



MECANISMOS CARDIOPROTECTORES DOS INIBIDORES DO COTRANSPORTADOR DE SÓDIO E GLICOSE 2 E SUA ASSOCIAÇÃO PROTETIVA COM COMORBIDADES RELACIONADAS AO DIABETES MELLITUS

CARDIOPROTECTIVE MECHANISMS OF SODIUM AND GLUCOSE COTRANSPORTER 2 INHIBITORS AND THEIR PROTECTIVE ASSOCIATION WITH COMORBIDITIES RELATED TO DIABETES MELLITUS

MECANISMOS CARDIOPROTECTORES DE LOS INHIBIDORES DE COTRANSPORTADOR DE SODIO Y GLUCOSA 2 Y SU ASOCIACIÓN PROTECTORA CON COMORBIDADES RELACIONADAS CON LA DIABETES MELLITUS

Rodrigo Mazzini Calmon Alves¹

e4104164

<https://doi.org/10.47820/recima21.v4i10.4164>

PUBLICADO: 10/2023

RESUMO

Introdução: Os inibidores do cotransportador de sódio e glicose são fármacos inicialmente desenvolvidos para tratamento do diabetes mellitus tipo 2, entretanto, foi rapidamente descoberto o mecanismo de benefício cardiovascular pelos seus efeitos diretos e pleiotrópicos. Neste estudo serão revisados os mecanismos de ação dos Inibidores do SGLT2 relacionados aos benefícios cardiovasculares. **Objetivos:** Descrever os mecanismos dos inibidores do SGLT2 ligados à sua efetividade no tratamento de comorbidades relacionadas ao diabetes mellitus. **Métodos:** Foi formulada a questão norteadora "Quais os mecanismos que levam aos benefícios cardiovasculares dos inibidores do SGLT2?". Desta forma, foi realizada pesquisa bibliográfica, utilizando o banco de dados *PubMed/Medline*, com os seguintes localizadores: "SGLT2 inhibitors", "Cardiovascular", "Mechanism", utilizando operadores Booleanos para combinação, sendo selecionados os principais estudos relacionados aos objetivos do estudo. **Resultados e discussão:** Foi observado que os Inibidores de SGLT-2 apresentam mecanismos de ação compatíveis com os benefícios demonstrados nos ensaios clínicos randomizados, muitos deles indiretos ao efeito glicosúrico principal da medicação. **Conclusão:** Os inibidores do SGLT-2 demonstram grande benefício no tratamento de insuficiência cardíaca, sendo uma classe com grande potencial de benefício em outras doenças, visto seus efeitos metabólicos indiretos.

PALAVRAS-CHAVE: Inibidores do SGLT2. Cardiovascular. Insuficiência cardíaca

ABSTRACT

Introduction: Sodium and glucose cotransporter inhibitors are drugs initially developed for the treatment of type 2 diabetes mellitus. However, the mechanism of cardiovascular benefit was quickly discovered through their direct and pleiotropic effects. In this study, the mechanisms of action of SGLT2 inhibitors related to cardiovascular benefits will be reviewed. **Objectives:** To describe the mechanisms of SGLT2 inhibitors linked to their effectiveness in the treatment of comorbidities related to diabetes mellitus. **Methods:** The guiding question was formulated "What are the mechanisms that lead to the cardiovascular benefits of SGLT2 inhibitors?", thus, bibliographical research was carried out, using the *PubMed/Medline* database, with the following terms: "SGLT2 inhibitors", "Cardiovascular", "Mechanism", using Boolean operators for combination. The main studies related to the objectives of the study were selected. **Results and discussion:** It was observed that SGLT-2 Inhibitors presents mechanisms of action compatible with the benefits demonstrated in the randomized clinical trials, many of them indirect to the main glycosuric effect of the medication. **Conclusion:** SGLT-2 inhibitors demonstrate great benefit in the treatment of heart failure, being a class with great potential for benefit in other diseases given their indirect metabolic effects.

KEYWORDS: SGLT2 inhibitors. Cardiovascular. Heart Failure.

¹ Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes/UFES.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MECANISMOS CARDIOPROTECTORES DOS INIBIDORES DO COTRANSPORTADOR DE SÓDIO E GLICOSE 2 E SUA ASSOCIAÇÃO PROTETIVA COM COMORBIDADES RELACIONADAS AO DIABETES MELLITUS
Rodrigo Mazzini Calmon Alves

RESUMEN

Introducción: Los inhibidores de los cotransportadores de sodio y glucosa son fármacos desarrollados inicialmente para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, sin embargo, rápidamente se descubrió el mecanismo de beneficio cardiovascular a través de sus efectos directos y pleiotrópicos. En este estudio se revisarán los mecanismos de acción de los inhibidores de SGLT2 relacionados con los beneficios cardiovasculares. Objetivos: Describir los mecanismos de los inhibidores de SGLT2 vinculados con su efectividad en el tratamiento de comorbilidades relacionadas con la diabetes mellitus. Métodos: Se formuló la pregunta orientadora "¿Cuáles son los mecanismos que conducen a los beneficios cardiovasculares de los inhibidores de SGLT2?", por lo que se realizó una investigación bibliográfica, utilizando la base de datos PubMed/Medline, con los siguientes localizadores: "SGLT 2 Inhibitors", "Cardiovascular", "Mechanism", utilizando operadores booleanos para combinación. Se seleccionaron los principales estudios relacionados con los objetivos del estudio. Resultados y discusión: Se observó que los Inhibidores de SGLT-2 presentan mecanismos de acción compatibles con los beneficios demostrados en ensayos clínicos, muchos de ellos indirectos al efecto glicosúrico principal del medicamento. Conclusión: Los inhibidores de SGLT-2 demuestran gran beneficio en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, siendo una clase con gran potencial de beneficio en otras enfermedades dados sus efectos metabólicos indirectos.

PALABRAS CLAVE: *Inhibidores de SGLT2. Cardiovascular. Insuficiencia cardíaca.*

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é uma das condições de saúde mais comuns em todo o mundo¹. Além disso, representa um fator de risco significativo para outras doenças, incluindo a insuficiência cardíaca (ICC). Os inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 tem demonstrado grande potencial no tratamento do DM e de suas complicações, não apenas devido aos seus efeitos no metabolismo dos carboidratos, mas também por outros mecanismos².

Existem dois tipos de cotransportadores de sódio e glicose amplamente reconhecidos: o SGLT1, que é principalmente encontrado na superfície em escova do intestino delgado e é responsável pela absorção de glicose e galactose provenientes da dieta. Sua atividade é regulada pela quantidade de carboidratos na alimentação, com a glicose atuando como um mediador local para sua expressão. Além disso, o SGLT1 também está presente no segmento 3 do túbulo proximal renal, onde contribui para a reabsorção de aproximadamente 3% da glicose filtrada pelos glomérulos. De forma interessante, ao contrário do SGLT2, o SGLT1 também é encontrado em órgãos como o coração, fígado e pulmões².

O SGLT2 é localizado nos segmentos 1 e 2 do túbulo proximal renal e desempenha papel na reabsorção de mais de 90% da glicose filtrada pelos glomérulos². Devido à sua relevância no controle dos níveis glicêmicos, independentemente da absorção dietética de carboidratos, houve uma ênfase no desenvolvimento de medicamentos que seletivamente inibem o SGLT2, visando minimizar potenciais efeitos colaterais associados à inibição do SGLT1².

Ensaio clínico randomizado como "DAPA-HF³", "Emperor-Preserved⁴", "Emperor-Reduced⁵" e "DELIVER⁶" demonstram o grande benefício cardiovascular com redução do número de internações por exacerbação de insuficiência cardíaca e mortalidade cardiovascular.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MECANISMOS CARDIOPROTECTORES DOS INIBIDORES DO COTRANSPORTADOR DE SÓDIO E GLICOSE 2 E SUA ASSOCIAÇÃO PROTETIVA COM COMORBIDADES RELACIONADAS AO DIABETES MELLITUS
Rodrigo Mazzini Calmon Alves

Neste estudo serão descritos os mecanismos dos inibidores do SGLT2 ligados à sua efetividade no tratamento de comorbidades relacionadas ao diabetes mellitus.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão da literatura quanto aos mecanismos dos inibidores do SGLT2 ligados à sua efetividade no tratamento de comorbidades relacionadas ao diabetes mellitus. O estudo foi realizado em quatro fases: primeiro foi elaborada a pergunta norteadora "Quais os mecanismos que levam aos benefícios cardiovasculares dos inibidores do SGLT2?"; em segundo lugar, foi feita a busca no banco de dados *PUBMED/MEDLINE*; a terceira fase consistiu na coleta dos dados. A quarta fase consistiu em análise crítica dos estudos selecionados. A pesquisa foi realizada através dos seguintes termos: "*SGLT2 Inhibitors*", "*Cardiovascular*" e "*Mechanism*", combinados entre si pelo operador booleano "and". Como critérios de inclusão para o estudo delimitaram-se: estudos publicados entre os anos de 2021 e 2023 que respondam à questão norteadora. O critério de exclusão foi quanto aos estudos não respondiam à questão norteadora. A seleção dos artigos ocorreu inicialmente, através da leitura dos títulos e resumos dos 443 artigos encontrados com os descritores utilizados e descartados os estudos que não respondem aos critérios de inclusão e exclusão. Após a avaliação, obteve-se uma amostra final de 4 estudos (Os artigos encontrados estarão dispostos na tabela 1).

Figura 1. Estudos incluídos na revisão da literatura

Autor	Ano	Título
Vallon V, Verma S	2021	<i>Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function</i> ⁷
Fathi A, Vickneson K, Singh JS.	2021	<i>SGLT2-inhibitors; more than just glycosuria and diuresis</i> ⁸
Salvatore T, Galiero R, Caturano A, Rinaldi L, Di Martino A, Albanese G, Di Salvo J, Epifani R, Marfella R, Docimo G, Lettieri M, Sardu C, Sasso FC.	2022	<i>An Overview of the Cardiorenal Protective Mechanisms of SGLT2 Inhibitors</i> ⁹
Chen S, Coronel R, Hollmann MW, Weber NC, Zuurbier CJ.	2022	<i>Direct cardiac effects of SGLT2 inhibitors</i> ¹⁰

Fonte: Autoria própria (2023)

RESULTADOS

É bem conhecido o efeito glicosúrico dos ISGLT2 como principal mecanismo de ação. Entretanto, este efeito resulta em repercussões sistêmicas por diversos mecanismos, que serão citadas a seguir.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MECANISMOS CARDIOPROTECTORES DOS INIBIDORES DO COTRANSPORTADOR DE SÓDIO E GLICOSE 2 E SUA ASSOCIAÇÃO PROTETIVA COM COMORBIDADES RELACIONADAS AO DIABETES MELLITUS
Rodrigo Mazzini Calmon Alves

A glicosúria obtida a partir dos ISGLT2, culmina em perda de cerca de 40-80g de glicose diária⁷, contribuindo desta forma para outro mecanismo fundamental no efeito cardiovascular dos ISGLT2. Ocorre desvio da produção energética para maior beta oxidação de gorduras, com produção de corpos cetônicos, isso ocorre principalmente no contexto do DM2, em que há resistência a insulina, de forma que com a redução da glicemia e conseqüentemente da insulina, associado ao aumento do glucagon ocorre mudança na via energética e formação de corpo cetônicos e liberação de ácidos graxos livres⁷. O coração em situação de jejum utiliza majoritariamente ácidos graxos livres como substrato energético, exceto pós prandial e na realização de atividade física de alta intensidade, em que há predomínio do metabolismo glicolítico⁹. Entretanto, é um órgão com grande flexibilidade metabólica, na vigência de cetose, o substrato energético principal passa a ser os corpos cetônicos pois são substratos que menos demandam oxigênio para produção de ATP⁹.

Outro mecanismo proposto dos benefícios dos ISGLT2, inclui a redução da formação de produtos de glicação avançada (AGE) e da ligação com seu receptor (RAGE), mecanismo ligado à disfunção mitocondrial, inflamação, estresse oxidativo e apoptose celular⁸.

O ácido úrico, produto do metabolismo das purinas, é relacionado a aumento do risco cardiovascular. Os ISGLT2 causam uricosúria de forma indireta por conta da glicosuria, que, por meio do transportador GLUT9b no túbulo contorcido proximal atua na reabsorção de glicose de forma competitiva a reabsorção de urato⁸.

Os ISGLT2 também causam natriurese secundária a glicosuria. O simportador de sódio e glicose 2 (SGLT2), atua com absorção de 1 molécula de sódio, simultaneamente a 1 molécula de glicose enquanto SGLT 1 atua em relação 2:1. Com o bloqueio do SGLT2, ocorre aumento da concentração de sódio no ultrafiltrado que, ao atingir a região macula densa no túbulo contorcido distal, causará diminuição da pressão de filtração glomerular por meio do *feedback* tubuloglomerular⁹, além disso, o efeito do aumento da natriurese também reduzirá a atividade do sistema renina-angiotensina aldosterona, contribuindo para redução do remodelamento cardíaco induzido por este mecanismo⁸. A glicosuria também tem efeito indireto sobre o antiportador de sódio e hidrogênio (NHE3), que resulta em natriurese⁷.

Ocorre também, redução do volume plasmático secundário a redução da reabsorção de glicose, sódio e água. Esta observação não se atribui apenas ao efeito osmótico da glicosuria e natriurese, mas também pela redução do ácido úrico e à modulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona⁸.

Apesar dos ISGLT2 serem conhecidos por sua atividade nos rins, recentemente foi encontrado evidências quanto a atividade direta dos ISGLT2 nos cardiomiócitos, apesar de mecanismos ainda em estudo, foi encontrado que há efeito pela redução da fibrose miocárdica decorrente da ativação de macrófagos M2 e produção de IL-10, com inibição da diferenciação de miofibroblastos e deposição de colágeno, fator que contribui de forma importante a perda de função ventricular a progressão de insuficiência cardíaca⁹. Outro mecanismo sendo estudado, relacionado a



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MECANISMOS CARDIOPROTECTORES DOS INIBIDORES DO COTRANSPORTADOR DE SÓDIO E GLICOSE 2 E SUA ASSOCIAÇÃO PROTETIVA COM COMORBIDADES RELACIONADAS AO DIABETES MELLITUS
Rodrigo Mazzini Calmon Alves

resposta miocárdica a isquemia, inclui inibição direta do transportador de sódio e hidrogênio 1 (NHE1) pelo medicamento, resultando em menor concentração de sódio e cálcio intracelular no caso de isquemia, com conseqüente redução do estresse oxidativo, menor estímulo de mTOR, com menos hipertrofia ventricular, além de menor perda de função ventricular após evento isquêmico cardíaco¹⁰.

CONCLUSÃO

Os ISGLT2 são medicações com efeitos pleiotrópicos importantes, desta forma, apresenta crescente número de indicações, sendo reconhecido efetividade em inúmeras outras comorbidades, como insuficiência cardíaca congestiva, doença renal crônica e gota, essa efetividade é validada pela plausibilidade biológica relacionada aos seus mecanismos de ação.

REFERÊNCIAS

- 1-International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th edn. Brussels, Belgium: 2021.
- 2-Poulsen SB, Fenton RA, Rieg T. Sodium-glucose cotransport. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015 Sep;24(5):463-9.
- 3-McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.
- 4-Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424.
- 5-Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021 Oct 14;385(16):1451-1461.
- 6-Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Desai AS, Jhund PS, Belohlavek J, Chiang CE, Borleffs CJW, Comin-Colet J, Dobreanu D, Drozd J, Fang JC, Alcocer-Gamba MA, Al Habeeb W, Han Y, Cabrera Honorio JW, Janssens SP, Katova T, Kitakaze M, Merkely B, O'Meara E, Saraiva JFK, Tereshchenko SN, Thierer J, Vaduganathan M, Vardeny O, Verma S, Pham VN, Wilderäng U, Zozerska N, Bachus E, Lindholm D, Petersson M, Langkilde AM. DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022 Sep 22;387(12):1089-1098.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

MECANISMOS CARDIOPROTECTORES DOS INIBIDORES DO COTRANSPORTADOR DE SÓDIO E GLICOSE 2 E SUA ASSOCIAÇÃO PROTETIVA COM COMORBIDADES RELACIONADAS AO DIABETES MELLITUS
Rodrigo Mazzini Calmon Alves

7-Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. *Annu Rev Physiol.* 2021 Feb 10;83:503-528.

8-Fathi A, Vickneson K, Singh JS. SGLT2-inhibitors; more than just glycosuria and diuresis. *Heart Fail Rev.* 2021 May;26(3):623-642.

9-Salvatore T, Galiero R, Caturano A, Rinaldi L, Di Martino A, Albanese G, Di Salvo J, Epifani R, Marfella R, Docimo G, Lettieri M, Sardu C, Sasso FC. An Overview of the Cardiorenal Protective Mechanisms of SGLT2 Inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 26;23(7):3651.

10-Chen S, Coronel R, Hollmann MW, Weber NC, Zuurbier CJ. Direct cardiac effects of SGLT2 inhibitors. *Cardiovasc Diabetol.* 2022 Mar 18;21(1):45.