el desarrollo de enfermedad cardiovascular, la cual representa la causa de muerte en al menos el 80% de los pacientes diabéticos, constituyendo un problema serio de salud (1,2,3). La prevalencia de diabetes en el 2017 era de 425 millones de casos y se espera que aumente a 629 millones para el 2045, lo que puede estar relacionado de manera significativa con un estilo de vida no saludable, aumento desproporcionado de la obesidad, un mayor envejecimiento de la población mundial, el diagnóstico más temprano y, paradójicamente, el adecuado tratamiento de la enfermedad (1,2).

Los trastornos metabólicos característicos de la diabetes son la resistencia a la insulina, hiperglucemia y metabolismo lipídico alterado, induciendo la existencia de un estado inflamatorio sistémico crónico subagudo, y estrés oxidativo (4,5). Estas dos características de la diabetes son fundamentales para causar un proceso molecular de inflamación y de fibrosis, claves en el riesgo cardiovascular inducido por esta enfermedad (6,7).

Múltiples componentes están envueltos en la fisiopatología de la DM2, especialmente la resistencia a la insulina en el músculo e hígado y el eventual fallo de células  $\beta$  del páncreas. Entre otros mecanismos asociados, se incluye la hiperglucagonemia, la deficiencia de incretina o resistencia a esta, el aumento de la reabsorción renal de glucosa, la lipólisis aumentada y la alteración en la función hipotalámica reguladora del apetito (8).

Con este sustrato fisiopatológico, resulta lógico que el tratamiento de la DM2 requiera más que en un simple control de los niveles glucémicos, y debe enfocarse en revertir o modificar sustancialmente estas alteraciones, con el objetivo de lograr un mayor impacto en el control de los niveles glucémicos y reducción de los daños asociados con la enfermedad, especialmente, la reducción del riesgo cardiovascular, incluyendo la importancia de mantener un peso corporal apropiado, normalización de la presión

sanguínea, control de los niveles de lípidos, así como mejorar función renal y hepática de los pacientes (9).

Recientemente Tanya Wilcox y cols (10), han publicado en esta edición de JACC en Español, una revisión actualizada, precisa y detallada de los agentes antidiabéticos, incluyendo metformina, sulfonilureas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) e inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i), describiendo algunos aspectos históricos, sus mecanismos de acción, un análisis preciso y bien ponderado de las evidencias del impacto clínico de estas drogas en el control glucémico, la eficacia y seguridad de las mismas, así como sus efectos secundarios y su actual posicionamiento en el manejo del paciente diabético.

En las últimas dos décadas hemos sido testigos del interés, no solo de lograr un adecuado control de los niveles de glucosa sanguínea, sino de la necesidad de reducir el impacto de la diabetes sobre el sistema cardiovascular y renal. En ese sentido, hay que destacar el giro en el enfoque impuesto por la FDA en el 2008 y ratificado por la Agencia de Medicina Europea (EMA), estableciendo que la realización de ensayos clínicos con nuevos agentes antidiabéticos debían reunir puntos finales de seguridad cardiovascular, generando indirectamente el descubrimiento de beneficios cardiovasculares, favoreciendo el surgimiento de nuevos agentes antidiabéticos, y por supuesto, marcando un antes y un después en el tratamiento de la diabetes.

Un elemento clave en la fisiopatología de la diabetes es la reabsorción de la glucosa en el túbulo proximal de los riñones, el cual está marcadamente aumentado en esta enfermedad, y de ese modo contribuyendo a la hiperglicemia (8). El cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), localizado en el túbulo proximal de los riñones, es el principal conductor de transporte de por lo menos el 90% de la glucosa filtrada, desde orina hacia la sangre (11, 12).

Los SGLT2i son una clase relativamente nueva de drogas orales reductoras de los niveles de glucosa, sin riesgo de hipoglucemia, por una acción inhibitoria del cotransportador 2 de sodio-glucosa en el túbulo proximal renal, impidiendo la reabsorción de glucosa e independiente de la resistencia a la insulina o de la función de las células  $\beta$ , y como consecuencia provocando glucosuria y natriuresis. Además, mejora varios factores de riesgo cardiovascular y renal, incluyendo disminución de la A1C, la presión sanguínea, el peso corporal y albuminuria. En cambio, aumenta la excreción del ácido úrico a través de la co-inhibición de la reabsorción de glucosa y ácido úrico, efectos que han sido asociados con beneficios cardiovasculares (13,14,15). Otros hallazgos observados incluyen la reducción del volumen circulante, con mejoría en el hematocrito y nivel de hemoglobina, lo cual puede ser debido a mejoría en la oxigenación y normalización de la producción de eritropoyetina, lo que pudiera explicar en parte el impacto sobre la mortalidad cardiovascular y los efectos de protección renal (16-17).

Múltiples son los mecanismos que pueden ser sustentados para explicar cómo los inhibidores SGLT2 inducen a la protección cardiovascular, incluyendo el control de los niveles de glucosa, reducción de la presión sanguínea y del peso corporal, efectos de mejoría de la función endotelial, contribuyendo a una disminución de la rigidez arterial, causando una reducción de la post-carga, factor que favorecería de manera importante a la reducción del riesgo cardiovascular (18). Provocando glucosuria e induciendo un efecto de mayor natriuresis y diuresis, con disminución del volumen plasmático y de la precarga, obviamente reduciendo la presión sanguínea (19,20), pérdida de peso, contribuyendo a reducir el depósito de grasa epicárdica, elemento de gran interés su asociación con riesgo de diversas afecciones cardíacas. Otros mecanismos importantes y de gran trascendencia a considerar son la mejoría de la salida de energía mitocondrial, una inhibición del intercambiador sodio/hidrógeno a nivel cardíaco, derivando a una menor concentración citosólica de sodio y calcio, así como aumento de la concentración de calcio mitocondrial (19,20), aumento de la beta oxidación de ácidos grasos libres y estimulación de la cetogénesis, de este modo cambia más sustrato de uso eficiente energía ácidos grasos cetógenos.

Los mecanismos por los cuales los inhibidores de SGLT2 tienen efectos de protección renal incluyen constricción de las arteriolas glomerulares aferentes (vía diuresis, natriuresis y reducción de péptidos natriuréticos), lo cual deriva en supresión de retroalimentación túbulo glomerular junto con reducción en producción de renina y angiotensina II, derivando en dilatación de arteriolas eferentes y una reducción en la presión hidrostática glomerular. Los efectos combinados reducen hipertensión intraglomerular e hiperfiltración. Aunque se ha observa-

do una ligera declinación en la tasa de filtración glomerular al inicio del tratamiento con inhibidores de SGLT2, lo cual ha sido observado con uso de (y atenuado por) bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona (21).

## ENSAYOS CLÍNICOS Y RESULTADOS CARDIOVASCULARES

---

Los resultados de grandes ensayos clínicos realizados en pacientes con diabetes para evaluar eficacia y seguridad cardiovascular mostraron que no hubo inferioridad de seguridad cardiovascular en comparación con placebo y mostraron una sólida evidencia de beneficios cardiovasculares impactantes, independiente del efecto reductor de los niveles de glucosa. Por ejemplo, en el EMPA-REG OUTCOME con Empagliflozina, CANVAS (Canagliflozina and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes), CREDENCE Canagliflozina and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy) y el DAPA-HF (Dapagliflozina in patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction), en todos hubo una reducción significativa de eventos cardiovasculares mayores (muerte, infarto miocárdico no fatal y eventos vasculares no fatales). En todos hubo una reducción en hospitalización y resultados favorables de protección renal. En el DECLARE-TIMI 58 con Dapagliflozina (15,22,23), aunque no fue significativa la reducción de eventos cardiovasculares mayores, hubo una de reducción del riesgo relativo cercana al 20% en muerte cardiovascular y de hospitalización por insuficiencia cardíaca aproximadamente un 30%. Además, por diseño de pruebas jerárquicas preespecificadas estimación resultados secundarios fueron considerados no significativos. Es importante resaltar que en todos estos ensayos clínicos los inhibidores de SGLT2 mostraron efectos significativos de protección renal.

## PERSPECTIVAS FUTURAS

---

Actualmente la metformina sigue siendo considerada como el fármaco de primera elección para el tratamiento de la diabetes, en razón de las evidencias de sus efectos metabólicos, su comprobada seguridad cardiovascular, accesibilidad y por supuesto los datos, aunque de ensayos clínicos limitados en la reducción de eventos cardiovasculares. Sin embargo, las guías de la ESC/EASD, recomiendan iniciar el tratamiento con inhibidor de SGLT2 o un agonista del receptor 1 (GLP1RA) del péptido similar al glucagón, como monoterapia en nuevos pacientes diagnosticados con diabetes asociada a enfermedad cardiovascular establecida (ECV) o con riesgo alto para el desarrollo de ECV (24). La actualización de las guías de American Diabetes Association al 2020, mantienen su recomendación previa de iniciar tratamiento con metfor-

mina y considerar como tratamiento concomitante un inhibidor de SGLT2 o GLP1RA en individuos diabéticos, con enfermedad cardiovascular aterosclerótica y como consecuencia de los efectos beneficiosos de resultados cardiovasculares con estas drogas, han mostrado efectos beneficiosos sobre resultados cardiovasculares (25).

Es importante señalar que los resultados del estudio DAPA-HF mostraron una reducción de eventos cardiovasculares mayores y mortalidad cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) y fracción de eyección reducida con o sin diabetes, asociado con el efecto de SGLT2 disminuyendo el riesgo de hospitalización en pacientes con DM2, con o sin ECV establecida o IC (22), datos que junto a los obtenidos por el EMPA-REG, han servido de soporte para que la FDA decidiera aprobar la empagliflozina y la dapagliflozina para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida. Publicaciones recientes (26,27) muestran las evidencias de que empagliflozina y dapagliflozina reducen la incidencia de episodios nuevos o recurrentes de fibrilación auricular y flutter auricular (AF/AFL), trastornos que están asociados con diabetes mellitus y su comorbilidad, incluyendo obesidad, hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca, efecto que fue consistente, más allá de la historia previa de fibrilación auricular, enfermedad cardiovascular aterosclerótica o IC, y estar asociados con

los efectos beneficiosos los inhibidores de SGLT2, que al disminuir la presión sanguínea el peso corporal, así como las acciones moleculares antiinflamatorias, antifibróticas y de mejoría de la función mitocondrial, pueden intervenir de forma positiva en el remodelado ventricular (28,29,30),

Todos estos hallazgos y beneficios asociados con el uso de los inhibidores de SGLT2, pueden implicar una consideración más robusta, en la decisión de utilizar estas drogas en el tratamiento de primera línea para pacientes con DM2, lo que pudiera ser extensivo para aquellos con alteraciones en el metabolismo de la glucosa, ya sea síndrome metabólico o prediabetes, en razón de que este grupo de pacientes se ha demostrado la existencia de daños cardiovasculares, sin tener un diagnóstico definitivo de diabetes. Además, justifica plantear la posibilidad que todo paciente diabético debiera ser tratado con un inhibidor de SGLT2, como primera elección o en combinación, obviamente todo depende de las comorbilidades en cada paciente en particular, tolerancia y accesibilidad a la droga, pero sobre todo poder reproducir en la vida real los beneficios obtenidos en los grandes ensayos clínicos reportados hasta la actualidad y los nuevos hallazgos que deriven de los estudios que están en progreso.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cho NH, Karuranga S, Huang Y, et al. IDF diabetes atlas: Global estimate of diabetes prevalence to 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 138:271-281
2. Dieren SV, Beulens JW, van der Schouw Y, et al. The global burden of diabetes and its complications: An emerging pandemic. *Eur J Cardiovascular Prev Rehabil* 2010;17: S3-S8
3. Low Wang C, Hess CN, Hiatt WR, et al. Clinical Update: Cardiovascular disease in diabetes mellitus: Atherosclerotic cardiovascular disease and heart in type-2 diabetes mellitus- mechanism, management, and clinical considerations. *Circulation* 2016;133:2459-2502
4. Saltiel AR, Olefsky JM. The inflammatory mechanism linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest* 2017;127:1-4
5. Hernandez-Mijares A, Rocha M, Rovira-Llopis S, Bañuls C, et al. Human leukocyte/endothelial cell interactions and mitochondrial dysfunction in type 2 diabetes patients and their association with silent myocardial ischemia. *Diabetes Care* 2013; 36:1695-1702
6. Lackey, DE, Olefsky JM. Regulation of metabolism by the innate immune system. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:15-28
7. Burgos-Morón E, Abad-Jiménez Z, Marañón AM, Iannantuoni F, et al. Relationship Between Oxidative Stress, ER Stress, and Inflammation in Type 2 Diabetes. *The Battle Continues. J Clin Med* 2019; 8:1385
8. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58:773-795
9. Tarani AA, Bailey CJ, Del Prato S, Barnett AH. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *Lancet* 2011; 378:182-197
10. Wilcox T, De Block C, Schwartzbard A Z, Newman JD. Diabetic Agents, From Metformin to SGLT2 Inhibitors and GLP1 Receptor Agonists. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75:1956-1974
11. Anders HJ, Davis JM, Thurau K. Nephron protection in diabetic kidney disease. *N Engl J Med* 2016; 375:2096-2098
12. Wright EM. Renal sodium-glucose cotransporter. *Am J Physiol. Renal Physiol* 2001; 280: F10-F18
13. Borgi C, Rosel EA, Bardin T, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular disease. *J hypertension* 2015; 33:1729-1741
14. Newman JD, Vani AK, Aleman JO, Weintraub HS, et al. The changing landscape of diabetes therapy for cardiovascular risk reduction: State of the Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1856-1869
15. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-2128
16. Sano M, Takei M, Shiraiishi Y, Suzuki Y. Increased hematocrit during sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor therapy indicates the recovery of tubulointerstitial function in the diabetic kidney. *J Clin Med Res* 2016; 8:844
17. Ferrannini G, Ryden L. Sodium-glucose transporter2 inhibition and cardiovascular events in patients with diabetes: Information from clinical trials and observational real-world. *Clin Sci* 2018; 132:2003-2012
18. Lyavyn L, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZ. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: Potential mechanism, clinical trials. *Circulation* 2017; 136:1643-1658
19. Scheen AJ. Cardiovascular effects of new oral glucose-lowering agents: DPP-4 and SGLT-2 inhibitors. *Circ Res* 2018; 122:1439-1459
20. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Zanad. Effects of sodium-glucose cotransporter2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiol* 2017; 2:1025-1029
21. Heerspin HJ, Kosiborod M, Inzucchi SE, Chenney DZ. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int* 2018; 94:25-39

- 22.** Wiviott, Raz I, SD, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018; 380:347-357
- 23.** Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380:2295-306
- 24.** Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the task force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2020; 41:255-323
- 25.** American Diabetes Association. 9. Pharmacology Approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43 suppl 1: S98-110
- 26.** Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RH, Bhatt D, et al. Effect of Dapagliflozin on Atrial Fibrillation in patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Insights From the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Circulation*. 2020;141:1227-1234
- 27.** Bohm M, Slawik J, Brueckmann M, Matheus M, et al. Efficacy of empagliflozin on heart failure and renal outcomes in patients with atrial fibrillation: data from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur J Heart Fail* 2020;22:126-135
- 28.** Santos-Gallegos CG, Requena-Ibáñez JA, Badimon JJ, Fuster V. Empagliflozin Ameliorates Adverse Left Ventricular Remodeling in non Diabetic Heart Failure by Enhancing Myocardial Energetics. *J Am Coll of Cardiol*. 2019;73:1911-1944
- 29.** Shao Q, Men L, Lee S, Tse G, Gong M, Zhang Z, et al. Empagliflozin, a sodium-glucose cotransporter-2 inhibition, alleviates and improves mitochondrial function-fat diet/streptozotocin-induced diabetes rats. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:165
- 30.** Tanaka H, Fumitaka s, Mochizuki Y, Sano H, et al. Positive effect of dapagliflozin on left ventricular longitudinal function for type 2 Diabetes Mellitus patients with chronic heart failure. *Cardiovasc Diabetol* 2020;19:6