



**Universidad**  
Zaragoza

## Trabajo Fin de Grado

# PAPEL DE LOS INHIBIDORES DEL RECEPTOR SGLT2 (Revisión bibliográfica)

Role of SGLT2 receptor inhibitors (Bibliographic review)

### **Autora**

Carmen Pilar Villalba Pérez

### **Directoras**

Dra. Eva María Calvo Beguería

Dra. María Arnedo Muñoz

## INDICE:

<b>Resumen:</b> .....	<b>3</b> -
<b>Summary:</b> .....	<b>4</b> -
<b>PALABRAS CLAVE</b> .....	<b>4</b> -
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>5</b> -
<b>1. Diabetes Mellitus tipo 1 y 2:</b> .....	<b>5</b> -
<b>2. Tratamiento farmacológico de la Diabetes Mellitus tipo 2:</b> .....	<b>6</b> -
<b>3. Mecanismo de acción SGLT2:</b> .....	<b>7</b> -
<b>4. El síndrome metabólico:</b> .....	<b>9</b> -
4.1 Nefropatía Diabética .....	<b>9</b> -
4.2 Efectos cardioprotectores.....	<b>11</b> -
4.2.1. Inflamación cardíaca .....	<b>11</b>
4.2.2. Apoptosis cardíaca .....	<b>12</b>
4.3 Muerte súbita (regulación homeostasis iónica cardíaca) .....	<b>12</b>
4.5. Control de la presión arterial: .....	<b>13</b> -
4.6 Pérdida de peso: .....	<b>13</b> -
<b>5. Control de la glucemia:</b> .....	<b>15</b> -
<b>6. Efectos adversos de los SGLTi</b> .....	<b>15</b>
6.1 Infecciones genitales y del perineo .....	<b>15</b>
6.2 Infecciones del tracto urinario:.....	<b>16</b> -
6.3 Hipoglucemia: .....	<b>16</b> -
6.4 Cetoacidosis diabética .....	<b>16</b>
6.5 Amputación de miembros inferiores .....	<b>17</b> -
<b>JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</b> .....	<b>18</b> -
<b>7. Justificación</b> .....	<b>18</b> -
<b>8. Objetivos</b> .....	<b>18</b> -
<b>METODOLOGÍA</b> .....	<b>19</b> -
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	<b>21</b> -
<b>1. Nefropatía diabética</b> .....	<b>21</b> -
<b>2. Efectos cardioprotectores</b> .....	<b>21</b> -
<b>3. Control de la presión arterial</b> .....	<b>23</b> -
<b>4. Glucemia y pérdida de peso</b> .....	<b>23</b> -
<b>5. Infecciones genitales</b> .....	<b>24</b> -
<b>6. Infecciones urinarias</b> .....	<b>24</b>
<b>7. Hipoglucemia</b> .....	<b>25</b> -
<b>8. Cetoacidosis diabética (CAD)</b> .....	<b>25</b> -
<b>9. Amputación extremidades inferiores</b> .....	<b>25</b> -
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>27</b> -
<b>BIBLIOGRAFIA:</b> .....	<b>28</b> -

## RESUMEN:

Hoy en día nos enfrentamos a una verdadera epidemia mundial de diabetes mellitus tipo 2 y obesidad. La diabetes mellitus es considerada una de las enfermedades endocrinológicas más frecuentes, oscilando su prevalencia entre el 5-10% de la población general y siendo más frecuente la diabetes tipo 2.

Se ha visto que la pérdida de peso puede no solo mejorar el control glucémico, sino que en determinados casos puede incluso inducir la remisión de la diabetes.

La necesidad creciente de encontrar nuevas estrategias terapéuticas para el control glucémico y la pérdida de peso ha llevado al desarrollo de una nueva clase de fármacos entre los que encontramos los inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa (SGLT2i)

Los datos obtenidos de los ensayos clínicos son bastante prometedores, encontrándose una pérdida de peso media de entre 2-3 kilos. Además, se ha visto que la utilización de estos fármacos, no solo mejora el perfil glucémico y lleva a la pérdida de peso, sino que también mejora la presión arterial (PA), previene el riesgo de eventos cardiovasculares tales como insuficiencia cardíaca y permite un mejor control de la nefropatía diabética.

Esta revisión se centra en los mecanismos de acción de los inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa para posteriormente ir adentrándose en sus aplicaciones terapéuticas en el control de la glucemia, la presión arterial, la nefropatía diabética y la pérdida de peso, finalizando con aquellos posibles efectos adversos derivados de estas nuevas estrategias farmacológicas.

## SUMMARY:

Today we face a real global epidemic of type 2 diabetes and obesity. Diabetes mellitus is considered one of the most frequent endocrinological disease, whose prevalence range between 5-10% of the general population and being the most frequent the type 2 diabetes.

It has been seen that weight loss can improve glycemic control and in certain cases can even induce the remission of diabetes.

The growing need to find new therapeutic strategies for glycemic control and weight loss has led to the development of a new class of drugs among which we find the sodium and glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i).

The data obtained from the clinical trials are quite promising, with weight loss of between 2-3 kilos. In addition, it has been seen that the use of these drugs not only improves the glycemic profile and leads to weight loss, but also improves blood pressure (BP), prevents the risk of cardiovascular events such as heart failure and allows better control of diabetic nephropathy.

This review focuses on the mechanisms of action of sodium and glucose cotransporter 2 inhibitors and their therapeutic applications in the control of blood glucose, blood pressure, diabetic nephropathy and weight loss, ending with possible adverse effects from these new pharmacological strategies.

## PALABRAS CLAVE

"Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors" "Diabetes Mellitus, Type 2" "Therapeutics" "Metabolic Syndrome" "Obesity, Abdominal" "Diabetic Ketoacidosis" "Glycosuria, Renal".

## INTRODUCCIÓN

### 1. DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y 2:

La diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de trastornos metabólicos frecuentes que comparten el fenotipo de la hiperglucemia. Existen distintos tipos de DM en función del mecanismo etiopatogénico. Según la causa de la DM, los factores que contribuyen a la hiperglucemia podemos clasificarlos en: deficiencia de secreción de insulina, disminución de la utilización de glucosa o aumento de producción de glucosa (1).

La DM se clasifica en función del proceso patogénico que desencadena la hiperglucemia y no en base a criterios de edad de inicio o tipo de tratamiento. Según esto, las dos categorías más destacables son la DM1 y la DM2. La DM1 es el resultado de la deficiencia completa o casi total de insulina, mientras que la DM2 es un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por grados variables de resistencia a la insulina, menos secreción de dicha hormona y un aumento en la producción de glucosa (1).

La DM1 es consecuencia de interacciones de factores genéticos, ambientales e inmunológicos que desencadenan la destrucción de las células beta del páncreas y la deficiencia de insulina por procesos autoinmunes. Esta enfermedad puede desarrollarse a cualquier edad, aunque es más frecuente que debute antes de los 20 años (2).

Estos individuos, al nacimiento tienen una masa normal de células beta que van perdiendo poco a poco por procesos autoinmunes. La velocidad de destrucción es muy variable de un individuo a otro. Para que estos pacientes desarrollen la enfermedad tiene que haber alrededor de un 70-80% de destrucción de las células beta del páncreas. Después de la presentación inicial de la DM1, puede haber una fase conocida como "luna de miel" donde es posible controlar la glucemia con dosis bajas de insulina. Sin embargo, esta fase de producción de insulina por las células beta residuales de insulina desaparece y el sujeto desarrolla el déficit completo de insulina (1).

En la DM2 la resistencia a la insulina y la secreción anormal de ésta son aspectos centrales del desarrollo de la enfermedad. Se caracteriza por la secreción inadecuada de insulina, la resistencia a la misma junto con una producción hepática excesiva de glucosa y un metabolismo anormal de la grasa. A diferencia de la DM1, en este caso la edad de aparición suele estar centrada en mayores de 50 años y frecuentemente se acompaña del conocido como síndrome metabólico (2).

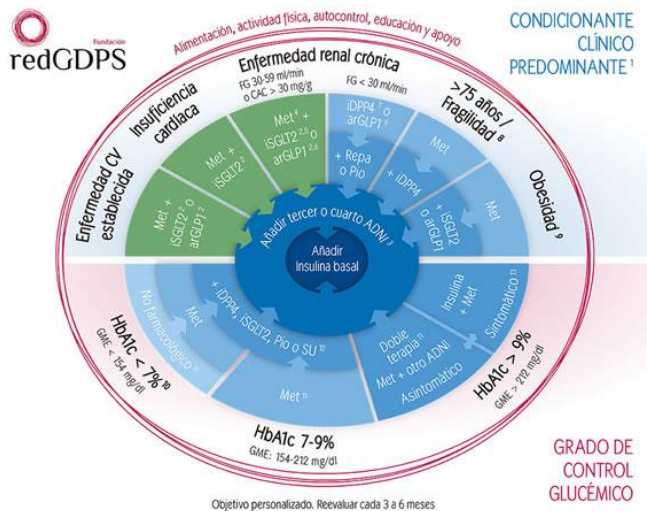
## **2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2:**

La diabetes es una de las principales causas de enfermedad cardiovascular y renal, siendo la principal causa de morbilidad en estos pacientes (3).

Hoy en día, debido a la relevancia y prevalencia de esta enfermedad, disponemos cada vez de más fármacos para su control, sin embargo, los inconvenientes radican sobre todo en la eficacia limitada sobre la mejora de los efectos cardiovasculares y la reducción de peso. Se ha visto en numerosos estudios que la reducción de peso, no solo ayuda al control de la glucemia, sino que también mejora otros parámetros de igual importancia asociados a la diabetes, pudiendo incluso en estadios iniciales detener la progresión de la misma (3).

Los cinco grupos principales de agentes antidiabéticos que tenemos hoy en día se muestran en la figura 1 y son (4):

1. Sensibilizadores de insulina: reducen la gluconeogénesis en el hígado, mejorando la sensibilidad hepática a la insulina. Dentro de este grupo encontramos la Metformina y las Glitazonas. Estas últimas aumentan la sensibilidad a la insulina, exclusivamente a nivel periférico (tejido graso y músculo) y sin tener efecto sobre la gluconeogénesis del hígado.
2. Secretagogos: estimulan la liberación de insulina por parte del páncreas, incluyen fármacos como las Sulfonilureas y Glinidas.
3. Incretinas: Incrementan, de forma glucosa dependiente, la secreción de insulina por acción de péptidos gastrointestinales, fundamentalmente el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y el polipéptido inhibidor gástrico (GIP). Dentro de este grupo incluimos los inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa (DPP-4) y los agonistas del GLP-1.
4. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2): facilita la pérdida de aproximadamente 70 g de glucosa al día por orina.
5. Insulina o sus análogos que proporcionan insulina de forma exógena en forma de insulina recombinante.



**Figura 1.** Algoritmo de tratamiento de la DM2 de la Sociedad Española de Cardiología. **ADNI:** antidiabético no insulínico; **arGLP1:** análogo de los receptores del péptido similar al glucagón; **CAC:** cociente albúmina/creatinina; **CV:** cardiovascular; **FG:** filtrado glomerular; **GME:** glucemia media estimada; **HbA1c:** hemoglobina glucosilada; **iDPP4:** inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; **iSGLT2:** inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; **Met:** metformina; **Pio:** pioglitazona; **Repa:** repaglinida

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2i), han sido aprobados recientemente como una nueva clase de fármacos hipoglucemiantes frente a la DM2, con resultados muy prometedores no solo en el control de la glucemia sino también en la reducción de peso, presión arterial, accidentes cardiovasculares y mejoría de la nefropatía diabética (3).

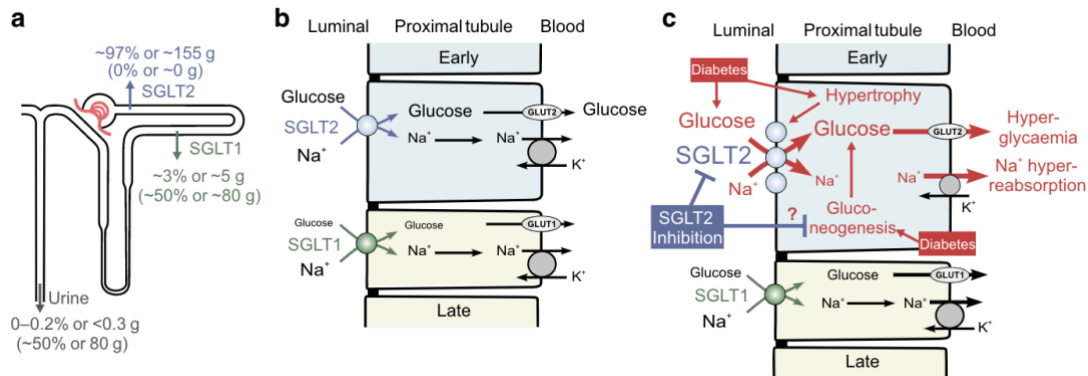
Es aquí donde vamos a centrar nuestro estudio. Comenzaremos hablando de los mecanismos de acción para dar paso de forma individualizada a los efectos de estos fármacos sobre los distintos parámetros como presión arterial, glucemia, peso, etc para finalizar hablando de aquellos posibles efectos adversos derivados de su uso (3).

### 3. MECANISMO DE ACCIÓN SGLT2:

En los pacientes diabéticos existe una mayor eliminación de glucosa a nivel del túbulo contorneado proximal (TCP) debido a la hiperglucemia mantenida. Esta glucosa se reabsorberá en el TCP por acción de cotransportador sodio glucosa (SGLT2) gracias al gradiente electroquímico generado por la Na/K-ATPasa pero no se reabsorberá sola, sino que lo hará junto con el sodio (Na<sup>+</sup>) (3).

Una vez reabsorbida la glucosa, saldrá de las células mediante gradiente de concentración a través del transportador GLUT2 volviendo a entrar en el torrente sanguíneo (3).

Diversos estudios demostraron que el transportador SGLT2, expresado en el túbulo proximal, es el encargado del 97% de la reabsorción de glucosa a este nivel, mientras que el SGLT1 representa el 3% en condiciones de normogluemia (Figura 2) (3).



**Figura 2.** Reabsorción de glucosa mediada por SGLT2 en el riñón: (a) Reabsorción de alrededor un 97% de la glucosa filtrada en normogluemia por SGLT2 y de un 3% por SGLT1. (b) Reabsorción de sodio y glucosa a través de SGLT2 luminal y SGLT1 seguida de la reabsorción de glucosa basolateral a través de los transportadores de glucosa facilitadores, GLUT2 y GLUT1, respectivamente, y reabsorción de sodio a través de la bomba de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>. (c) Hipertrofia tubular asociada a un aumento de SGLT2 debido a la diabetes. La inhibición de SGLT2 contrarresta estos efectos y promueve la compensación parcial por SGLT1 (5).

El transporte renal máximo de glucosa se alcanza cuando los niveles de ésta en sangre superan los 11,1 mmol/l haciendo que el exceso de glucosa, al no poder absorberse, se filtre a la orina produciendo glucosuria (3).

Cuando se inhibe a SGLT2 (Figura 2) la capacidad de reabsorción de glucosa disminuye a la capacidad residual de SGLT1, que equivale aproximadamente a 80 g/día. Esto lleva a la disminución de la capacidad de reabsorción de glucosa consiguiendo una homeostasis de glucosa en rangos normoglucémicos o moderadamente hiperglucémicos (3).

Dentro del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus, un aspecto importante es el riesgo de hipoglucemia. Uno de los aspectos más positivos de los inhibidores del SGLT2 es el bajo riesgo de hipoglucemias. Dado que el efecto glucosúrico de los inhibidores de SGLT2 está ligado a la carga filtrada de glucosa, se vuelven ineficaces para reducir aún más la glucosa en sangre una vez que la carga filtrada alcanza  $\leq 80$  g/día, evitando de esta forma la hipoglucemia. Los estudios en ratones que utilizan inhibición farmacológica y/o genética de SGLT2 demuestran un aumento en el transporte mediado por SGLT1 lo cual explica perfectamente la reabsorción de glucosa residual durante la inhibición de SGLT2 (5).



En definitiva, la inhibición de SGLT2 aumenta la carga de glucosa que llega al túbulo proximal tardío activando la capacidad de reabsorción de glucosa de SGLT1 y limitando el riesgo de glucosuria e hipoglucemia. La capacidad de reabsorción de glucosa en el riñón mediada por SGLT1 es mucho menor que la del SGLT2 de tal forma que por mucho que se active este transportador no perderemos los efectos glucosúricos de los inhibidores de SGLT2 (Figura 2) (5).

#### **4. EL SÍNDROME METABÓLICO:**

El síndrome metabólico es un conjunto de alteraciones metabólicas y cardiovasculares que comprenden la desregulación del metabolismo de la glucosa debido a la resistencia a la insulina, obesidad central, dislipemia, incluyendo aumento de los triglicéridos en sangre y disminución del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad e hipertensión. Esta combinación de factores favorece el desarrollo de DM tipo 2, de enfermedades cardiovasculares y de la nefropatía diabética, aumentando la morbimortalidad (6).

Uno de los aspectos más novedosos y gracias al cual se está apostando tanto por los inhibidores SGLT2 es el control del síndrome metabólico. Estos fármacos influyen de manera positiva en cada uno de los aspectos que componen este síndrome pudiendo ser usados en pacientes no diabéticos ya que, al margen del control glucémico, también mejoran otros parámetros como son la presión arterial, los efectos cardioprotectores (disminuyen la muerte súbita), la pérdida de peso y la nefropatía diabética (6).

---

##### **4.1 NEFROPATÍA DIABÉTICA**

Hoy en día, la nefropatía diabética es considerada la principal causa tanto de la insuficiencia renal crónica como de su llegada a diálisis y trasplante (1).

El mecanismo fisiopatológico de la diabetes consiste en una hiperglucemia mantenida, que conduce a un daño microvascular (neuropatía diabética, nefropatía diabética y retinopatía diabética) y macrovascular (cardiopatía isquémica, ictus). Esta hiperglucemia mantenida en el tiempo conduce a una destrucción progresiva de nefronas, obligando a un aumento de la función de las nefronas restantes mediante la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). La participación del SRAA produce vasoconstricción de las arteriolas eferentes aumentando de esta forma la presión dentro del glomérulo y por consiguiente del filtrado glomerular. A largo plazo, estas nefronas van fallando poco a poco y comienzan a esclerosarse, lo que se conoce como glomeruloesclerosis. Esta pérdida progresiva de nefronas conlleva una mayor activación del SRAA hasta convertirlo en un círculo vicioso. El siguiente

estadio de la nefropatía diabética es la aparición de microalbuminuria intermitente por fallo de los glomérulos que más tarde dará paso a microalbuminuria persistente. Cuando la pérdida de la función glomerular llega al 50 % aparece elevación de la albumina y macrohematuria. El estadio final es la llamada nefropatía terminal que acarrea tratamiento renal sustitutivo bien sea por diálisis o trasplante (1).

Al tratarse de un fenómeno progresivo podemos actuar sobre él con diferentes tratamientos, según el estadio en el que nos encontremos. A partir del estadio cuatro, la esclerosis ya se encuentra establecida por lo que la progresión de la insuficiencia renal se hace independiente de la glucosa y depende exclusivamente del SRAA. En este momento el control de la glucemia es insuficiente y se necesita añadir un bloqueo en el SRAA, como por ejemplos los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) o los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) (1).

La mácula densa se encuentra físicamente localizada en el túbulo contorneado distal (TCD) y se encarga de sensar los niveles de  $\text{Na}^+$  que le llegan. Sin embargo, se ha visto que también detecta las oscilaciones de  $\text{Na}^+$  a nivel del túbulo contorneado proximal (TCP). Un exceso de  $\text{Na}^+$  a este nivel será interpretado como un estado de deshidratación ya instaurado y se procederá a la vasodilatación de la arteriola aferente, por acción de las prostaglandinas, para hacer llegar más agua al riñón. Este aumento de volemia conllevará una mayor filtración glomerular para evitar un fallo prerrenal (7).

En resumen, la mácula densa detecta un déficit de  $\text{Na}^+$  activando el mecanismo compensador de las prostaglandinas y provocando la hiperfiltración glomerular que, como ya hemos visto, es el primer nivel de la glomeruloesclerosis diabética (7).

Los SGLT2i al bloquear el canal sodio glucosa impiden la reabsorción conjunta de  $\text{Na}^+$  y glucosa evitando la activación de la vía de las prostaglandinas y aumentando la excreción renal de glucosa en orina (glucosuria) (5).

Dado que los efectos glucosúricos dependen de la filtración glomerular, no es de extrañar que estos se atenúen en pacientes con una tasa de filtrado glomerular (TFG) reducida. Por el contrario, la disminución de la presión arterial (PA), los efectos de disminución de la albuminuria y el impacto en la Tasa de Filtrado Glomerular estimada (TFGe) se conservan en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Estos datos sugieren que los SGLT2i pueden tener efectos renales beneficiosos, incluso en personas con función renal reducida, donde los beneficios glucémicos son limitados (5,7,8).

## 4.2 EFECTOS CARDIOPROTECTORES

Las alteraciones metabólicas, incluida la hiperglucemia, la resistencia a la insulina y la hiperlipidemia, desempeñan un papel importante en el proceso de la miocardiopatía diabética al desencadenar la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, alteración del metabolismo de los lípidos, inflamación, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y estrés del retículo endoplásmico (9).

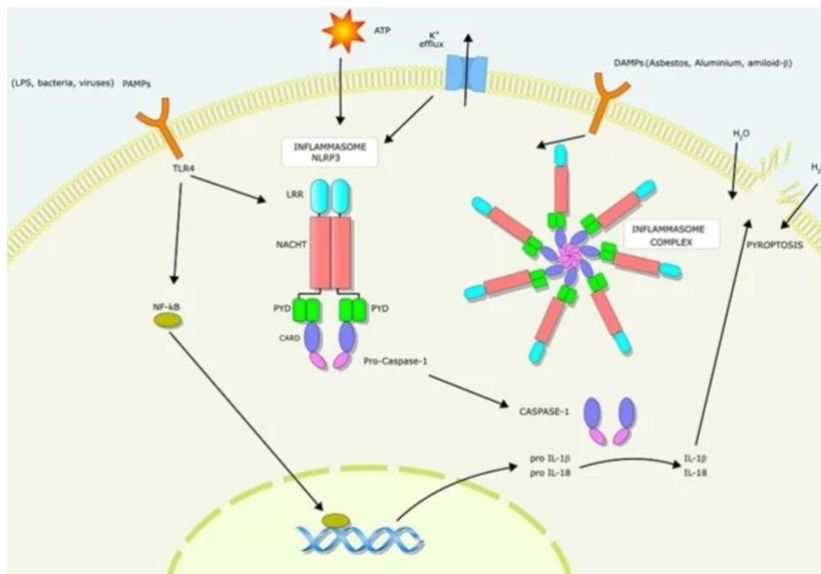
Se ha visto que los SGLT2i también se encuentran a otros niveles, no solo en el riñón, siendo fármacos potencialmente cardioprotectores (9,10).

### 4.2.1 INFLAMACIÓN CARDIACA:

Es bien conocido por diversos estudios previos, que el mecanismo principal que conduce a la miocardiopatía cardíaca en los pacientes diabéticos es la inflamación sostenida del corazón (9).

Actualmente se ha descubierto la acción directa de los SGLT2i sobre la reducción de la inflamación cardíaca mediante su acción sobre la reducción del inflamasoma del receptor 3. El inflamasoma NLRP3 (NLR family pyrin domain containing 3) es un complejo de señalización de múltiples proteínas, activador de citocinas de la familia de la interleucina-1 $\beta$  (inflamatorias), regulado al alza en el corazón y asociado con la inflamación cardíaca en la DM2 (9).

Los dominios NACHT, LRR y PYD que contienen la proteína 3 (NALP-3) codificada por el gen *NLRP3* junto con la proteína tipo mota asociada a la apoptosis, que contiene un dominio de reclutamiento de caspasa (ASC), forman un complejo proteico que activa la caspasa-1, lo que posteriormente conduce a estimular la producción de citocinas proinflamatorias (9).



**Figura 3.** La estimulación del inflammasoma NLRP3 lleva a unión de los dominios NACHT, LRR y PYD formando un complejo proteico que activa la caspasa-1. Ésta, a su vez, estimula la producción de citocinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$  e IL-6) que acaban produciendo una inflamación sostenida (9).

#### 4.2.2 APOPTOSIS CARDIACA

La apoptosis de los cardiomiocitos está mediada por la vía de estrés del retículo endoplásmico. Esta vía puede ser estimulada por situaciones como la hiperglucemia, la hipoxia y la exposición a radicales oxidativos, lo que da como resultado un plegamiento y maduración anormal de proteínas que conduce a la apoptosis (9).

Como consecuencia de este estrés, se produce la activación de la proteína 78 regulada por glucosa (GRP78), una de las principales proteínas chaperonas del retículo endoplásmico, cuya función es la detección de proteínas anómalas. Una vez detectadas estas proteínas anómalas se activará la proteína de unión al potenciador de CCAAT (CHOP) que posteriormente comenzará la vía de las caspasas en el citosol, conduciendo finalmente a la apoptosis de los cardiomiocitos. CHOP puede activarse por otras vías como por ejemplo el factor de transcripción activador 4 (ATF4), el factor 2 asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAF2) y la proteína de unión a caja X 1 (XBP1) (9).

#### 4.3 MUERTE SÚBITA (REGULACIÓN HOMEOSTASIS IÓNICA CARDIACA):

El Ca<sup>2+</sup> y Na<sup>+</sup> desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la función cardíaca fisiológica, incluidos el ritmo y la contracción (9).

En conjunto, se ha visto que los SGLT2i inhiben directamente el intercambiador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  (NHE) miocárdico y, en consecuencia, disminuyen el nivel de  $\text{Na}^+$  citoplasmático, lo que provoca un aumento del nivel de  $\text{Ca}^{2+}$  mitocondrial y una disminución del nivel de  $\text{Ca}^{2+}$  citoplasmático a través de la actividad NCX mitocondrial (11).

---

#### 4.5. CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL:

Se ha informado que el tratamiento, ya sea como monoterapia o como terapia complementaria con otro SGLT2i, como canagliflozina, empagliflozina, ipragliflozina, luseogliflozina y tofogliflozina, se asocia con una reducción pequeña pero significativa de la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD) (12).

Además, como ya hemos visto, los efectos de los SGLT2i no solo se reducen a la excreción de glucosa, sino también a la inhibición de reabsorción de sodio en el túbulo contorneado proximal. De esto último se puede deducir que las reducciones de la PA observadas con SGLT2i se deben a sus efectos diuréticos natriuréticos y osmóticos crónicos, ya que un aumento en la excreción urinaria de sodio puede reducir el volumen plasmático, reduciendo la PA secundariamente (11).

Otros posibles mecanismos que explican los efectos reductores de la PA de los SGLT2i incluyen remodelado de la nefrona, la reducción de la rigidez arterial y efectos sobre la pérdida de peso (5).

---

#### 4.6 PÉRDIDA DE PESO:

La obesidad, especialmente la obesidad central, afecta el metabolismo de los lípidos en sangre y exacerba la resistencia a la insulina en pacientes diabéticos (12).

Se ha visto que una pérdida de peso del 5% al 10% se asocia con una mejora significativa en el control glucémico, los lípidos y la presión arterial en pacientes con DM2. De ahí que sean deseables opciones terapéuticas que no solo mejoren los resultados glucémicos en pacientes con DM2, sino que también reduzcan el peso corporal (12).

Algunas de las terapias de las que hoy disponemos, por ejemplo, tiazolidindionas, sulfonilureas y glinidas a menudo dan como efecto secundario del control de la glucemia un aumento de peso, es por eso que el desarrollo de los inhibidores de SGLT2 se presenta como una alternativa muy buena, ya que no solo tienen efecto sobre el control glucémico, sino que también se ha visto una reducción del peso corporal (12).

Se ha especulado que la diferencia entre la pérdida de peso observada y esperada con los SGLT2i puede deberse a aumentos compensatorios en la ingesta energética y cambios en el gasto energético que actúan para atenuar el desequilibrio energético. Además, el aumento de la excreción urinaria de glucosa después de la inhibición de SGLT2 se asocia con un aumento paradójico en la producción de glucosa endógena (hepática) posiblemente causado por una liberación compensadora de glucagón de las células  $\alpha$  en los islotes pancreáticos. Esto, junto con el aumento de la ingesta calórica y los cambios en el gasto energético, anula parcialmente el efecto de SGLT2i sobre la concentración de glucosa, pero no modifica necesariamente la pérdida de peso siendo menor a la esperada, pero de 2,6 kg de media (13).

Los SGLT2i actúan a través de un mecanismo independiente de la insulina para reducir la reabsorción de glucosa en los túbulos renales, evitando que el exceso de glucosa en sangre regrese al sistema circulatorio, con su posterior eliminación a través de la orina. De esto se deduce que la pérdida de peso asociada a la inhibición de SGLT2 pueda ser resultado de la excreción renal de glucosa y la pérdida calórica resultante en la orina (aproximadamente 300 kcal/día) (13).

En comparación con otros fármacos hipoglucemiantes, la ventaja de los SGLT2i es que inducen la pérdida de peso en pacientes con DM2 y simultáneamente tienen un efecto beneficioso sobre el metabolismo de los lípidos. La dislipemia diabética se caracteriza por niveles elevados de triglicéridos séricos, niveles reducidos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) ateroscleróticas predominantes (13).

Este efecto de los SGLT2i sobre los lípidos se debe a un doble mecanismo:

Por un lado, los SGLT2i pueden aumentar la degradación de grasas, lo que lleva a aumentos en los niveles hepáticos del sustrato del colesterol el hidroximetilglutaril CoA (HMG-CoA). Esto, a su vez, aumenta la síntesis de colesterol, disminuye la actividad de los receptores de LDL y finalmente conduce a un aumento del nivel de LDL-C sérico (13).

Por otro lado, los SGLT2i podrían disminuir la toxicidad sistémica de la glucosa, reduciendo así la síntesis de triglicéridos en el hígado y aumentando su degradación. Como consecuencia se reduciría el nivel de triglicéridos en suero y, en última instancia, conduciría a un aumento del nivel de C-HDL en suero (13).

Además, se ha demostrado que los SGLT2i aumentan los niveles del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1). El GLP-1 puede promover la producción y liberación de insulina dependiente de la glucosa e inhibir la secreción de glucagón, el vaciado gástrico, la ingesta de alimentos y la absorción de nutrientes. De esto

podemos deducir que el GLP-1 reduce el azúcar en sangre y controla el peso, de manera similar a los SGLT2i (14).

## **5. CONTROL DE LA GLUCEMIA:**

Los SGLT2i inducen una pérdida de glucosa urinaria sostenida de 40 a 80 g/día en condiciones de normogluceemia.

El mecanismo de acción de los SGLT2i es independiente de la secreción o acción de la insulina de tal forma que su eficacia no disminuye con la disfunción progresiva de las células beta y/o la resistencia a la insulina. Además, se ha demostrado que la reducción de los niveles de glucosa en sangre y el peso corporal mejora la función de las células beta y el estado de sensibilidad a la insulina de los pacientes con diabetes tipo 2, mejorando así aún más el control de la glucosa en sangre (5,15).

Además, como se esperaba para los agentes hipoglucemiantes que dejan intacta la contrarregulación metabólica, los SGLT2i aumentan las concentraciones plasmáticas de glucagón y la producción endógena de glucosa hepática (gluconeogénesis) en pacientes con diabetes tipo 2 (5).

Esta respuesta fisiológica junto con la acción de los SGLT1 a la excreción renal excesiva de glucosa previene episodios de hipogluceemia y asegura la disponibilidad de glucosa para los órganos dependientes de la glucosa, como el cerebro, mientras se mantiene el suministro de energía corporal (13).

## **6.EFECTOS ADVERSOS DE LOS SGLT2I:**

### **6.1 INFECCIONES GENITALES Y DEL PERINEO:**

La diabetes, sobre todo con mal control y glucosuria, son factores de riesgo conocidos de infección debido a la inhibición de la respuesta inmunitaria frente a la infección (16).

Se ha demostrado que se triplica el riesgo de infección genital con el uso de SGLT2i en comparación con el placebo u otras clases de medicamentos para la diabetes (16). Además, el riesgo de infecciones genitales con el uso de SGLT2i fue mayor en el subgrupo de pacientes de 60 años o más. La historia de infección genital previa (especialmente la historia reciente) es un factor de riesgo claro para el desarrollo

de infección genital durante el tratamiento con SGLT2i. La mayoría de las infecciones genitales son de gravedad leve a moderada y responden a antifúngicos tópicos o una dosis única de fluconazol no requiriendo interrupción del tratamiento farmacológico (16).

---

## 6.2 INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO:

Cabría esperar que debido al aumento de la excreción renal de glucosa se produjese un ambiente más propicio para infecciones urinarias, sin embargo, la diuresis y poliuria secundaria a la inhibición de SGLT2 contrarrestan el crecimiento bacteriano favorecido por la glucosuria previniendo también la ascensión bacteriana al tracto urinario (16).

---

## 6.3 HIPOGLUCEMIA:

Dado el mecanismo de acción independiente de la insulina de los SGLT2i, estos agentes no se asocian con un mayor riesgo de hipoglucemia. Estos fármacos reducen la glucosa plasmática al inducir glucosuria, lo que produce una reducción de la concentración de insulina plasmática y un aumento de la concentración plasmática de glucagón, lo que conduce a un aumento de la producción de glucosa endógena (16).

---

## 6.4 CETOACIDOSIS DIABÉTICA:

La cetoacidosis diabética es el resultado de déficit de insulina combinado con un exceso relativo o absoluto de glucagón. El exceso de glucagón incrementa la gluconeogénesis, glucogenólisis y formación de cuerpos cetónicos a partir de ácidos grasos libres apareciendo una hipoglucemia grave con cetonemia (1).

Se trata de un efecto adverso poco frecuente, pero potencialmente mortal, de la terapia con SGLT2i. Se estima que ocurre aproximadamente en uno de cada 1000 usuarios de SGLT2i con DM2 (16).

El uso de SGLT2i conduce a una reducción de la concentración plasmática de insulina y un aumento de la concentración plasmática de glucagón. La supresión de ácidos grasos libres después de las comidas también se ve afectada. Esta disminución de la proporción de insulina/glucagón y el aumento de los ácidos grasos libres promueve la cetogénesis por aumento de los niveles plasmáticos de cetonas. Sin embargo, un nivel elevado de cetonas no implica necesariamente el desarrollo de cetoacidosis diabética (16).



El tratamiento de la cetoacidosis diabética asociada al SGLT2i implica rehidratación y una infusión de insulina-dextrosa. A menudo se necesita una tasa más alta de dextrosa intravenosa (10-20%) para permitir una dosis suficiente de insulina para la resolución de la cetoacidosis y la participación de un endocrinólogo (16).

---

## 6.5 AMPUTACIÓN DE MIEMBROS INFERIORES

Los mecanismos postulados, que se cree que intervienen como mecanismos fisiopatológicos en la amputación de miembros inferiores, incluyen la depleción de volumen secundaria a la diuresis y un efecto sobre el metabolismo del calcio, magnesio y vitamina D que puede afectar la cicatrización de la úlcera del pie diabético. No obstante, no está claro si existe un aumento definitivo en el riesgo de amputación de miembros inferiores (16,17).

## JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

### 7. JUSTIFICACIÓN

La DM2 es considerada la enfermedad metabólica crónica más frecuente caracterizada por una hiperglucemia mantenida, hiperinsulinemia y disregulación lipídica acompañándose de un aumento del riesgo cardiovascular y desarrollo de nefropatía diabética.

Hoy en día, la nefropatía diabética es considerada la principal causa tanto de la insuficiencia renal crónica como de su llegada a diálisis y trasplante. Recientemente se han desarrollado los SGLT2i, los cuales se ha visto en diversos estudios que ralentizan la progresión de la nefropatía diabética. Estos fármacos inhiben el cotransportador sodio glucosa localizado tanto a nivel renal como cardiaco.

Uno de los aspectos más novedosos y gracias al cual se está apostando tanto por los SGLT2i es el control del síndrome metabólico. Estos fármacos influyen de manera positiva en cada uno de los aspectos que componen este síndrome pudiendo ser usados en pacientes no diabéticos ya que al margen del control glucémico también mejoran otros parámetros como son la presión arterial, efectos cardioprotectores (disminuyen la muerte súbita), la pérdida de peso y la ya nombrada nefropatía diabética.

Se trata de fármacos relativamente nuevos en el tratamiento y control de la DM2 y del síndrome metabólico, por lo que realizar una revisión bibliográfica, comparando todos ellos, es un primer abordaje para poder seleccionar el fármaco más indicado para cada tipo de paciente.

### 8. OBJETIVOS

Principal:

- Estudiar el impacto de los inhibidores del transportador SGLT2 en el control de la glucemia en pacientes con DM2 y síndrome metabólico.

Secundarios:

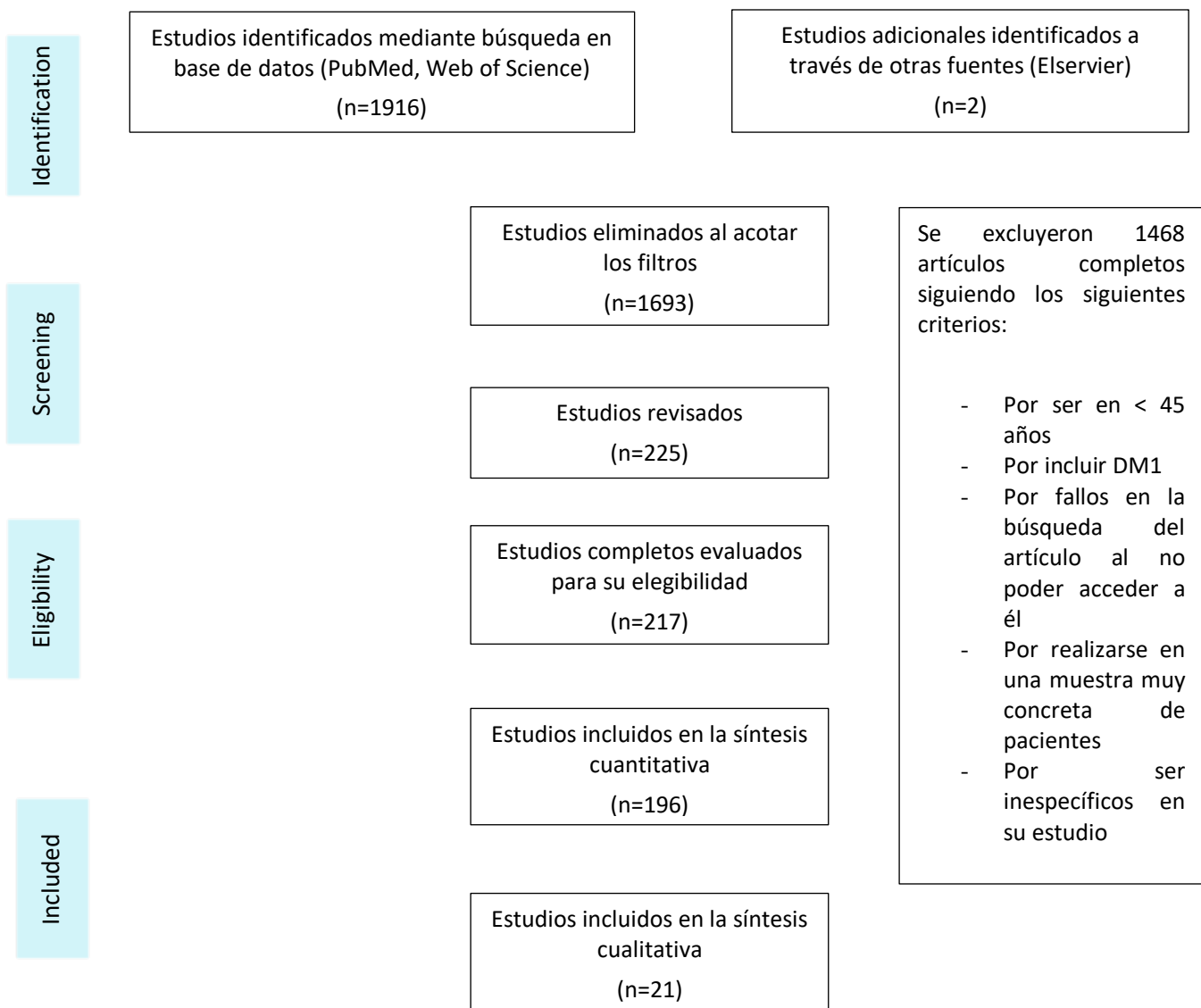
- Estudiar los marcadores de la enfermedad que mejora o empeoran con cada fármaco.
- Estudiar posibles efectos adversos y como condicionan la adherencia al tratamiento.

## METODOLOGÍA

Para esta revisión bibliográfica realizamos una búsqueda de artículos de investigación en webs de referencia tales como Pubmed, Web of Science y Elsevier, en un transcurso de tiempo que fue desde el 1 de febrero del 2021 hasta el 17 de mayo del 2021 llevando a cabo una actualización constante de las búsquedas debido a lo novedoso y actual de las investigaciones de los inhibidores SGLT2. Los MeSH de búsqueda utilizados fueron los siguientes: **"Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors" "Diabetes Mellitus, Type 2" "Therapeutics" "Metabolic Syndrome" "Obesity, Abdominal" "Diabetic Ketoacidosis" "Glycosuria, Renal"**.

Como criterios de inclusión seleccionamos aquellos pacientes con DM2, en edades superiores a 45 años y/o con tratamiento mediante SGLT2i, aunque no necesariamente en monoterapia, y pacientes con síndrome metabólico y/o obesidad. Como criterios de exclusión eliminamos de nuestra revisión aquellos estudios en pacientes con DM1 o en edades inferiores a 45 años o con DM2 asociado a otras patologías primarias. La búsqueda de artículos fue realizada tanto en inglés como en español.

En nuestra primera búsqueda obtuvimos 1.918 resultados de los cuales, posteriormente tras introducir los filtros de "texto libre completo" "metaanálisis" y "revisión" nos quedamos con 225. De entre esos 225 seleccionamos aquellos acotados entre los últimos diez años reduciendo el numero de publicaciones a 217. Por último, añadimos el filtro de edad de mayores de 45 años para poder de esta forma seleccionar aquellos artículos que se centrasen más en la DM2 que en la DM1 quedándonos finalmente con 21 artículos.



**Figura 3.** Esquema del método prisma, junto a los criterios de selección para los artículos de la revisión.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **1.NEFROPATÍA DIABÉTICA**

En el programa Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) se observó que los pacientes asignados a canagliflozina tuvieron un riesgo menor de progresión de la albuminuria (índice de riesgo [HR], 0,73; IC del 95%, 0,67 a 0,79) y el resultado combinado de una reducción sostenida del 40% en la TFGe, de la necesidad de tratamiento renal sustitutivo (TRS) o de muerte por causas renales (índice de riesgo [HR], 0,60; IC del 95%, 0,47 a 0,77) (7).

Otro estudio demostró una reducción en la progresión de la albuminuria con el uso de canagliflozina (cociente de riesgo, 0,73; IC del 95%, 0,67 a 0,79) y el resultado combinado de una reducción sostenida del 40% en la TFGe, la necesidad de TRS o muerte por causas renales (7).

Los pacientes incluidos en el ensayo EMPA-REG OUTCOME mostraron un riesgo significativamente menor de enfermedad renal nueva o empeoramiento de la misma (aparición de macroalbuminuria, duplicación de creatinina, inicio TRS o muerte por enfermedad renal). La enfermedad renal nueva o que empeoraba ocurrió con menos frecuencia (12,7%) en el grupo de empagliflozina en comparación con el placebo (18,8%). El TSR se inició en una proporción menor del grupo de empagliflozina (13 de 4687 pacientes [0,3%]) en comparación con 14 de 2333 pacientes (0,6%) en el grupo de placebo; sin embargo, las pequeñas cifras sugieren que los resultados deben interpretarse con cautela (18).

De todo esto podemos concluir que los SGLT2i ralentizan la progresión de la nefropatía diabética y el deterioro de la función renal independientemente de los efectos sobre la glucemia (7).

### **2.EFECTOS CARDIOPROTECTORES**

Se ha demostrado que la empagliflozina puede tener efectos directos sobre la disminución de la concentración de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$  citoplasmático en el miocardio y un aumento de la  $[\text{Ca}^{2+}]$  mitocondrial a través de la inhibición del intercambiador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  (NHE) directamente. Se ha visto que el aumento de la  $[\text{Ca}^{2+}]$  mitocondrial puede prevenir la muerte súbita en un modelo de insuficiencia cardíaca porcina y posteriormente Liu y O'Rourke demostraron que una alta  $[\text{Na}^+]$  citoplasmática podría causar una baja  $[\text{Ca}^{2+}]$  mitocondrial a través de su salida mediante el intercambiador mitocondrial de  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  (NCX), de tal forma que una inhibición del NCX puede disminuir la muerte súbita (19).

Recientemente, el ensayo EMPA-REG OUTCOME ha demostrado que la empaglifozina también protege contra la apoptosis de los cardiomiocitos mediante la supresión de la vía de estrés del retículo endoplásmico (ERS) y la disminución de la expresión de ARNm y proteínas asociadas con ERS, entre las que se incluyen GRP78, CHOP, Caspasa-12, ATF4, TRAF2 y XBP1 (9). Estos efectos beneficiosos dependen de la dosis, por tanto, el tratamiento con los SGLT2i a dosis bajas podría no mostrar una mejora siendo necesarias dosis mayores. Los estudios futuros que utilicen una dosis más alta de tratamiento deben investigarse *in vivo*, sin embargo, podemos aventurarnos a decir que otra función de los SGLT2i en la protección contra la miocardiopatía diabética es atenuar la apoptosis de los cardiomiocitos mediante la inactivación de la vía ERS (9).

Estudios como el llevado a cabo por Ye et al demostraron que la dapaglifozina disminuye los niveles de ARNm de proteínas asociadas con el inflammasoma NLRP3 y las citocinas proinflamatorias, incluidas NALP-3, ASC, caspasa-1, IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF $\alpha$ , en el miocardio. Curiosamente, en este trabajo, la dapaglifozina también atenuaba los niveles de ARNm de NALP-3, ASC, caspasa-1 e IL-1 $\beta$  de una manera dosis dependiente. Por otro lado, también elevaba los niveles de ARNm de citocinas antiinflamatorias (incluida IL-10) y la proporción de macrófagos del fenotipo M2 frente al M1 (M1 es un fenotipo proinflamatorio, mientras que M2 es antiinflamatorio) (20).

A continuación, se encuentra una tabla resumen con los efectos cardioprotectores más relevantes de los SGLT2i encontrados en los distintos ensayos clínicos (Tabla 1) (9).

Modelo	norte	Tratamiento	Descubrimientos importantes
T2DM + alto riesgo CV	7020	ECA (ensayo EMPA-REG OUTCOME); Empaglifozina (10 o 25 mg / día) frente a placebo / VO / 3,1 años	↓ Muerte por causa cardiovascular (38% RRR) ↓ Muerte por todas las causas (32% RRR) ↓ HHF (35% RRR) ↔ IM, accidente cerebrovascular
T2DM + alto riesgo CV	10.142	ECA (ensayo CANVAS); Canaglifozina (100 o 300 mg / día) frente a placebo / VO / 3,6 años	↓ Compuesto de muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal (HR 0,86, IC del 95%: 0,75 a 0,97) ↓ HHF (HR 0,67, IC del 95%: 0,52 a 0,87) ↔ Muerte por todas las causas, muerte por causa cardiovascular, IM no mortal , accidente cerebrovascular no fatal
T2DM	309.056	Observacional retrospectivo (estudio CVD-REAL); Inhibidores de SGLT-2 frente a fármacos hipoglucemiantes > 1 año	↓ HHF (HR 0,49, IC del 95%: 0,41–0,57) ↓ Muerte por todas las causas (HR 0,61, IC del 95%: 0,51–0,73)
T2DM	14,697	Observación retrospectiva; Inhibidores de SGLT-2 frente a inhibidores de DPP-4/2 años	↓ HHF (HR 0,68; IC del 95%: 0,54 a 0,86)

**Tabla 1** Resumen de estudios clínicos seleccionados sobre el efecto de los SGLT2i en los resultados cardiovasculares. **DMT2:** diabetes mellitus tipo 2; **CV:** cardiovascular; **ECA:** ensayos aleatorios de control; **RRR:** reducción del riesgo relativo; **HHF:** hospitalización por insuficiencia cardiaca; **MI:** infarto de miocardio; **HR:** razón de riesgo; **IC:** intervalo de confianza; **DPP-4:** dipeptidil peptidasa-4 (9).

Para finalizar, si tuviéramos que destacar los principales efectos positivos de los SGLT2i serían la disminución de la inflamación cardiaca y por consiguiente la reducción de la muerte súbita y de los accidentes cerebrovasculares (9).

### **3.CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL**

El estudio de evaluación cardiovascular de canagliflozina (CANVAS) proporcionó una investigación avanzada sobre la eficacia y seguridad de la canagliflozina antes de su aprobación por la FDA (Food and Drug Administration) en 2009. Este estudio, compuesto por los ensayos CANVAS y CANVAS-R, reveló que la administración de 100 mg y 300 mg de canagliflozina tiene un impacto significativo en la disminución de presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD) en comparación con placebo (11).

Los hallazgos sobre los efectos de los SGLT2i sobre la PA son similares a una revisión sistemática reciente de Baker et al y a un metaanálisis sobre la eficacia y seguridad de los SGLT2i (21,22).

De todo esto podemos deducir que los efectos cardioprotectores de los SGLT2i no se deben exclusivamente a los producidos por acción directa sobre el miocardio si no también a la reducción de la presión arterial.

### **4.GLUCEMIA Y PÉRDIDA DE PESO**

La pérdida de peso observada durante 12 semanas en un ensayo controlado aleatorio (ECA) fue relativamente modesta pero significativa. La administración de 50, 100 y 300 mg de canagliflozina produjo una reducción de aproximadamente 2 a 3 kg de peso en comparación con el valor inicial, y de 1 a 1,5 kg en comparación con placebo (14).

En datos del mundo real, un estudio observacional en atención primaria demostró una pérdida de peso media de 2,6 kg (IC del 95%, 2,3-2,9) de 14 a 90 días después de comenzar con dapagliflozina y 4,6 kg (IC del 95%, 4,0-5,2) más allá de 180 días. La pérdida de peso con SGLT2i generalmente se estabiliza después de 26 semanas de tratamiento en pacientes con DM2 a pesar de la eliminación de glucosa urinaria (EGU) sostenida (14).

Se ha especulado que la discrepancia entre la pérdida de peso observada y esperada con los SGLT2i puede deberse a aumentos compensatorios en la ingesta calórica y cambios en el gasto energético que actúan

para atenuar el desequilibrio energético (14).

En los pacientes con diabetes tipo 2 incluidos en el ensayo EMPA-REG OUTCOME se observó una reducción de los niveles de HbA1C (hemoglobina glicada) entre un 0,5 y un 0,7% después de 12 semanas de tratamiento y este efecto persistió durante hasta 52 semanas de tratamiento (5).

Se ha visto que cuanto mayor sea el nivel de glucosa en sangre y de TFG, más glucosa se filtra y se reabsorbe y por lo tanto más glucosa se secreta si inhibimos el cotransporte Na/Glucosa. Se trata de una perspectiva muy optimista ya que demuestra que los SGLT2i tienen una mayor eficacia cuando mayores son los niveles de glucosa y por tanto cuanto más nos interesa que lo sean (5).

Además, se ha visto que los SGLT2i producen una pérdida de peso en pacientes con DM2, independientemente del tratamiento de base (monoterapia o asociado a otras terapias) (14,15).

## **5. INFECCIONES GENITALES**

En el ensayo CREDENCE, la tasa de eventos de infección micótica genital en los grupos de canagliflozina frente a placebo para las mujeres fue de 12,6 frente a 6,1 por 1000 personas-año, y para los hombres, de 8,4 frente a 0,9 por 1000 personas-año. Los grandes ensayos clínicos aleatorizados no han demostrado un aumento del riesgo de gangrena de Fournier con el tratamiento con SGLT2i (16).

Por lo tanto, la probabilidad de desarrollar infecciones genitales con el uso de SGLT2i es mínima, descartando de esta forma que pudiera considerarse un problema de cara a la adherencia al tratamiento con SGLT2i.

## **6. INFECCIONES URINARIAS**

En el ensayo CREDENCE, no hubo diferencias significativas en la tasa de infecciones urinarias entre los grupos de canagliflozina y placebo. Los SGLT2i generalmente no se han asociado a un mayor riesgo de infecciones urinarias en grandes metaanálisis y estudios poblacionales (16).

Con respecto a por qué la inhibición de SGLT2 puede no aumentar el riesgo de infecciones urinarias a pesar de causar glucosuria, Fralick y MacFadden han planteado la hipótesis de que la diuresis y la poliuria



secundaria a la inhibición de SGLT2 contrarrestan el crecimiento bacteriano potencial debido a la glucosuria y/o previenen la ascensión bacteriana del tracto urinario (23).

Se trata de un factor muy importante ya que inicialmente uno de los problemas que se planteaba con el uso de los SGLT2i era el aumento de infecciones urinarias debido a la glucosuria. Sin embargo, los estudios realizados han demostrado que las diferencias encontradas no son significativas (16,23).

## **7.HIPOGLUCEMIA**

A pesar de lo que cabría esperar teniendo en cuenta el mecanismo de acción de los SGLT2i, la hipoglucemia no es un efecto adverso predominante. Sólo se ha observado y en tasas muy pequeñas, cuando se han utilizado los SGLT2i en combinación con otros fármacos, pero no como monoterapia (13), siendo por lo tanto fármacos muy seguros en este aspecto.

## **8.CETOACIDOSIS DIABÉTICA (CAD)**

La tasa de eventos de CAD asociada al SGLT2i en el ensayo CREDENCE fue mayor en comparación con los ensayos de resultados cardiovasculares (2,2 frente a <1 evento por 1000 pacientes-año). Esto puede estar relacionado, al menos en parte, con el mayor uso de insulina al inicio en el ensayo CREDENCE; todos excepto uno de los 12 pacientes en CREDENCE que desarrollaron CAD recibieron tratamiento concomitante con insulina (16).

Además, la cetoacidosis diabética asociada al SGLT2i ocurre con mayor frecuencia en pacientes con uno o más factores de riesgo adicionales de deficiencia de insulina y / o cetogénesis (16).

## **9.AMPUTACIÓN EXTREMIDADES INFERIORES**

En el programa CANVAS, el SGLT2i canagliflozina se asoció con un mayor riesgo de amputación de miembros inferiores (LLA) (incluidas amputaciones menores y mayores) en comparación con placebo (índice de riesgo [HR] 1,97 [IC del 95%: 1,41, 2,75]) en pacientes con diabetes tipo 2 y alto riesgo cardiovascular. Sin embargo, en el ensayo EMPA-REG OUTCOME en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida la proporción de pacientes con LLA fue similar entre los tratados con empagliflozina y placebo (24,25).

No está claro si existe un aumento definitivo en el riesgo de amputación de miembros inferiores ya que el SGLT2i empagliflozina no se asoció con un mayor riesgo de LLA en comparación con placebo en el ensayo EMPA-REG OUTCOME y el programa CANVAS es el único ensayo de resultados cardiovasculares que ha demostrado un mayor riesgo de amputación de miembros inferiores con la terapia con SGLT2i en comparación con el placebo (24).

Las siguientes características se asociaron significativamente con la amputación durante el seguimiento: el sexo masculino, amputación previa, enfermedad vascular periférica, neuropatía, albuminuria y mayor HbA1c. Los mecanismos postulados incluyen la depleción de volumen secundaria a la diuresis y un efecto sobre el metabolismo del calcio, magnesio y vitamina D que puede afectar la cicatrización de la úlcera del pie. No obstante, de nuevo concluimos que no está claro si existe un aumento definitivo en el riesgo de amputación de miembros inferiores (16,17).

## **CONCLUSIONES**

Los SGLT2i han demostrado un efecto positivo sobre el control de la glucemia en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 pasando a formar parte del algoritmo terapéutico de la misma. Recientes estudios han demostrado también una mejoría sobre la progresión de la enfermedad renal, el síndrome metabólico, la muerte súbita y problemas cardiovasculares en pacientes no diabéticos pudiendo ser usados fuera del tratamiento de la diabetes, ampliando de esta forma sus aplicaciones terapéuticas.

Los estudios más importantes realizados (CANVAS, EMPA-REG OUTCOME y CREDENCE) demuestran no solo su eficacia, sino también su seguridad debido a la poca tasa de efectos adversos. Se trata por tanto de fármacos muy efectivos y con un alto grado de seguridad que permiten un buen control de la enfermedad con un riesgo muy bajo de reacciones adversas medicamentosas. No obstante, la adherencia al tratamiento a pesar de ser uno de los objetivos del estudio no pudo analizarse debido a lo novedoso de estos fármacos y al poco tiempo que llevan pautándose.

A pesar de los resultados tan prometedores publicados hasta ahora, se siguen necesitando más estudios ya que los resultados obtenidos hasta el momento no son suficientes. Aunque los estudios respaldan su utilización en pacientes no diabéticos, hasta la fecha no tenemos constancia de su uso fuera de la diabetes ya que se encuentran aun en vías de investigación.

Son necesarios ensayos clínicos adicionales a gran escala y a largo plazo para poder incluir estos fármacos en el arsenal terapéutico de patologías fuera de la diabética. No obstante, se trata de una perspectiva muy optimista ya que debido a sus características farmacológicas los SGLT2i se presentan como una alternativa potencial a los tratamientos actuales de diabetes, síndrome metabólico y enfermedad renal.

## **BIBLIOGRAFIA:**

1. JL J. Harrison's Endocrinology. 19th ed. Graw Hill M, editor. United States of America; 2016. 261–307.
2. Kettunen JLT, Tuomi T. Human Physiology of Genetic Defects Causing Beta-cell Dysfunction. *Journal of molecular biology*. 2020 Mar;432(5):1579–98.
3. Rieg T, Vallon V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors. *Diabetologia*. 2018 Oct;61(10):2079–86.
4. Artasensi A, Pedretti A, Vistoli G, Fumagalli L. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs. *Molecules (Basel, Switzerland)* [Internet]. 2020 Apr;25(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32340373/>
5. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia* [Internet]. 2017 Feb;60(2):215–25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5884445/>
6. Monnerie S, Comte B, Ziegler D, Morais JA, Pujos-Guillot E, Gaudreau P. Metabolomic and Lipidomic Signatures of Metabolic Syndrome and its Physiological Components in Adults: A Systematic Review. *Scientific reports*. 2020 Jan;10(1):669.
7. Pecoits-Filho R, Perkovic V. Are SGLT2 Inhibitors Ready for Prime Time for CKD? *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2018 Feb;13(2):318–20.
8. Taliercio JJ, Thomas G, Nakhoul GN, Vachharajani TJ, Mehdi A. SGLT-2 inhibitors: A new era in managing diabetic kidney disease starts now. Vol. 88, *Cleveland Clinic journal of medicine*. United States; 2020. p. 59–63.
9. Lahnwong S, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Potential mechanisms responsible for cardioprotective effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Cardiovascular diabetology* [Internet]. 2018 Jul;17(1):101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29991346/>
10. Zhou Y, Wu W. The Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor, Empagliflozin, Protects against Diabetic Cardiomyopathy by Inhibition of the Endoplasmic Reticulum Stress Pathway. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. 2017;41(6):2503–12.
11. Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, Kengne AP. Effect of sodium-glucose cotransport-2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of 43 randomized control trials with 22 528 patients. *Journal of the American Heart Association* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2021 Feb 2];6(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30000000/>
12. Heymsfield SB, Raji A, Gallo S, Liu J, Pong A, Hannachi H, et al. Efficacy and Safety of Ertugliflozin in Patients with Overweight and Obesity with Type 2 Diabetes Mellitus. *Obesity* [Internet]. 2020 Apr 23 [cited 2021 Feb 2];28(4):724–32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/oby.22748>
13. Chen M-B, Wang H, Cui W-Y, Xu H-L, Zheng Q-H. Effect of SGLT inhibitors on weight and lipid metabolism at 24 weeks of treatment in patients with diabetes mellitus: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine*. 2021 Feb;100(6):e24593.
14. Brown E, Wilding JPH, Barber TM, Alam U, Cuthbertson DJ. Weight loss variability with SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus and obesity: Mechanistic possibilities. *Obesity Reviews* [Internet]. 2019 Jun 10 [cited 2021 Feb 2];20(6):816–28. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/obr.12841>
15. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *The Journal of clinical investigation*. 2014 Feb;124(2):499–508.

16. Milder TY, Stocker SL, Day RO, Greenfield JR. Potential Safety Issues with Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Particularly in People with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Drug safety*. 2020 Dec;43(12):1211–21.
17. Lopez-Hernández M. Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2), el riñón como objetivo en el control glucémico de la diabetes mellitus tipo 2. *Medicina Interna Mexico*. 2017;33:363–71.
18. Giugliano D, de Nicola L, Maiorino MI, Bellastella G, Garofalo C, Chiodini P, et al. Preventing major adverse cardiovascular events by SGLT-2 inhibition in patients with type 2 diabetes: the role of kidney. Vol. 19, *Cardiovascular diabetology*. 2020. p. 35.
19. Liu T, O'Rourke B. Enhancing mitochondrial Ca<sup>2+</sup> uptake in myocytes from failing hearts restores energy supply and demand matching. *Circulation research*. 2008 Aug;103(3):279–88.
20. Ye Y, Bajaj M, Yang H-C, Perez-Polo JR, Birnbaum Y. SGLT-2 Inhibition with Dapagliflozin Reduces the Activation of the Nlrp3/ASC Inflammasome and Attenuates the Development of Diabetic Cardiomyopathy in Mice with Type 2 Diabetes. Further Augmentation of the Effects with Saxagliptin, a DPP4 Inhibitor. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2017 Apr;31(2):119–32.
21. Baker WL, Smyth LR, Riche DM, Bourret EM, Chamberlin KW, White WB. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. 2014 Apr;8(4):262-75.e9.
22. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2014 May;16(5):457–66.
23. Fralick M, MacFadden DR. A hypothesis for why sodium glucose co-transporter 2 inhibitors have been found to cause genital infection, but not urinary tract infection. *Diabetes, Obesity and Metabolism [Internet]*. 2020 May 1 [cited 2021 May 14];22(5):755–8. Available from: <https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dom.13959>
24. Inzucchi SE, Iliiev H, Pfarr E, Zinman B. Empagliflozin and Assessment of Lower-Limb Amputations in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care [Internet]*. 2018 Jan 1;41(1):e4 LP-e5. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/41/1/e4.abstract>
25. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine [Internet]*. 2017 Aug 17 [cited 2021 May 14];377(7):644–57. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1611925>