

REVISTA ACADÉMICA
seys

*Salud, Educación
y Sociedad*



Semestral / Vol. 4 / Núm. 1 / Marzo 2025

1

ISSN: 2796-986X



Maite Acosta - "Siete"
Acrílico y óleo sobre tela. 200 x 200 cm

Funciones pleiotrópicas de los inhibidores de SGLT2: evidencia clínica-experimental

Pleiotropic Functions of SGLT2 Inhibitors: Clinical-Experimental Evidence

Autores/as

Elisa Arancibia - earancibia@uda.edu.ar -

Médica especialista en Clínica Médica. Directora de la Carrera de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad del Aconcagua, Argentina.

orcid 0009-0005-1811-1045

Walter Manucha - wmanucha@uda.edu.ar -

Doctor en Farmacia. Especialista en Docencia Universitaria. Director Ciencias Básicas Avanzadas III, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad del Aconcagua, Argentina.

orcid 0000-0002-2279-7626

RECIBIDO 01/10/2024

ACEPTADO 28/01/2025

Resumen

La disfunción mitocondrial es un factor clave de la enfermedad cardiovascular (ECV), en el síndrome metabólico y la diabetes. Esta disfunción promueve la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), que causan estrés oxidativo e inflamación. La angiotensina II (Ang II), el principal mediador del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), también contribuye a la ECV, al promover la producción de ROS. La actividad reducida de las sirtuinas, una familia de proteínas que regulan el metabolismo celular, también agrava el status oxidativo. Al respecto, la reducción de la producción de energía por las mitocondrias es una característica común de todos los trastornos metabólicos. Los niveles altos de sirtuinas y la señalización de AMPK estimulan el factor 1 beta inducible por hipoxia (HIF-1 β), que promueve la cetosis. La cetosis, a su vez, aumenta la autofagia y la mitofagia, procesos que limpian las células de desechos y las protegen contra daños. De central interés, los inhibidores de SGLT2 (iSGLT2), una clase de fármacos diseñados originalmente para tratar la diabetes tipo 2, tienen un efecto beneficioso sobre todos estos mecanismos. Los ensayos clínicos aleatorios han demostrado que los iSGLT2 mejoran la función cardíaca y reducen la tasa de eventos cardiovasculares y renales. Los SGLT2i también aumentan la eficiencia mitocondrial, reducen el estrés oxidativo y la inflamación y mejoran la función de algunos

tejidos. Estos hallazgos sugieren que los iSGLT2 tienen un gran potencial para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. Además, se proponen como fármacos antienvjecimiento; sin embargo, se necesita una investigación rigurosa para validar estos hallazgos preliminares.

Palabras clave

- Inhibidores de SGLT2;
- Enfermedad cardiovascular;
- Sirtuinas;
- Estrés oxidativo;
- Inflamación;
- Disfunción mitocondrial

Summary

Mitochondrial dysfunction plays a key role in cardiovascular disease (CVD), metabolic syndrome, and diabetes. This dysfunction leads to the production of reactive oxygen species (ROS), which cause oxidative stress and inflammation. Angiotensin II (Ang II), the main mediator of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), also contributes to CVD by promoting ROS production. The reduced activity of sirtuins, a family of proteins that regulate cellular metabolism, worsens oxidative conditions. In this context, the decrease in energy production by mitochondria is a common trait in all metabolic disorders. Elevated levels of sirtuins and

AMPK signaling trigger hypoxia-inducible factor 1 beta (HIF-1 β), which promotes ketosis. Ketosis, in turn, enhances autophagy and mitophagy, processes that eliminate cellular waste and protect cells from harm. Of particular interest, SGLT2 inhibitors (SGLT2i), a class of drugs initially developed for treating type 2 diabetes, have positive effects on all these mechanisms. Randomized clinical trials have demonstrated that SGLT2i enhance cardiac function, decrease the occurrence of cardiovascular and renal events, increase mitochondrial efficiency, reduce oxidative stress and inflammation, and improve the function of certain tissues. These findings suggest that SGLT2 inhibitors hold significant potential for treating cardiovascular diseases. Moreover, they are being considered as potential anti-aging drugs; however, thorough research is necessary to confirm these initial findings.

Summary

- SGLT2 Inhibitors;
- Cardiovascular Disease;
- Sirtuins;
- Oxidative Stress;
- Inflammation;
- Mitochondrial Dysfunction

Introducción

Muy a pesar de todos los esfuerzos realizados hasta la fecha, las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la principal causa de mortalidad mundial, una estadística alarmante destacada por la Asociación Estadounidense del Corazón en su actualización de 2021 (Virani *et al.*, 2021). En las personas con síndrome metabólico y diabetes, esta sombría realidad está fuertemente influenciada por la disfunción mitocondrial, que actúa como un impulsor crucial de la progresión y persistencia de la enfermedad y, en última instancia, contribuye a la remodelación y los eventos cardíacos adversos. El sistema renina-angiotensina desempeña otro papel fundamental, con una actividad elevada de angiotensina II (Ang II) que induce el estrés oxidativo y las respuestas inflamatorias localizadas y globales. Además, la disminución de las sirtuinas (SIRT) parece ser un factor clave en esta compleja interacción. Estas proteínas ejercen un control complejo sobre las respuestas celulares a las señales ambientales, afectan los niveles de estrés oxidativo e interactúan con Ang II en diversas vías relacionadas con la fibrosis, la apoptosis, la inflamación y la remodelación cardíaca y vascular (De Cavanagh, Inserra y Ferder, 2015; Ferder, Inserra y Martínez-Maldonado, 2006; Cabandugama, Gardner y Sowers, 2017; Maissan, Mooij y Barberis, 2021; Verdejo *et al.*, 2012).

Investigaciones recientes han revelado una estrecha interacción entre SLGT2i y la relación sirtuina-RASS, que tiene profundas implicaciones para la función mitocondrial.

Más allá de su papel establecido como desacetilasas (Singh *et al.*, 2018), las SIRT ejercen otros efectos menos conocidos, como modular el estrés oxidativo a través de una intrincada regulación de las respuestas adaptativas celulares (Merksamer *et al.*, 2013). Esto significa que no solo elimi-

nan los grupos acetilo de las proteínas, sino que también ajustan la forma en que las células responden al estrés oxidativo, al ajustarlo de alguna manera a su entorno celular. Específicamente, la angiotensina II (Ang II), un actor clave en el sistema renina-angiotensina, actúa como una especie de conductor que estimula los SIRT a través de su receptor tipo 1 y la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) (O'Neill y O'Driscoll, 2015). En efecto, Ang II incrementa la actividad SIRT, lo que lleva a una mayor producción de ROS. Sin embargo, no todo es unilateral. Ang II también está implicada en tanto regula a la baja las sirtuinas 1 y 2 (SIRT 1 y 2) en el corazón (Kalupahana, Moustaid-Moussa y Claycombe, 2012). Por el contrario, la sirtuina 3 (SIRT 3) adopta un enfoque diferente, al inducir a Forkhead box O3 (foxo3) a moverse hacia el núcleo celular, lo que en última instancia conduce a una reducción de los niveles de catalasa y un aumento de ROS (Kalupahana, Moustaid-Moussa y Claycombe, 2012). SIRT 3 induce a que foxo3 se transloque al núcleo y provoque daño por estrés oxidativo.

A nivel mitocondrial, encontramos SIRT 3, 4 y 5. De ellas destaca SIRT 3, que se asocia con la ciclofilina D para desbloquear canales de dichas centrales eléctricas (los poros de transición), lo que influye en la función celular. En contraposición, la angiotensina II orquesta herramientas específicas para adornar Foxo3a con un grupo acetilo (Abadir *et al.*, 2011; Manucha, Ritchie y Ferder 2014; Matsushima y Sadoshima, 2015). Lamentablemente, este mecanismo silencia a los actores moleculares antioxidantes como las enzimas superóxido dismutasa y catalasa, lo que permite que las ROS se desenfrenen y culminen, por ejemplo, con el desarrollo de una hipertrofia cardíaca. Sin embargo, SIRT 3 sigue ejerciendo también un freno protector a través del Complejo I mitocondrial y garantiza una producción de energía fluida (Ahn *et al.*, 2008). Esto re-

salta el intrincado de las SIRT, cada una de las cuales modula de manera específica la salud celular. Pero la trama se complica con SIRT4, un elemento deletéreo en la historia de la remodelación cardíaca. A diferencia de sus equivalentes moleculares, se une a la angiotensina II, y desata un torrente de efectos destructivos (Luo *et al.*, 2017). Esta alianza silencia el Mn-SOD, un escudo relevante contra el estrés oxidativo, lo que provoca una cascada de daños y, en última instancia, un corazón hipertrofiado.

En cuanto a la reactividad vascular, se ha reconocido desde hace tiempo que los canales de potasio y calcio desempeñan funciones centrales. Sin embargo, recientemente se ha informado que dapagliflozina promueve la vasodilatación activando la vía PKG, sin alterar la actividad o expresión de los canales de calcio o potasio (Li *et al.*, 2018).

Por otro lado, en el tejido adiposo, los iSGLT2 ejercen múltiples acciones que promueven un fenotipo saludable con una secreción reducida de adipocinas inflamatorias como la leptina y una mayor secreción de adiponectina (Packer, 2020a). Además, tanto la adiponectina como la inducción de la polarización de los macrófagos hacia el fenotipo M2 conducen al oscurecimiento de los adipocitos y al aumento de la actividad BAT, lo que promueve una mayor utilización de sustratos lipídicos en un contexto en el que los efectos inflamatorios y lipotóxicos se ven atenuados (Packer, 2020a; Xu *et al.*, 2017). Además, los iSGLT2 activan la vía AMPK/SIRT 1/PGC1 en el tejido adiposo y esto se asocia con cambios en la morfología y función mitocondrial (Yang *et al.*, 2020). Más allá de su capacidad establecida para reducir la glucosa, los iSGLT2 pueden reducir el tejido adiposo epicárdico (EAT) (Packer, 2021). Este ataque dirigido al culpable graso apaga las llamas de la inflamación del miocardio y ofrece una doble protección contra los problemas cardíacos.

A nivel hepático los iSGLT2 actúan en la modificación del metabolismo,

al aumentar la producción de FGF21 (Xu *et al.*, 2017; Huang *et al.*, 2023). FGF21 aumenta la oxidación de lípidos y previene la activación del inflammasoma NLRP3, lo que conduce a la piroptosis, una forma de muerte celular programada que está relacionada con la resistencia a la insulina y la obesidad. Al prevenir la piroptosis, iSGLT2 mejoran la sensibilidad a la insulina y promueven el oscurecimiento de los adipocitos.

A nivel pancreático, iSGLT2 protegen del daño al inhibir la activación del inflammasoma NLRP3. Es controvertido su efecto directo sobre las células α pancreáticas, ya que conduce a un aumento de la secreción de glucagón y el consiguiente aumento de la gluconeogénesis hepática (Saponaro, Pattou y Bonner, 2018; Liu *et al.*, 2012).

Existe evidencia considerable sobre los efectos celulares y mitocondriales positivos de iSGLT2 en el sistema renal. Específicamente, se ha demostrado menos fibrosis, daño orgánico y daño inflamatorio mediante la modulación de la vía SIRT 1/AMPK/PGC1 (Gao *et al.*, 2022; Inoue *et al.*, 2011). Es interesante destacar que la inhibición de mTORC1, posiblemente secundaria a cuerpos cetónicos elevados, se relacionó con la autofagia, un menor estrés y la prevención de lesiones endoteliales y de podocitos (Gao *et al.*, 2022). Además, iSGLT2 pueden mitigar la fibrosis renal al modular TGF, autofagia y PPAR a través de la oxidación de ácidos grasos (Yang *et al.*, 2022; Pirklbauer *et al.*, 2019). Otro efecto beneficioso a nivel tubular es la reducción de los niveles séricos de ácido úrico, posiblemente atribuido a la alteración de la actividad de transporte de ácido úrico inducida por la glucosuria (Chino *et al.*, 2014).

Cabe destacar que los iSGLT2, además de sus efectos farmacológicos clásicos, han manifestado acciones pleiotrópicas que involucran vías de señalización con SIRT, especialmente SIRT 3 y SIRT 1, al reducir el estrés oxidativo, la inflamación y la fibrosis (Lopaschuk y Verma, 2020; Zou

et al., 2022). Los iSGLT2 constituyen una defensa multifacética contra la insuficiencia cardíaca, abordando dos frentes (Horton *et al.*, 2019). Por un lado, inhibe la actividad del intercambiador de Na⁺/H⁺, lo que frena la sobrecarga de sodio y calcio dentro de las células del corazón. Al mismo tiempo, promueven un estado similar al ayuno, que alimenta el motor de producción de cetonas y proporciona una fuente de energía óptima para el corazón. Este mecanismo llevó a la postulación de que iSGLT2 podrían activar SIRT vinculadas a la vía de la autofagia y la inmunidad innata. Los iSGLT2 describen un armónico ensamblaje celular (Beclin 1, TLR9, SIRT3 y mitocondrias), al modular vías de autofagia, estrés oxidativo y salud mitocondrial (Wang *et al.*, 2020). De interés, SIRT3 resulta una pieza clave, dado que estimula la respiración mitocondrial, reduce estrés oxidativo, apoptosis y la señalización del inflammasoma y construye un muro de defensa contra las lesiones cardíacas. En este sentido, cabe destacar que la deficiencia de SIRT 3 –tanto en ratones como en pacientes– provocó la pérdida de los efectos protectores cardíacos de los iSGLT2.

En detalle, actualmente se conocen al menos tres procesos centrales mediante los cuales SGLT2i puede activar SIRT: uno de ellos es que SGLT2i estimula el proceso de ayuno celular promoviendo la gluconeogénesis mediante la activación de la proteína de unión a elementos sensibles (CREB) monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). Así, el promotor SIRT 1 regula su transcripción (Noriega *et al.*, 2011). SGLT2i participa en un inteligente juego celular, al manipular los niveles de NAD⁺ para activar los SIRT, los maestros moleculares (Penke *et al.*, 2015).

Además, las vías de señalización AMPK y SIRT 1 se activan recíprocamente. Sus funciones complementarias demuestran que AMPK promueve la biogénesis mitocondrial y la replicación del ADN mitocondrial, además SIRT 1 aumenta el NAD⁺ intracelular (Cantó *et al.*, 2009). SIRT 1

y AMPK, el par de energía celular, participan en una activación mutua de enlace cruzado (Cantó *et al.*, 2009; Yang *et al.*, 2020). Impulsados por la restricción calórica, los iSGLT2 aumentan sinérgicamente el poder de cada uno, y modulan una mayor eficiencia metabólica y resistencia al estrés.

En cuanto a la información clínica, resultan centrales las vías de señalización que involucran iSGLT2 y SIRT 1, 3 y 6. De particular interés, existen varios estudios clínicos. El ensayo EMPEROR-Preserved marca un cambio radical en el panorama del tratamiento de la insuficiencia cardíaca y demuestra que el paraguas protector de los iSGLT2 se extiende más allá de la diabetes (Anker *et al.*, 2021). Este estudio histórico abre las puertas a una población más amplia que lucha contra la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, al ofrecerles un arma poderosa contra las afecciones cardiovasculares. En este sentido, Packer describe los mecanismos de la insuficiencia cardíaca. Se centra en la expansión del EAT impulsada por la hiperinsulinemia y sus consecuencias proinflamatorias; y también destaca los efectos beneficiosos de los iSGLT2 sobre la EAT, al reducir la inflamación y mejorar la salud cardíaca (Packer, 2021). Además, existe más evidencia del beneficio cardiorenal de los iSGLT2, expuesta en los estudios DAPA-CKD y DAPA-HF, que se centran en el análisis de datos de pacientes tratados con dapagliflozina. Específicamente, DAPA-CKD fue un estudio multicéntrico (386 centros en 21 países), randomizado, doble ciego y controlado por placebo. Se incluyeron 4.304 pacientes > 18 años, portadores de ERC evidenciada por un filtrado glomerular 25 y 75 mL/min/1,73m² en la primera visita, razón albúmina/creatinina urinaria: 200 mg/g y 500 mg/g, que recibieran dosis estables y las máximas toleradas de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA II), por al menos cuatro semanas. Los y las pacientes fueron randomizados y randomizadas 1:1 a dapagliflozina 10 mg (n=2.152)

o placebo (n=2.152) asociados a la medicación standard. Las características basales fueron similares en ambos grupos. Predominó el sexo masculino (66,9%) y 2.906 pacientes eran portadores de DM2 (67,5%). Durante el seguimiento de 2,4 años, el objetivo primario estaba compuesto de: 1) declinación sostenida del filtrado glomerular 50%; 2) enfermedad renal en estadio final; 3) muerte CV o renal, ocurrió en 197 pacientes del grupo dapagliflozina versus 312 del grupo placebo (HR: 0,61; IC95%: 0,53-0,88; p=0,000000028). Este beneficio fue consistente en individuos con y sin DM2. Dapagliflozina también redujo todos los objetivos secundarios comparada con placebo, a saber: declinación sostenida del filtrado glomerular o enfermedad renal en estadio final (filtrado glomerular sostenido < 15 mL/min/1,73 m², diálisis crónica o trasplante renal) o muerte de causa renal (HR: 0,56; IC95%: 0,45-0,68; p<0,0001); hospitalización por IC o muerte CV (HR: 0,71; IC95%: 0,55-0,92; p=0,0089); y mortalidad por todas las causas (HR: 0,69; IC95%: 0,53-0,88; p=0,0035). La seguridad y tolerancia de la droga de estudio se evidenció por una proporción similar de abandono del tratamiento en ambos grupos. No se reportaron episodios de cetoacidosis diabética en el grupo dapagliflozina (Heerspink *et al.*, 2020). El estudio DAPA-CKD mostró que la dapagliflozina redujo el riesgo de empeoramiento de la función renal o muerte por enfermedad cardiovascular o renal en pacientes con enfermedad renal crónica con y sin diabetes tipo 2. Los resultados destacan el potencial de la droga para beneficiar a los y las pacientes con enfermedad renal crónica que necesitan mejores opciones de tratamiento. Sin dudas, la evidencia adicional presentada posiciona los inhibidores SGLT2 como drogas prometedoras en el tratamiento de tres enfermedades prevalentes y habitualmente asociadas: IC, DM2 y ERC. Por otro lado, el estudio clínico “Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction (DAPA-HF)” se trató de un multicén-

trico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y fracción de eyección reducida (HFrEF). El punto final primario fue el combinado de empeoramiento de IC o muerte cardiovascular. Los puntos finales secundarios fueron el compuesto de hospitalización por IC y muerte cardiovascular, el cambio en la calidad de vida medido a los 8 meses (Cuestionario de Cardiomiopatía de Kansas City [KCCQ]); el tiempo hasta la primera aparición de punto final renal; y la muerte de cualquier causa. Los criterios de inclusión fueron edad ≥18 años, diagnóstico documentado de HFrEF sintomático (NYHA II-IV), FEVI≤40%, NT-proBNP >600 pg/ml (900pg/ml si tenían fibrilación auricular), estar recibiendo tratamiento estándar y Cl de Cr ≥30 ml/min/1.73 m². Con respecto a los criterios de exclusión, se consideraron recibir terapia con un iSGLT2 dentro de las 8 semanas previas; DM1; hipotensión sintomática o presión arterial sistólica <95 mmHg; IC aguda descompensada u hospitalización debido a IC descompensada 4 semanas previas; evento cardiovascular; revascularización coronaria; reemplazo valvular o implante de un resincronizador dentro de las 12 semanas previas; trasplante cardíaco previo o implante de un dispositivo de asistencia ventricular; IC debido a miocardiopatía restrictiva; miocarditis activa; pericarditis constrictiva; miocardiopatía hipertrófica (obstructiva) o enfermedad valvular primaria no corregida; bradicardia sintomática o bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado sin marcapasos. Se enrolaron 4.744 pacientes con IC y fracción de eyección <40%, randomizados a 10 mg/día de dapagliflozina vs. placebo. Ambas ramas incluían el mejor tratamiento médico ya probado (84% iECA/ARA, 10.8% ARNI, 96% BB, 76% RAS). DM2 42%. El seguimiento fue de 18,2 meses. El punto final primario ocurrió en el 16,3% de la rama dapagliflozina vs. un 21,2% de la rama placebo (HR 0,74; IC 95% 0,65-0,85). La diferencia

continuó siendo significativa al analizar los componentes por separado. Los números resultaron casi idénticos en pacientes diabéticos y no diabéticos, al igual que quienes recibían sacubitril/valsartan o no.

No hubo efecto adverso detectado con diferencia significativa con el placebo. Tampoco se observaron mayores hipoglucemias en pacientes con o sin DM.

De los y las pacientes que recibieron dapagliflozina, 9,7% fueron hospitalizados por insuficiencia cardíaca, en comparación con 13,4%, que recibieron placebo (OR 0,70; IC 95%, 0,59 a 0,83). La muerte por causa cardiovascular ocurrió en 9,6% de los que recibieron dapagliflozina y en 11,5% de los que recibieron placebo (OR 0,82; IC 95%, 0,69 a 0,98).

El compuesto secundario de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular fue menor en el grupo de dapagliflozina (OR 0,75; IC del 95%, 0,65 a 0,85; $P < 0,001$). El aumento en la puntuación en el cuestionario de miocardiopatía de Kansas City (que indica menos síntomas) fue mayor en el grupo de dapagliflozina que en el grupo de placebo. La incidencia del resultado del compuesto renal preespecificado no difirió entre los grupos de tratamiento. El efecto de la dapagliflozina en el resultado primario fue consistente en todos los subgrupos preespecificados, incluso en pacientes sin diabetes al inicio del estudio.

Los iSGLT2 han demostrado reducir el riesgo de hospitalización por IC en personas con DM2. En el caso de dapagliflozina, ha mejorado el pronóstico en pacientes estables con IC y HFrEF, independientemente de la presencia o no de DM2. El estudio DAPA-HF es el primero con un iSGLT2 enfocado desde el punto de vista cardiovascular y con criterios de inclusión y puntos finales clásicos de estudios de IC. El hecho de ser un estudio de IC nos brinda información fiable acerca de la FEY y la medición de biomarcadores (BNP), a diferencia de otros ensayos clínicos

con nuevos antidiabéticos.

La dapagliflozina redujo 30% la aparición de IC y 18% la mortalidad por cualquier causa con un NNT de tan solo 21 pacientes con apenas 18,2 meses de seguimiento. Las curvas de eventos se separan rápidamente, al mes de tratamiento activo, en línea con una mejoría hemodinámica.

Un mejoramiento de +2,8 puntos en el Score de Kansas es relevante, dado que repercute en la calidad de vida del o de la paciente y mejora la adherencia al tratamiento (McMurray *et al.*, 2019).

Llama la atención que no se alcanzó el punto final renal, aunque la tendencia fue favorable, posiblemente debido a la escasa cantidad de eventos renales (1,2% vs. 1,6%).

La terapia combinada con un iSGLT2 sumado a ARNI, betabloqueante y un antialdosterónico podría modificar la evolución de la IC, al actuar por diferentes mecanismos de acción y asociarse al efecto neurohormonal de la terapia convencional. Los datos expuestos permiten sugerir que esta terapia optimizada podría alcanzar una reducción de hasta 60% en muerte cardiovascular e ingreso hospitalario por IC.

La evidencia emergente sugiere que los iSGLT2 pueden ser prometedores como agentes anti envejecimiento. Estos fármacos parecen apuntar a vías claves implicadas en el envejecimiento, incluida la inflamación, la regulación de la energía celular y los efectos nocivos de las células senescentes. Al igual que la metformina, los iSGLT2 pueden ofrecer beneficios a través de mecanismos como la reducción de la producción de radicales libres, la activación de la autofagia y la modulación de la respuesta inflamatoria. Curiosamente, los iSGLT2 también pueden tener un impacto positivo en el microbioma intestinal, al contribuir aún más a sus posibles efectos anti envejecimiento. Esta acción multifacética contra la inflamación, una inflamación crónica de bajo grado relacionada con el envejecimiento ace-

inflamación crónica de bajo grado relacionada con el envejecimiento acelerado y las enfermedades relacionadas con la edad, hace que los iSGLT2 sean candidatos particularmente interesantes para la reutilización terapéutica (Scisciola *et al.*, 2023).

Sin embargo, estudios clínicos sólidos resultan cruciales para validar el potencial antienvjecimiento de los iSGLT2 más allá de su papel establecido en el control de la diabetes. Si bien los resultados preliminares son prometedores, se necesitan más investigaciones para confirmar su eficacia y seguridad en este contexto.

Por último, la condición de falta de nutrientes, así como la baja producción de energía a nivel celular, pueden mitigar una gran cantidad de trastornos cardiometabólicos. De interés central, las vías SIRT y AMPK inducen el factor beta HIF-1 y promueven la cetosis (Packer, 2020b). En consecuencia, se estimula la autofagia/mitofagia con efectos positivos sobre las células cardíacas, reduciendo la oxidación-inflamación (Peng *et al.*, 2023). Específicamente, los iSGLT2 estimulan no menos de tres sirtuinas críticas presentes en las mitocondrias. Además, evidencia reciente muestra que iSGLT2 imitan la función mitocondrial, reduciendo la inflamación y el estrés oxidativo.

Conclusiones y perspectivas

Sumado a la acción clásica de los iSGLT2, que está relacionada tanto con la inhibición de la reabsorción renal de glucosa como con el desencadenamiento de la reprogramación metabólica a través de un aumento de la glucosuria y una reducción de la glucotoxicidad, existe un creciente conjunto de investigaciones que demuestra sus efectos pleiotrópicos en

varios tipos de células y órganos, mediados por distintas vías de señalización y que contribuyen a sus resultados beneficiosos.

Los efectos pleiotrópicos de iSGLT2 en diversas vías de señalización celular y mitocondrial en múltiples órganos y tejidos están bien documentados mediante estudios metabolómicos. Sin embargo, la posibilidad de que se produzcan modificaciones epigenéticas requiere más investigación (Martinez-Moreno *et al.*, 2020; Kogot-Levin *et al.*, 2023).

La introducción de iSGLT2 tiene el potencial de transformar el pronóstico clínico de las enfermedades cardio-reno-metabólicas, que se basa en los mecanismos antes mencionados. Por lo tanto, los hallazgos presentados en esta minirrevisión, más allá de los resultados alentadores de grandes ensayos clínicos, también generan expectativas significativas para avances futuros.

Conceptualmente, se entiende que los iSGLT2 actúan en varios órganos diana como agentes protectores, al regular el delicado equilibrio entre el consumo de oxígeno y la producción de energía. Sus efectos a nivel mitocondrial, particularmente sobre el estrés oxidativo y la protección celular, son determinantes cruciales de su eficacia (Sanz *et al.*, 2024).

Bibliografía

Abadir, P. M.; Foster, D. B.; Crow, M.; Cooke, C. A.; Rucker, J. J.; Jain, A.; Smith, B. J.; Burks, T. N.; Cohn, R. D.; Fedarko, N.S.; Carey, R. M.; O'Rourke, B. y Walston, J. D. (2011). Identification and characterization of a functional mitochondrial angiotensin system. *Proc Natl Acad Sci USA*, 108, 14849-54.

Ahn, B. H.; Kim, H.S.; Song, S.; Lee, I. H.; Liu, J.; Vassilopoulos, A.; Deng, C-X. y Finkel, T. (2008). A role for the mitochondrial deacetylase Sirt3 in regulating energy homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 105, 14447-52.

Anker S. D.; Butler, J.; Filippatos, J. G.; Ferreira, J. P.; Bocchi, E.; Böhm, M.; Brunner-La Rocca, H. P.; Choi, D-J.; Chopra, V.; Chuquiure-Valenzuela, E.; Giannetti, N.; Gomez- Mesa, J. E.; Janssens, S.; Januzzi, J. L.; Gonzalez-Juanatey, J. R.; Merkely, B.; Nicholls, S. J.; Perrone, S. V.; Piña, I. L.; Ponikowski, P.; Senni, M.; Sim, D.; Spinar, J.; Squire, I.; Taddei, S.; Tsutsui, H.; Verma, S.; Vinereanu, D.; Zhang, J.; Carson, P.; Ping Lam, C. S.; Marx, N.; Zeller, C.; Sattar, N.; Jamal, W.; Schnaidt, S.; Schnee, J. M.; Brueckmann, M.; Pocock, S. J.; Zannad, F. y Packer, M. (2021). EMPEROR-Preserved Trial Investigators, Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 385, 1451-61.

Cabandugama, P.K.; Gardner, M. J. y Sowers, J. R. (2017). The Renin Angiotensin Aldosterone System in Obesity and Hypertension: Roles in the Cardiorenal Metabolic Syndrome. *Med Clin North Am*, 101, 129-137.

Cantó, C.; Gerhart-Hines, Z.; Feige, J. N.; Lagouge, M.; Noriega, L.; Milne, J. C.; Elliott, P. J.; Puigserver, P. y Auwerx, J. (2009). AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT1 activity. *Nature*, 458(7241), 1056-60.

Chino, Y.; Samukawa, Y.; Sakai, S.; Nakai, Y.; Yamaguchi, J-I.; Nakanishi, T. y Tamai, I. (2014). SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 35, 391-404.

De Cavanagh, E. M.; Inserra, F. y Ferder L. (2015). Angiotensin II blockade: how its molecular targets may signal to mitochondria and slow aging. Coincidences with calorie restriction and mTOR inhibition. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 309, H15- 44.

Ferder, L.; Inserra, F. y Martínez-Maldonado, M. (2006). Inflammation and the metabolic syndrome: role of angiotensin II and oxidative stress. *Curr Hypertens Rep*, 8, 191-8.

Gao, Y. M.; Feng, S. T.; Wen, Y.; Tang, T-T.; Wang, B. y Liu, B-Ch. (2022). Cardiorenal protection of SGLT2 inhibitors-Perspectives from metabolic reprogramming. *EBioMedicine*, 83, 104215.

Heerspink, H. J. L.; Stefánsson, B. V.; Correa-Rotter, R.; Chertow, G. M.; Greene, T.; Hou, F-F.; Mann, J. F. E.; McMurray, J. J. V.; Lindberg, M.; Rossing, P.; Sjöström, C. D.; Toto, R. D.; Langkilde, A. M. y Wheeler, D. C. (2020). DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.*, 8, 383(15), 1436-1446. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816

Horton, J. L.; Davidson, M. T.; Kurishima, C.; Vega, R. B.; Powers, J. C.; Matsuura, T. R.; Petucci, C.; Lewandowski, E. D.; Crawford, P. A.; Muoio, D. M.; Recchia, F. A. y Kelly, D. P. (2019). The failing heart utilizes 3-hydroxybutyrate as a metabolic stress defense. *JCI Insight*, 4, 12407.

Huang, S.; Wu, B.; He, Y.; Qiu, R.; Yang, T.; Wang, S.; Lei, Y.; Li, H. y Zheng, F. (2023). Canagliflozin ameliorates the development of NAFLD by preventing NLRP3-mediated pyroptosis through FGF21-ERK1/2 pathway. *Hepatology communications*, 7, e0045.

Inoue, M. K.; Matsunaga, Y.; Nakatsu, Y.; Yamamotoya, T.; Ueda, K.; Kushiya, A.; Sakoda, H.; Fujishiro, M.; Ono, H.; Iwashita, M.; Sano, T.; Nishimura, F.; Morii, K.; Sasaki, K.; Masaki, T. y Asano, T. (2011). Possible involvement of normalized Pin1 expression level and AMPK activation in the molecular mechanisms underlying renal protective effects of SGLT2 inhibitors in mice. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 11, 57.

Kalupahana, N. S.; Moustaid-Moussa, N. y Claycombe, K. J. (2012). Immunity as a link between obesity and insulin resistance. *Mol Asp Med*, 33, 26-34.

Kogot-Levin, A.; Riahi, Y.; Abramovich, I.; Mosenzon, O.; Agranovich, B.; Kadosh, L.; Schyr, R. B. H.; Kleiman, D.; Hinden, L.; Cerasi, E.; Ben-Zvi, D.; Bernal-Mizrachi, E.; Tam, J.; Gottlieb, E. y Leibowitz, G. (2023). Mapping the metabolic reprogramming induced by sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *JCI Insight*, 8, e164296.

Li, H.; Shin, S. E.; Seo, M. S.; An, J. R.; Choi, L.-W.; Jung, W.-K.; Firth, A. L.; Lee, D.-S.; Yim, M.-J.; Choi, G.; Lee, J. M.; Na, S. H. y Park, W. S. (2018).

The anti-diabetic drug dapagliflozin induces vasodilation via activation of PKG and Kv channels. *Life Sci*, 197, 46-55.

Liu, P.; Zhang, Z.; Wang, J.; Zhang, X.; Yu, X. y Li Y. (2012). Empagliflozin protects diabetic pancreatic tissue from damage by inhibiting the activation of the NLRP3/caspase 1/GSDMD pathway in pancreatic beta cells: in vitro and in vivo studies. *Bioengineered*, 12, 9356-66.

Lopaschuk, G. D. y Verma, S. (2020). Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a state-of-the-art review. *JACC Basic Transl Sci*, 5, 632-49.

Luo, Y. X.; Tang, X.; An, X. Z.; Xie, X.-M.; Chen, X.-F.; Zhao, X.; Hao, D.-L.; Chen, H.-Z. y Liu, D.-P. (2017). SIRT4 accelerates Ang II-induced pathological cardiac hypertrophy by inhibiting manganese superoxide dismutase activity. *Eur Heart J*, 38, 1389-98.

Maissan, P.; Mooij, E. J. y Barberis, M. (2021). Sirtuins-Mediated System-Level Regulation of Mammalian Tissues at the Interface between Metabolism and Cell Cycle: A Systematic Review. *Biology (Basel)*, 10, 194.

Manucha, W.; Ritchie, B. y Ferder, L. (2014). Hypertension and insulin resistance: implications of mitochondrial dysfunction. *Curr Hypertens Rep*, 17, 1-7.

Martinez-Moreno, J. M.; Fontecha-Barriuso, M.; Martin-Sanchez, D.; Guerrero-Mauvecin, J.; Goma-Garces, E.; Fernandez-Fernandez, B.; Carriazo, S.; Sanchez-Niño, M. D.; Ramos, A. M.; Ruiz-Ortega, M.; Ortiz, A. y Sanz, A. B. (2020). Epigenetic Modifiers as Potential Thera-

peutic Targets in Diabetic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*, 21, 4113.

Matsushima, S. y Sadoshima, J. (2015). The role of sirtuins in cardiac disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 309, H1375-89.

McMurray, J. J. V.; Solomon, S. D.; Inzucchi, S. E.; Køber, L.; Kosiborod, M. N.; Martinez, F. A.; Ponikowski, P.; Sabatine, M. S.; Blohlávek, J.; Böhm, M.; Chiang, Ch-E.; Chopra, V. K.; De Boer, R. A.; Desai, A. S.; Diez, M.; Drozd, J.; Dukát, A.; Ge, J.; Howlett, J. G.; Katova, T.; Kitakaze, M.; Ljungman, ChEA.; Merkely, B.; Nicolau, J. C.; O'Meara, E.; Petrie, M. C.; Vinh, PN.; Schou, M.; Tereshchenko, S.; Verma, S.; Held, C.; DeMets, D. L.; Docherty, K. F.; Jhund, P. S.; Bengtsson, O.; Sjöstrand, M. y Langkilde, A. M. (2019). DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.*, 21, 381(21),1995-2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303.

Merksamer, P. I.; Liu, Y.; He, W.; Hirsche, M. D.; Chen, D. y Verdin, E. (2013). The sirtuins, oxidative stress and aging: an emerging link. *Aging (Albany NY)*, 5, 144-150.

Noriega, L. G.; Feige, J. N.; Canto, C.; Yamamoto, H.; Yu, J.; Herman, M. A.; Matak, C.; Kahn, B. B. y Auwerx, J. (2011). CREB and ChREBP oppositely regulate SIRT1 expression in response to energy availability. *EMBO Rep*, 12, 1069-76.

O'Neill, S. y O'Driscoll, L. (2015). Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev*, 16, 1-12.

Packer, M. (2020a). Mitigation of the Adverse Consequences of Nutrient Excess

on the Kidney: A Unified Hypothesis to Explain the Renoprotective Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *Am J Nephrol*, 51, 289-93.

Packer, M. (2020b). Cardioprotective Effects of Sirtuin-1 and Its Downstream Effectors: Potential Role in Mediating the Heart Failure Benefits of SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2) Inhibitors. *Circ Heart Fail*, 13, e007197.

Packer, M. (2021). Differential Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure With a Reduced or Preserved Ejection Fraction in Diabetes. *JACC Heart failure*, 9, 535-49.

Peng, K.; Yang, F.; Qiu, Ch.; Yang, Y. y Lan, C. (2023). Rosmarinic acid protects against lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction via activating Sirt1/PGC-1 pathway to alleviate mitochondrial impairment. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 50, 218-27.

Penke, M.; Larsen, P. S.; Schuster, S.; Dall, M.; Jensen, B. A. H.; Gorski, T.; Meusel, A.; Richter, S.; Vienberg, S. G.; Treebak, J. T.; Kiess, W. y Garten, A. (2015). Hepatic NAD salvage pathway is enhanced in mice on a high-fat diet. *Mol Cell Endocrinol*, 412, 65-72.

Pirklbauer, M.; Schupart, R.; Fuchs, L.; Staudinger, P.; Corazza, U; Sallaberger, S.; Leierer, J.; Mayer, G. y Schramek, H. (2019). Unraveling reno-protective effects of SGLT2 inhibition in human proximal tubular cells. *American Journal of Physiology Renal Physiology*, 316, F449-F62.

Sanz, R. L.; García Menéndez, S.; Inserra, F.; Ferder, L. y Manucha, W. (2024). Cellular and Mitochondrial Pathways Contribute to SGLT2 Inhibitors-mediated Tissue Protection: Experimental and Clinical Data.

Curr Pharm Des., 30(13), 969-974. DOI: 10.2174/0113816128289350240320063045.

Saponaro, C.; Pattou, F. y Bonner, C. (2018). SGLT2 inhibition and glucagon secretion in humans. *Diabetes Metab*, 44, 383-5.

Scisciola, L.; Olivieri, F.; Ambrosino, C.; Barbieri, M.; Rizzo, M. R. y Paolisso, G. (2023). On the wake of metformin: Do anti-diabetic SGLT2 inhibitors exert anti-aging effects? *Ageing Res Rev*, 92, 102131.

Singh, C. K.; Chhabra, G.; Ndiaye, M. A.; García-Peterson, L. M.; Mack, N. J. y Ahmad, N. (2018). The Role of Sirtuins in Antioxidant and Redox Signaling. *Antioxid Redox Signal*, 28, 643-61.

Verdejo, H. E.; Del Campo, A.; Troncoso, R.; Gutiérrez, T.; Toro, B.; Quiroga, C.; Pedrozo, Z.; Muñoz, J. P.; García, L.; Castro, P. F. y Lavandero, S. (2012). Mitochondria, myocardial remodeling, and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep*, 14(6), 532-9.

Virani, S. S.; Alonso, A.; Aparicio, H. J.; Benjamin, E. J.; Bittencourt, M. S.; Callaway, C. W.; Carson, A. P.; Chamberlain, A. M.; Cheng, S.; Delling, F. N.; Elkind, M. S. V.; Evenson, K. R.; Ferguson, J. F.; Gupta, D. K.; Khan, S. K.; Kissela, B. M.; Knutson, K. L.; Lee, C. D.; Lewis, T. T.; Liu, J.; Loop, M. S.; Lutsey, P. L.; Ma, J.; Mackey, J.; Martin, S. S.; Matchar, D. B.; Mussolino, M. E.; Navaneethan, S. D.; Perak, A. M.; Roth, G. A.; Samad, Z.; Satou, G. M.; Schroeder, E. B.; Shah, S. H.; Shay, C. M.; Stokes, A.; Van Wagner, L. B.; Wang, N.-Y. y Tsao, C. W. (2021). American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee,

Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 143, e254-e743.

Wang, C. Y.; Chen, C. C.; Lin, M. H.; Su, H.-T.; Ho, M.-Y.; Yeh, L.-K.; Tsai, M.-L.; Hsieh, I.-C. y Wen, M.-S. (2020). TLR9 Binding to Beclin 1 and Mitochondrial SIRT3 by a Sodium- Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor Protects the Heart from Doxorubicin Toxicity. *Biology (Basel)*, 9, 369.

Xu, L.; Nagata, N.; Nagashimada, M.; Zhuge, F.; Ni, Y.; Chen, G.; Mayoux, E.; Kaneko, S. y Ota, T. (2017). SGLT2 Inhibition by Empagliflozin Promotes Fat Utilization and Browning and Attenuates Inflammation and Insulin Resistance by Polarizing M2 Macrophages in Diet-induced Obese Mice. *EBioMedicine*, 20, 137-49.

Yang, X.; Liu, Q.; Li, Y.; Tang, Q.; Wu, T.; Chen, L.; Pu, S.; Zhao, Y.; Zhang, G.; Huang, C.; Zhang, J.; Zhang, Z.; Huang, Y.; Zou, M.; Shi, X.; Jiang, W.; Wang, R. y He, J. (2020). The diabetes medication canagliflozin promotes mitochondrial remodelling of adipocyte via the AMPK-Sirt1-Pgc-1alpha signalling pathway. *Adipocyte*, 9, 484- 94.

Yang, Y.; Li, Q.; Ling, Y.; Leng, L.; Ma, Y.; Xue, L.; Lu, G.; Ding, Y.; Li, J. y Tao, S. (2022). m6A eraser FTO modulates autophagy by targeting SQSTM1/P62 in the prevention of canagliflozin against renal fibrosis. *Frontiers in Immunology*, 13, 1094556.

Zou, R.; Shi, W.; Qiu, J.; Zhou, N.; Du, N.; Zhou, H.; Chen, X. y Ma, L. (2022). Empagliflozin attenuates cardiac microvascular ischemia/reperfusion injury through improving mitochondrial homeostasis. *Cardiovasc Diabetol*, 21, 106.

Elisa Arancibia, Walter Manucha

“Funciones pleiotrópicas de los inhibidores de SGLT2: evidencia clínica-experimental”

Revista *Salud, Educación y Sociedad*, vol. 4 núm. 1, marzo 2025, pp. 52-64.



**Universidad
del Gran Rosario**