



**Universidad  
de La Laguna**

Facultad de Farmacia

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular.



TRABAJO DE FIN DE GRADO:  
**INHIBIDORES DE LOS COTRANSPORTADORES  
DE SODIO Y GLUCOSA TIPO 2 (SGLT2i). ACCIÓN  
SOBRE LAS MITOCONDRIAS.**

Alumna: María Dolores Sánchez Lorenzo.

Tutora: Dra. Carmen Rosa Rodríguez Ferrer.

San Cristóbal de La Laguna

Junio 2020

# ÍNDICE

▪ Glosario de abreviaturas	2
1. ABSTRACT/Resumen	3, 4
2. INTRODUCCIÓN	5, 6, 7
3. OBJETIVO	8
4. MATERIALES Y MÉTODOS	8
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	9
5.1. Ciclo metabólico.	9, 10
5.2. Enfermedad metabólica.	10, 11, 12
5.3. Dinámica mitocondrial.	12, 13, 14
5.4. Efecto de la DM2 sobre las mitocondrias.	14
5.4.1. Disfunción mitocondrial.	14, 15
5.4.2. Inhibidores de mTOR.	15
5.5. Beneficios del tratamiento con SGLT2i.	16, 17
6. CONCLUSIONES.	18, 19
7. BIBLIOGRAFÍA.	19, 20, 21, 22, 23, 24

## Glosario de abreviaturas:

- Acetil-CoA (CoA).
- Ácidos grasos libres (AGL).
- ARN mensajero (ARNm)
- Cardiovascular (CV).
- Carnitina acetiltransferasa (CRAT).
- Cotransportadores de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2).
- Diabetes mellitus (DM).
- Diabetes mellitus tipo 2 (DM2).
- Diabetes postrasplante de nueva aparición (NODAC).
- Diana de rapamicina en mamíferos (mTOR).
- Diana del complejo 1 de rapamicina en mamíferos (mTORC1).
- Diana del complejo 2 de rapamicina en mamíferos (mTORC2).
- Dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH).
- Hemoglobina glicosilada (HbA1c).
- Inhibidores de cotransportadores de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2i).
- Letal de mamífero con proteína sec-13 8 (mLST8).
- Lipoproteínas de baja densidad (LDL).
- Proteína 1 que interactúa con la proteína quinasa activada por el estrés (mSIN1).
- Proteína de interacción con mTOR que contiene el dominio DEP (DEPTOR).
- Proteína observada con rictor 1 y 2 (PROTOR1/2).
- Sustrato de Akt rico en prolina 40 kDa (PRAS40).
- Trifosfato de adenosina (ATP).

## **1. ABSTRACT.**

The hyperglycaemia characteristic of type 2 diabetes mellitus is caused because metabolism is unable to change fuel or overexpression of sodium-glucose cotransporters-2. The background therapy is to improve eating habits and sports practice, but usually the pharmacological treatment is needed to achieve normoglycemia. Over the past few years, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor have joined to the classic treatment, whose use is based on increased lipolysis and the generation of ketone bodies as more efficient fuels for mitochondria, contributing to both cardiac and renal benefits. The SGLT2i favour in the mitochondria the change of fission to a state of sustained fusion and to the improvement of autophagy and lysosomal degradation by inhibition of mTORC1, this showing improvement not only in blood glucose levels, but also in blood pressure and body weight loss. Therefore, it is believed that these types of drugs produce in this area an enhanced nocturnal catabolism, this is useful in both obese and insulin-resistant. Their effect on mitochondrial dysfunction are expanding their use in other types of diseases.

## **RESUMEN.**

La hiperglucemia característica de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se origina entre otros por incapacidad del metabolismo para cambiar de combustible o la sobreexpresión de los cotransportadores de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2). El tratamiento basal es mejorar los hábitos alimenticios y la práctica de deporte, pero generalmente es necesario un tratamiento farmacológico para conseguir normoglucemia. Al tratamiento clásico se han unido los últimos años los inhibidores de cotransportadores de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2i), cuyo uso se basa en el aumento de la lipólisis y la generación de cuerpos cetónicos como combustibles más eficientes para las mitocondrias, contribuyendo además tanto al beneficio cardíaco como renal. Los SGLT2i favorecen en las mitocondrias el cambio de fisión a un estado de fusión sostenido y a la mejora de la autofagia y degradación lisosómica por inhibición de mTORC1, demostrando mejorar no solo los niveles de glucosa en sangre, sino también la presión arterial y la disminución del peso corporal. Por tanto, este tipo de fármacos producen por esta vía un catabolismo nocturno mejorado, siendo útiles tanto en obesos como en resistentes a la insulina, ampliando sus usos en otro tipo de enfermedades gracias a sus efectos sobre la disfunción mitocondrial.

## 2. INTRODUCCIÓN.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica que se caracteriza por la imposibilidad de mantener los niveles de glucosa dentro de los valores considerados saludables (70-100 mg/dl ó 3,9-5,6 mM en ayunas y por debajo de 140 mg/dl ó 7,8 mM hasta dos horas después de cada comida) debido a carencia en la síntesis y/o secreción de insulina o, la mayoría de las veces, a resistencia a la acción de la insulina. En su tratamiento se han introducido recientemente los inhibidores de los cotransportadores de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2i) [1, 2, 3]. Tres estudios han demostrado en los últimos años la relación favorable entre los SGLT2i y la disminución del riesgo CV (cardiovascular): el EMPA-REG OUTCOME (Cardiovascular Outcomes and Mortality in Type 2 Diabetes) [4, 5], el CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) [6] y el CVD REAL (Cardiovascular Outcomes Real-World Study) [7].

En condiciones normales la hiperglucemia no se manifiesta con glucosuria, puesto que la glucosa es reabsorbida por los cotransportadores de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), localizados en el segmento S1 del túbulo proximal del riñón, en las células  $\alpha$  del páncreas y en el cerebelo [8, 9, 10]. Su inhibición por SGLT2i produce una disminución en la reabsorción de glucosa, causando glucosuria, diuresis y natriuresis que, a su vez, provoca la disminución de la presión arterial y de los niveles de sodio en sangre, junto con el aumento de la disponibilidad de cetonas y ácidos grasos libres (AGL) como combustible metabólico [11, 12].

Por otro lado, los pacientes con diabetes mellitus (DM) presentan una mayor reabsorción de glucosa renal, lo que es aplicable también a pacientes incluso con un buen control glucémico, produciéndose en los primeros por un aumento de la expresión de SGLT2 en las células epiteliales tubulares en comparación con pacientes sin DM [13]. Este hecho se produce como resultado de un mecanismo de adaptación por parte del cuerpo para evitar la pérdida de energía, pero que contribuye a la patogénesis de la hiperglucemia en individuos diabéticos [8,14].

El tratamiento para la DM2 se basa en el control del peso, una alimentación saludable y ejercicio aeróbico regular. En muchas ocasiones esto no es suficiente y hay que optar por el tratamiento farmacológico [15] Tabla 1.

**Tabla 1: Relación de medicamentos para la DM2 y su acción [15].**

<b>MEDICAMENTOS</b>	<b>ACCIÓN</b>
<b>Metformina</b>	Disminuye la producción de glucosa en el hígado y aumenta la sensibilidad a insulina.
<b>Sulfonilureas</b>	Aumentan la secreción de insulina.
<b>Meglitinidas</b>	Producen estimulación del páncreas para que secrete más insulina.
<b>Tiazolidinadionas</b>	Aumentan la sensibilidad a insulina.
<b>Inhibidores de la DPP-4</b>	Reducen los niveles de glucosa prolongando la acción de las incretinas.
<b>Agonistas del receptor de la GLP-1</b>	Desaceleran la digestión y reducen los niveles de glucosa en sangre.
<b>Insulina</b>	Hipoglucemia (último recurso).
<b>Ácido acetil salicílico (dosis bajas)</b>	Reduce el colesterol, que normalmente acompaña a la DM2 y previene la enfermedad cardiaca y de los vasos sanguíneos.

A la lista de fármacos clásicos se han unidos los de última generación, entre los que se encuentran los SGLT2i, aportando mejoras importantes en el estado del paciente con pocos efectos secundarios. Los principales SGLT2i son dapagliflozina, la canagliflozina y la empagliflozina cuya aportación en el tratamiento de la DM2 se basa en mejorar el control glucémico, fomentar la pérdida de peso y disminuir la presión arterial. Además, los efectos adversos

como infección urinaria y del tracto genital solo aparecen circunstancialmente en algunos individuos [16].

El uso de SGLT2i se basa en el aumento de la lipólisis y la generación de cuerpos cetónicos como un combustible más eficiente para las mitocondrias que los ácidos grasos libres (AGL), constituyendo un beneficio tanto cardiaco como renal. Además, se favorece el recambio de orgánulos y proteínas, lo que mejora la flexibilidad metabólica debido al cambio de combustible a nivel de la mitocondria en estado catabólico, producida por una mayor oxidación de ácidos grasos y aminoácidos durante el ayuno nocturno [12, 17, 18].



### **3. OBJETIVO.**

El objetivo de este trabajo ha sido la revisión bibliográfica relativa al funcionamiento de los SGLT2i, su papel sobre las mitocondrias y los beneficios del tratamiento con SGLT2i.

### **4. MATERIALES Y MÉTODOS.**

La revisión bibliográfica se realizó a través del Punto Q de la Biblioteca de la Universidad de La Laguna.

Para la búsqueda de información se usaron las siguientes palabras clave: sodium glucose transporter 2, mTOR, SGLT2i, autophagy, mitochondrial function, insulin resistance, diabetes mellitus, lipid accumulation, oxidative stress, metabolic cycling.

Se obtuvieron un total de 52 revisiones y artículos publicados a partir de las principales bases de datos: MEDLINE/PubMed, Scopus, Google Académico, World Health Organization, Web of Science.

De los resultados obtenidos se han descartado aquellos que presentaban más de 5 años de antigüedad que no fuesen relevantes, aquellos cuyo abstract no mostraba relación y los que se desviaban del objetivo principal del trabajo.

Los 48 artículos y revisiones seleccionados se han repartido en los diferentes temas en los que se divide el trabajo para analizar cada uno de ellos.

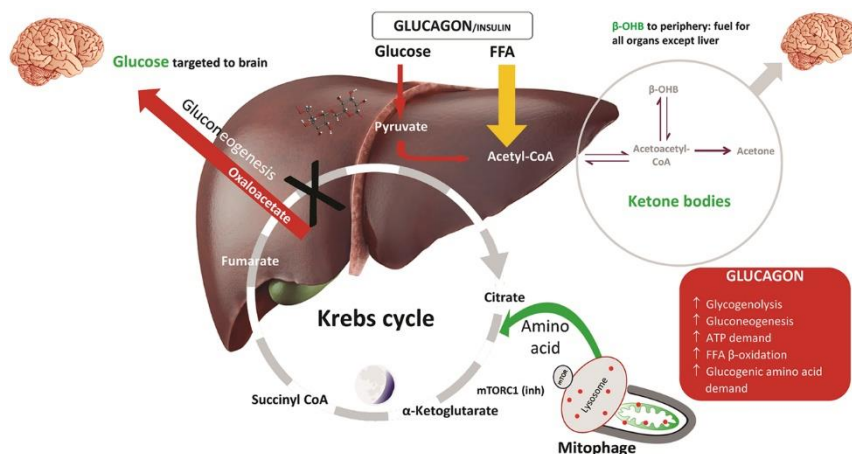
## **5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.**

### **5.1. Ciclo metabólico.**

Un individuo sano es capaz de controlar el metabolismo energético para un uso y almacenamiento adecuado de la energía, tanto en estado alimentado como en ayuno prolongado. Uso y almacenamiento que dependen de la ingesta, el estado hormonal, los requerimientos y la disponibilidad de energía [19].

Durante el estado anabólico, que se produce después de las comidas, el organismo utiliza la glucosa como fuente de energía a través de la glucólisis y de la fosforilación oxidativa mitocondrial, almacenando el exceso en forma de glucógeno tanto en el hígado como en el músculo. Además, se produce un aumento de la absorción de AGL en el tejido adiposo, almacenándose como triglicéridos en los adipocitos. En este estado también se produce la síntesis activa de proteínas [20].

En contraposición al anabolismo, el catabolismo se da en el estado de ayuno nocturno. Se caracteriza por una disminución de la glucosa en sangre, lo que provoca la activación en primera instancia de la glucogenólisis hepática, a medida que se agota las reservas de glucógeno. Para mantener los niveles de glucosa en periodos más largos se activa la gluconeogénesis, que usa como sustratos lactato y piruvato y finalmente glicerol y aminoácidos glucogénicos. En esta fase catabólica se puede observar además una paulatina disminución de la secreción de insulina y aumento del glucagón, lo que induce la lipólisis en el tejido adiposo que conlleva el incremento de los niveles plasmáticos de AGL disponibles para la  $\beta$ -oxidación. La utilización de oxalacetato del ciclo de Krebs en la gluconeogénesis tiene como resultado el enlentecimiento de dicho ciclo, la acumulación de acetil-CoA y su transformación en cuerpos cetónicos, proporcionando la energía necesaria para la gluconeogénesis [19, 21].



**Figura 1. Impacto del ayuno mejorado con inhibidores de SGLT2 en el metabolismo hepático.** En el hígado el glucagón aumenta la exportación de glucosa mediante la inhibición de la síntesis de glucógeno y activación en primer lugar de la gluconeogénesis y después de la gluconeogénesis. También favorece la captación de aminoácidos que servirán de sustrato para la gluconeogénesis y la formación de cuerpos cetónicos que pueden ser usados como combustible. A medida que disminuyen los niveles de insulina aumentan los de AGL para apoyar la gluconeogénesis, produciéndose el cambio de combustible de glucosa a AGL. Cuando los sustratos glucogénicos se vuelven limitantes se produce un aumento en la demanda de aminoácidos glucogénicos que será compensada a través de la mitofagia [11].

## 5.2. Enfermedad metabólica.

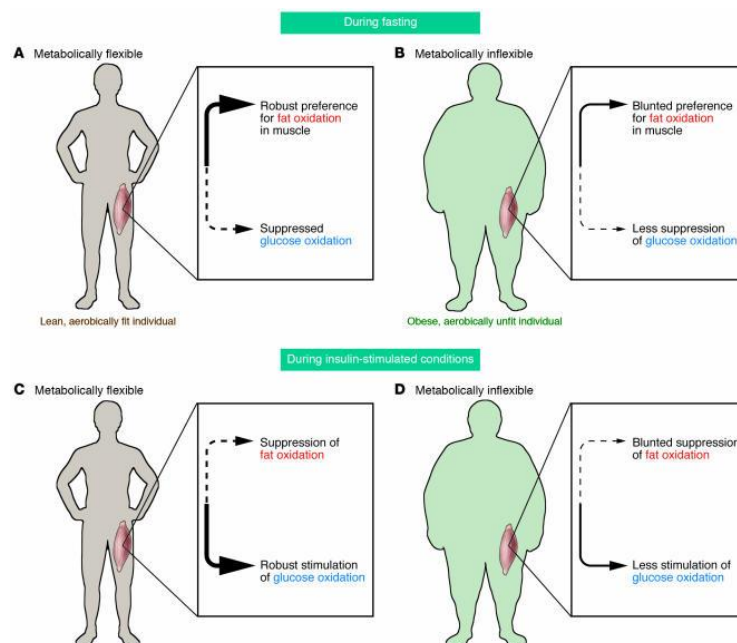
Los niveles de glucosa se mantienen normales mediante la secreción de insulina, en respuesta a su sensibilidad [22]. Durante la enfermedad metabólica la relación entre la insulina y el glucagón se ve alterada. Aparece resistencia a la insulina hepática y periférica, como consecuencia de la acumulación de grasa ectópica en el hígado y los músculos, que también se puede depositar en el páncreas, lo que contribuiría a la inflamación de los islotes, a la disminución de la función de las células  $\beta$  y, aunque rara vez, a la muerte de éstas [11, 22].

Por otro lado, en el paso de la prediabetes a la DM2 y para contrarrestar la resistencia a insulina se puede observar un aumento de la secreción de dicha hormona, lo que conlleva estrés en las células  $\beta$  e hiperinsulinemia. Cuando las

células  $\beta$  son incapaces de compensar la resistencia a la insulina, se produce una menor secreción de la insulina, combinado con secreción de glucagón y un aumento de la glucosa plasmática y de los AGL. El aumento sostenido de la gluconeogénesis en este escenario acaba produciendo hiperglucemia [23].

El tratamiento farmacológico para contrarrestar el impacto glucémico producido por el aumento de la gluconeogénesis consta de terapias anabólicas crónicas de apoyo a la insulina. Además de éstas, son menos frecuentes intervenciones como ayuno intermitente, bypass gástrico o ejercicio que promueven la restricción o pérdida calórica con el fin de aumentar periódicamente la relación glucagón/insulina [24].

La ingesta desmesurada, el sedentarismo o terapias que producen un aumento de la glucosa intracelular actúan contra la posibilidad de aumentar la relación glucagón/insulina, reduciendo la probabilidad de que las reservas de glucógeno hepático se agoten lo suficiente como para activar la gluconeogénesis hepática durante la noche. El resultado es niveles elevados de aminoácidos circulantes, activación crónica de mTOR (diana de rapamicina en mamíferos) y supresión de los procesos que inhiben a mTOR [25].



**Figura 2. La flexibilidad del músculo esquelético para cambiar entre la grasa oxidante y la glucosa está relacionada con la sensibilidad a la insulina, el**

**porcentaje de grasa corporal y el estado físico.** Durante el estado de ayuno un individuo delgado y normoglicémico (A) tiene suprimida la oxidación de glucosa y activada la oxidación de grasa, mientras que un obeso (B) tiene activadas parcialmente ambas vías metabólicas, signo de inflexibilidad metabólica. En condiciones de estímulo insulínico, en el individuo delgado (C) está activa la oxidación de glucosa y suprimida la de ácidos grasos; en el obeso (D) se vuelve a observar signos de metabolismo inflexible, encontrándose restringido el cambio entre la oxidación de grasa y glucosa en comparación con individuos sanos. [25].

### **5.3. Dinámica mitocondrial.**

Las mitocondrias están involucradas en numerosos procesos como: fosforilación oxidativa para producir la energía necesaria para el metabolismo energético, ciclo de Krebs,  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos, homeostasis de hierro y calcio, autofagia, señalización redox e inmunidad innata [26, 27, 28].

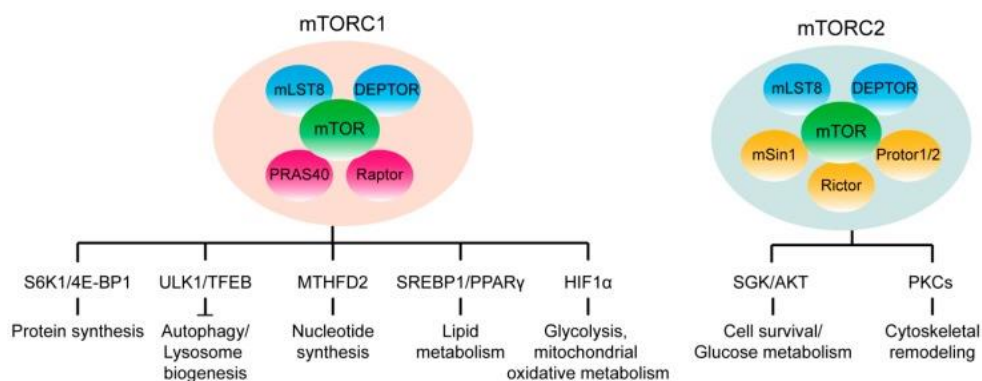
Se denomina “Dinámica mitocondrial” a la capacidad de las mitocondrias de experimentar ciclos de fisión y fusión, los cuales pueden verse afectados por el estado nutricional de la célula, sobre todo por los niveles de aminoácidos circulantes. La fisión es la división de una mitocondria en dos mitocondrias hijas, dirigida principalmente por la proteína relacionada con la dinamina 1 (Drp-1) y la proteína de fisión 1 (Fis 1). Aunque ocurre normalmente en todas las células, la fisión se ha asociado también con enfermedad metabólica, autofagia y apoptosis. La fusión es la unión de mitocondrias individuales para dar lugar a mitocondrias más alargadas, proceso dirigido por proteínas mitofusinas (Mfn- 1 y Mfn-2) y proteínas de la atrofia óptica-1 (Opa-1). La fusión mitocondrial está implicada en la preservación de la integridad celular y protección frente a autofagia [29, 30, 31].

La fisión/fusión mitocondrial es un proceso dinámico continuo en el cual, durante el estado de catabolismo, la fusión optimiza la respiración celular al maximizar la producción de ATP (trifosfato de adenosina) y la fisión promueve la autofagia,

eliminando durante el siguiente ciclo anabólico las partes dañadas de las mitocondrias. [26, 27, 28, 32].

La regulación del metabolismo celular, la proliferación y supervivencia están coordinadas por la vía de señalización de mTOR. Cuando aparece un fallo en esta, se puede relacionar con diferentes enfermedades, que pueden ir desde obesidad, DM2, cáncer y enfermedades neurológicas. Un aumento crónico en la actividad de mTOR en múltiples tejidos ocasionaría obesidad, mientras que la desregularización induce al desarrollo de resistencia a la insulina o DM2 [33, 34, 35].

Podemos diferenciar dos complejos distintos: mTORC1 (diana del complejo 1 de rapamicina en mamíferos) y mTORC2 (diana del complejo 2 de rapamicina en mamíferos), que a pesar de presentar algunos componentes proteicos comunes muestran diferentes sensibilidades a las condiciones ambientales [33].



**Figura 3. Los componentes proteicos y la principal vía de señalización aguas abajo de mTORC1 y mTORC2.** La vía mTORC1 activada se encarga de la síntesis de proteínas y nucleótidos, represión de la autofagia, metabolismo de lípidos y glucólisis. La vía mTORC2 de la supervivencia de la célula, metabolismo de glucosa y remodelado del citoesqueleto. mLST8: Letal de mamífero con proteína sec-13 8; DEPTOR: Proteína de interacción con mTOR que contiene el dominio DEP; mSIN1: Proteína 1 que interactúa con la proteína quinasa activada por el estrés; PROTOR1/2: Proteína observada con rictor 1 y 2; PRAS40: Sustrato de Akt rico en prolina 40 kDa [33].

La vía mTORC1 actúa manteniendo el equilibrio celular entre el anabolismo y el catabolismo. Su activación se produce durante el estado alimentado por altas concentraciones de aminoácidos y elevados niveles de insulina, que inducen la síntesis de proteínas al promover la biogénesis de ribosomas, la traducción de ARNm (ARN mensajero) y el bloqueo de la capacidad de los lisosomas para producir la autofagia. Durante el estado catabólico (estado de ayunas) se produce la inhibición de mTORC1 por cese de la activación por aminoácidos. Esto implica la activación de la autofagia y de la degradación lisosómica, lo que aumenta a su vez los niveles de aminoácidos, produciéndose la retroalimentación directa que volvería a activar mTORC1. Gracias a este mecanismo, se ve favorecida la prevención y retraso de la enfermedad metabólica, mediante el mantenimiento y renovación de la maquinaria enzimática de las mitocondrias dañadas [33].

#### **5.4. Efecto de la DM2 sobre las mitocondrias.**

La DM2 está relacionada con la inhibición de los procesos autofágicos y lisosómicos, situación empeorada por los tratamientos anabólicos. En estos pacientes la disfunción mitocondrial es progresiva. La autofagia podría estar alterada en el riñón, el corazón y en las células  $\beta$ , en las que ocasionaría estrés y su posible muerte [36, 37, 38].

##### **5.4.1. Disfunción mitocondrial.**

Diversos estudios apuntan a que la resistencia a la insulina está relacionada con la disfunción mitocondrial y la mayoría de ellos se centran en cambios en el músculo esquelético [39]. En este órgano en condiciones normales, hay una relación entre la función mitocondrial y la sensibilidad a la insulina, ya que las mitocondrias por acción de la carnitina acetiltransferasa (CRAT) exportan el exceso de acetil CoA como acetil carnitina, aliviando la inhibición del complejo piruvato deshidrogenasa y permitiendo la oxidación de glucosa en las

mitocondrias. Podría explicarse por tanto la resistencia a la insulina como la disminución en la formación de acetil carnitina [40].

En ambientes altamente anabólicos con exceso de NADH (dinucleótido de nicotinamida y adenina), los procesos de fusión y fisión que mantienen la función mitocondrial también se ven alterados, ocasionando un acúmulo de mitocondrias disfuncionales más pequeñas, productoras de aniones superóxido, daño oxidativo e inflamación, procesos desencadenantes de enfermedades neurodegenerativas, esteatohepatitis no alcohólica, enfermedad renal e insuficiencia cardiaca diabética [41, 42, 43].

En estados catabólicos crónicos se pueden observar las mismas condiciones que en la resistencia a insulina, como niveles bajos de glucosa e insulina en sangre y niveles altos de AGL, pero esto no es más que una respuesta adaptativa por parte del organismo. Se ha demostrado que se produce un aumento de la oxidación de ácidos grasos en todo el cuerpo y que la respiración mitocondrial disminuye significativamente. Al aplicar una pinza hiperinsulinémica (técnica empleada para medir la sensibilidad a la insulina, primero mediante una infusión de glucosa y luego de insulina) se observó que la sensibilidad a la insulina permanece intacta, sin embargo, la flexibilidad metabólica se ve alterada por un período prolongado [17].

#### **5.4.2. Inhibidor de mTOR.**

Niveles elevados de aminoácidos activan mTORC1, que actúa como factor de crecimiento para la proliferación de células  $\alpha$  a la vez que aumenta la producción de glucagón. La administración de un inhibidor de mTOR, como por ejemplo la rapamicina, bloquea la proliferación de células  $\alpha$  y permite la conversión de células  $\alpha$  a  $\beta$  productoras de insulina [44].

El problema es que el uso crónico de la rapamicina produce aumento de la glucosa y colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad) en sangre, imitando las condiciones que se observan en individuos diabéticos, con aparición de resistencia a insulina. Además, no presenta el efecto catabólico completo, ya que no activa la función lisosómica. El uso de rapamicina también está asociado a



diferentes enfermedades metabólicas como: hipertensión, NODAC (diabetes postrasplante de nueva aparición), dislipemias y alta mortalidad cardiovascular a largo plazo [45].

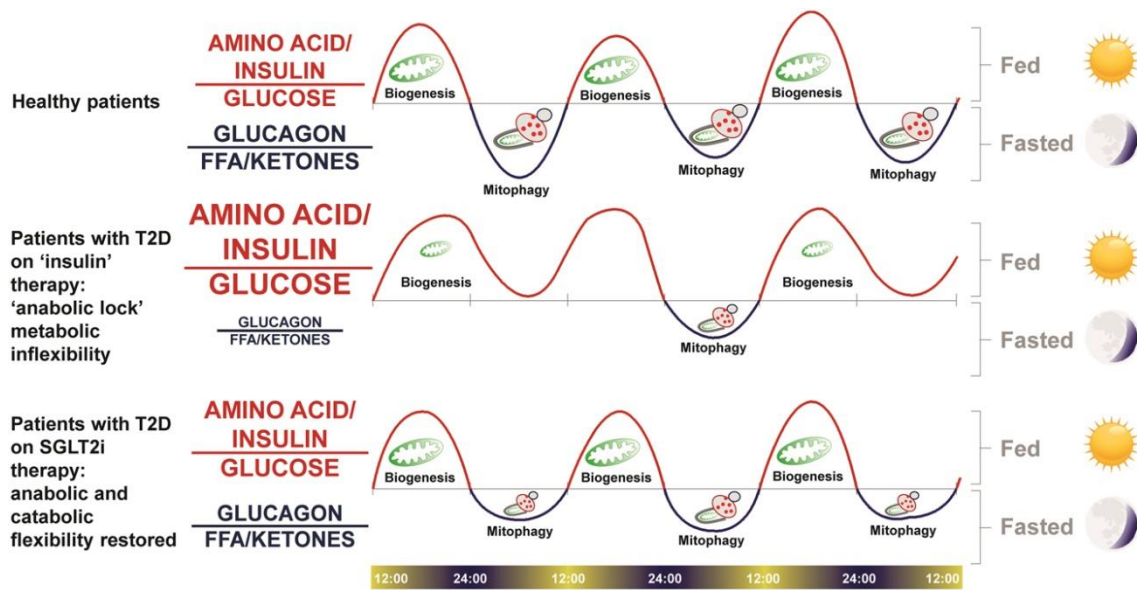
### **5.5. Beneficios del tratamiento con SGLT2i.**

Los SGLT2i se cree que puedan ser los primeros fármacos que fomenten el paso del estado catabólico al anabólico necesario para evitar la enfermedad metabólica [46].

El control glucémico se evalúa a través de los niveles de HbA1c (hemoglobina glicosilada), los niveles de glucosa en ayunas y la glucosa posprandial [9]. Briand y colaboradores demostraron en hámsteres dislipidémicos, la mejora del estado de ayuno con la reducción de los niveles de glucógeno hepático tras la administración de empagliflozina [47].

La dapagliflozina produce una mayor tasa de oxidación de aminoácidos y ácidos grasos en pacientes con DM2, reduciendo HbA1c y en administración conjunta con pioglitazona (otro hipoglucemiante) pérdida de peso y reducción de edema [9].

Los SGLT2i producen un catabolismo nocturno mejorado, positivo no solo para obesos y resistentes a la insulina, sino que también para insuficientes cardiacos y enfermedad renal sin diabetes. Sus implicaciones en el metabolismo los hacen aptos para DM tipo 2 y tipo1, con la mejora de los niveles de glucosa y reducción de peso. Los efectos sobre la disfunción mitocondrial amplían sus posibles usos en enfermedades como: cáncer, enfermedad pulmonar, Alzheimer, Parkinson y esteatohepatitis no alcohólica [48].



**Figura 4. Impacto del tratamiento con inhibidores de SGLT2 sobre la función mitocondrial.** Los individuos sanos pasan por estados anabólicos diurnos caracterizados por un aumento en la relación insulina/glucosa, almacenamiento de combustible y síntesis de proteínas y orgánulos. Durante el ayuno que se produce por la noche se libera glucagón, agotando el glucógeno. Para apoyar la gluconeogénesis los aminoácidos son proporcionados por degradación lisosómica (autofagia) por inhibición de mTORC1. Los cuerpos cetónicos se forman por el bloqueo del ciclo de Krebs ocasionado por la gluconeogénesis, proporcionando así otra fuente de combustible extrahepático. Por otro lado, los pacientes con DM2 tratados con insulina experimentan un aumento de ésta, obligando a la glucosa a ingresar en las células, obstaculizando el logro de ayuno nocturno y quedando bloqueado el metabolismo en el estado anabólico. Impide el aumento de glucagón, previniendo sus efectos catabólicos beneficiosos. Mediante el uso de SGLT2i se estimula el estado catabólico a través de la pérdida de glucosa y permite la restauración del estado anabólico por la mañana después de comer, imitando al ciclo metabólico del individuo sano [11].

## 6. CONCLUSIONES.

1. Los individuos sanos son capaces de controlar el metabolismo energético pasando desde estados anabólicos diurnos, donde la principal fuente de energía es la glucosa, obtenida por glucólisis y fosforilación oxidativa, a periodos catabólicos desencadenados por la liberación del glucagón, en los que en primera instancia se activa la glucogenólisis hepática y en periodos más largos la gluconeogénesis, la cual utiliza lactato y piruvato y más tarde glicerol y aminoácidos glucogénicos, suministrados por la degradación lisosómica mitocondrial favorecida por la inhibición de mTORC1.
2. En la DM2, cuando las células  $\beta$  no pueden compensar la resistencia a la insulina, se produce una disminución en la secreción de esta hormona junto con el aumento de la de glucagón, con la consecuente elevación tanto de glucosa plasmática como de AGL. Aumenta así la gluconeogénesis, que mantenida en el tiempo ocasiona la hiperglucemia.
3. Al tratamiento clásico de la DM2 se han añadido en los últimos años los SGLT2i como fármacos de apoyo, los cuales aumentan la lipólisis y la generación de cuerpos cetónicos potenciando la flexibilidad metabólica, basada en una mejora en el cambio de combustible a nivel mitocondrial durante el estado catabólico.
4. Las mitocondrias experimentan procesos dinámicos continuos de fisión, que promueven la autofagia y fusión, que optimiza la respiración celular al maximizar la producción de ATP, siendo de interés la vía de señalización mTORC1 que mantiene el equilibrio entre el anabolismo y catabolismo. Durante el estado catabólico se produce la inhibición de mTORC1 que activa la autofagia y la degradación lisosómica, lo que previene y retrasa la enfermedad metabólica.
5. Por tanto, los SGLT2i mejoran el control glucémico facilitando el paso desde el estado anabólico al catabólico, evitan la disfunción mitocondrial e inducen la disminución del peso del paciente diabético. Así abren un amplio abanico de tratamiento no solo para DM2 sino también para enfermedades como

cáncer, enfermedad pulmonar, Alzheimer, Parkinson o esteatohepatitis no alcohólica.

## 7. BIBLIOGRAFÍA.

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1(Suppl 1):S67-S74. doi:10.2337/dc13-S067
2. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(S 01):S1-S7. doi:10.1055/a-1018-9078
3. García-Arias MR, Gonzaga-López TI, González-Fernández NC, GuzmánRamírez PM y col. Efecto cardiometabólico de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (SGLT2). *Med Int Méx*. 2018 noviembrediciembre;34(6):924-932. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2140>
4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720
5. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323-334. doi:10.1056/NEJMoa1515920
6. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-657. doi:10.1056/NEJMoa1611925
7. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation*. 2017; 136(3):249-259. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190

8. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):2849-2852. doi:10.1210/jc.2015-1884
9. Tentolouris A, Vlachakis P, Tzeravini E, Eleftheriadou I, Tentolouris N. SGLT2 Inhibitors: A Review of Their Antidiabetic and Cardioprotective Effects. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(16):2965. Published 2019 Aug 17. doi:10.3390/ijerph16162965
10. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation.* 2016;134(10):752-772. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887
11. Esterline RL, Vaag A, Oscarsson J, Vora J. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: SGLT2 inhibitors: clinical benefits by restoration of normal diurnal metabolism?. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(4):R113-R125. doi:10.1530/EJE-17-0832
12. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Shift to Fatty Substrate Utilization in Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Subjects Without Diabetes and Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2016;65(5):1190-1195. doi:10.2337/db15-1356
13. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(1):11-26. doi:10.1038/nrneph.2016.170
14. Jörgens V. The roots of SGLT inhibition: Laurent-Guillaume de Koninck, Jean Servais Stas and Freiherr Josef von Mering. *Acta Diabetol.* 2019;56(1):29-31. doi:10.1007/s00592-018-1206-z
15. Mayo Clinic. Diabetes de tipo 2. (2019) [internet]. [consultado el 20 de abril de 2020]. <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/type-2-diabetes/diagnosis-treatment/drc-20351199>
16. Johnston R, Uthman O, Cummins E, et al. Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation [published correction appears in Health Technol

- Assess. 2018 Feb;21(2):219-220]. *Health Technol Assess.* 2017;21(2):1-218. doi:10.3310/hta21020
17. Daniele G, Xiong J, Solis-Herrera C, et al. Dapagliflozin Enhances Fat Oxidation and Ketone Production in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39(11):2036-2041. doi:10.2337/dc15-2688
  18. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardiorenal Outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis. *Diabetes Care.* 2016;39(7):1115-1122. doi:10.2337/dc16-0542
  19. Smith RL, Soeters MR, Wüst RCI, Houtkooper RH. Metabolic Flexibility as an Adaptation to Energy Resources and Requirements in Health and Disease. *Endocr Rev.* 2018;39(4):489-517. doi:10.1210/er.2017-00211
  20. Berg JM, Tymoczko JL & Stryer L. Section 30, the integration of metabolism. In *Biochemistry*, 5 ed., ch 30, pp 1250–1280. New York: W H Freeman, 2002.
  21. Longo VD, Mattson MP. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab.* 2014;19(2):181-192. doi:10.1016/j.cmet.2013.12.008
  22. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes.* 2017;66(2):241-255. doi:10.2337/db16-0806
  23. Campbell-Thompson M, Fu A, Kaddis JS, et al. Insulinitis and  $\beta$ -Cell Mass in the Natural History of Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 2016;65(3):719-731. doi:10.2337/db15-0779
  24. Longo VD, Panda S. Fasting, Circadian Rhythms, and Time-Restricted Feeding in Healthy Lifespan. *Cell Metab.* 2016;23(6):1048-1059. doi:10.1016/j.cmet.2016.06.001
  25. Kelley DE. Skeletal muscle fat oxidation: timing and flexibility are everything. *J Clin Invest.* 2005;115(7):1699-1702. doi:10.1172/JCI25758

26. Picard M, Wallace DC, Burelle Y. The rise of mitochondria in medicine. *Mitochondrion*. 2016;30:105-116. doi:10.1016/j.mito.2016.07.003
27. Zemirli N, Morel E, Molino D. Mitochondrial Dynamics in Basal and Stressful Conditions. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2):564. Published 2018 Feb 13. doi:10.3390/ijms19020564
28. Mishra P, Chan DC. Metabolic regulation of mitochondrial dynamics. *J Cell Biol*. 2016;212(4):379-387. doi:10.1083/jcb.201511036
29. Kuzmicic J, Del Campo A, López-Crisosto C, et al. Dinámica mitocondrial: un potencial nuevo blanco terapéutico para la insuficiencia cardiaca [Mitochondrial dynamics: a potential new therapeutic target for heart failure]. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(10):916-923. doi:10.1016/j.recesp.2011.05.018
30. Tilokani L, Nagashima S, Paupe V, Prudent J. Mitochondrial dynamics: overview of molecular mechanisms. *Essays Biochem*. 2018;62(3):341-360. Published 2018 Jul 20. doi:10.1042/EBC20170104
31. Wai T, Langer T. Mitochondrial Dynamics and Metabolic Regulation. *Trends Endocrinol Metab*. 2016;27(2):105-117. doi:10.1016/j.tem.2015.12.001
32. Westermann B. Bioenergetic role of mitochondrial fusion and fission. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1817(10):1833-1838. doi:10.1016/j.bbabi.2012.02.033
33. Mao Z, Zhang W. Role of mTOR in Glucose and Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):2043. Published 2018 Jul 13. doi:10.3390/ijms19072043
34. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease [published correction appears in *Cell*. 2017 Apr 6;169(2):361-371]. *Cell*. 2017;168(6):960-976. doi:10.1016/j.cell.2017.02.004
35. Yuan T, Rafizadeh S, Gorrepati KD, et al. Reciprocal regulation of mTOR complexes in pancreatic islets from humans with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(4):668-678. doi:10.1007/s00125-016-4188-9

36. Marrif HI, Al-Sunousi SI. Pancreatic  $\beta$  Cell Mass Death. *Front Pharmacol.* 2016;7:83. Published 2016 Apr 6. doi:10.3389/fphar.2016.00083
37. Kume S, Koya D, Uzu T, Maegawa H. Role of nutrient-sensing signals in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Biomed Res Int.* 2014;2014:315494. doi:10.1155/2014/315494
38. De Meyer GR, De Keulenaer GW, Martinet W. Role of autophagy in heart failure associated with aging. *Heart Fail Rev.* 2010;15(5):423-430. doi:10.1007/s10741-010-9166-6
39. Montgomery MK, Turner N. Mitochondrial dysfunction and insulin resistance: an update. *Endocr Connect.* 2015;4(1):R1-R15. doi:10.1530/EC-14-0092
40. Seiler SE, Martin OJ, Noland RC, et al. Obesity and lipid stress inhibit carnitine acetyltransferase activity. *J Lipid Res.* 2014;55(4):635-644. doi:10.1194/jlr.M043448
41. Koliaki C, Szendroedi J, Kaul K, et al. Adaptation of hepatic mitochondrial function in humans with non-alcoholic fatty liver is lost in steatohepatitis. *Cell Metab.* 2015;21(5):739-746. doi:10.1016/j.cmet.2015.04.004
42. Kobayashi S, Liang Q. Autophagy and mitophagy in diabetic cardiomyopathy. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1852(2):252-261. doi:10.1016/j.bbadis.2014.05.020
43. Liang Q, Kobayashi S. Mitochondrial quality control in the diabetic heart. *J Mol Cell Cardiol.* 2016;95:57-69. doi:10.1016/j.yjmcc.2015.12.025
44. Solloway MJ, Madjidi A, Gu C, et al. Glucagon Couples Hepatic Amino Acid Catabolism to mTOR-Dependent Regulation of  $\alpha$ -Cell Mass. *Cell Rep.* 2015;12(3):495-510. doi:10.1016/j.celrep.2015.06.034
45. Bamgbola O. Metabolic consequences of modern immunosuppressive agents in solid organ transplantation. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2016;7(3):110-127. doi:10.1177/2042018816641580
46. Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med.* 2015;21(5):512-517. doi:10.1038/nm.3828



47. Briand F, Mayoux E, Brousseau E, et al. Empagliflozin, via Switching Metabolism Toward Lipid Utilization, Moderately Increases LDL Cholesterol Levels Through Reduced LDL Catabolism. *Diabetes*. 2016;65(7):2032-2038. doi:10.2337/db16-0049
48. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-1): 24 week results from a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Dec;5(12 ):e8]. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(11):864-876. doi:10.1016/S2213-8587(17)30308-X