



## REVISÃO

## O potencial terapêutico de inibidores do transportador de sódio-glicose 2 na retinopatia diabética: revisão integrativa

### The therapeutic potential of sodium-glucose 2 transporter inhibitors in diabetic retinopathy: integrative review

### El potencial terapéutico de los inhibidores del transportador de glucosa-sodio 2 en la retinopatía diabética: revisión integrativa

Élton Aparecido Ferreira<sup>1</sup>, Emerson Fábio de Carvalho Campos<sup>2</sup>, Ytallo Rangell Dias<sup>3</sup>, Ronald Mateus Santos de Oliveira<sup>4</sup>, Renata de Alencar Nogueira<sup>5</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Sintetizar os principais resultados de estudos que avaliaram o uso de iSGLT2 em pacientes com retinopatia diabética. **Metodologia:** Elaborada uma revisão integrativa da literatura em abril de 2024. Empregando os termos “*Diabetic Retinopathy*”, “*Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors*” e termos correlatos. A busca foi feita no PubMed, Elsevier Science Direct Journals e Web of Science, independente do ano de publicação. Incluídas pesquisas com pacientes ou modelos animais de retinopatia diabética. Excluídos os trabalhos em idiomas diferentes que o inglês e texto integral não disponível. Foram selecionados 12 estudos para o escopo dessa revisão. **Resultados:** Estudos destacam iSGLT2 como inibidores de citocinas inflamatórias e protetores da retina na retinopatia diabética. Eles regulam fatores inflamatórios, preservam a integridade vascular e reduzem apoptose, sugerindo potencial terapêutico significativo e efeitos benéficos na degeneração retiniana e no edema macular diabético. **Conclusão:** Os iSGLT2 podem melhorar marcadores na retinopatia diabética, mas estudos clínicos randomizados são limitados.

**Palavras-chave:** diabetes *mellitus*; inibidores do transportador 2 de sódio-glicose; retina.

## ABSTRACT

**Objective:** To summarize the main results of studies that evaluated the use of iSGLT2 in patients with diabetic retinopathy. **Methods:** An integrative literature review was carried out in April 2024. Using the terms “*Diabetic Retinopathy*”, “*Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors*” and related terms. The search was carried out in PubMed, Elsevier Science Direct Journals and Web of Science, regardless of the year of publication. Includes research with patients or animal models of diabetic retinopathy. Works in languages other than English and full text not available are excluded. 12 studies were selected for the scope of this review. **Results and discussion:** Studies highlight iSGLT2 as inhibitors of inflammatory cytokines and retinal protectors in diabetic retinopathy. They regulate inflammatory factors, preserve vascular integrity and reduce apoptosis, suggesting significant therapeutic potential and beneficial effects in retinal degeneration and diabetic macular edema. **Conclusion:** iSGLT2 can improve markers in diabetic retinopathy, but randomized clinical studies are limited.

**Keywords:** diabetes mellitus; sodium-glucose transporter 2 inhibitors; retina.

## RESUMEN

**Objetivo:** Resumir los principales resultados de los estudios que evaluaron el uso de iSGLT2 en pacientes con retinopatía diabética. **Metodología:** Se realizó una revisión integrativa de la literatura en abril de 2024. Utilizando los términos “*Retinopatía Diabética*”, “*Inhibidores del Transporter de Sodio-Glucosa 2*” y términos relacionados. La búsqueda se realizó en PubMed, Elsevier Science Direct Journals y Web of Science, independientemente del año de publicación. Incluye investigaciones con pacientes o modelos animales de retinopatía diabética. Se excluyen trabajos

<sup>1</sup>Acadêmico de Medicina. Centro Universitário Redentor (UniREDENTOR/AFYA). E-mail: [elitonferreira\\_@outlook.com](mailto:elitonferreira_@outlook.com)

<sup>2</sup>Fisioterapeuta. Universidade Estadual do Piauí (UESPI). Acadêmico de Medicina. Centro Universitário UNINOVAFAPI. E-mail: [emersoncampus@gmail.com](mailto:emersoncampus@gmail.com)

<sup>3</sup>Fisioterapeuta. Associação de Ensino Superior do Piauí (AESPI). Acadêmico de Medicina. Centro Universitário UNINOVAFAPI. Email: [ytallorangell@gmail.com](mailto:ytallorangell@gmail.com)

<sup>4</sup>Acadêmico de Medicina. Centro Universitário UNINOVAFAPI. Email: [ronald.game321@gmail.com](mailto:ronald.game321@gmail.com)

<sup>5</sup>Biomédica, Centro Universitário UNINOVAFAPI. Tecnóloga em Radiologia (UNINOVAFAPI). Acadêmica de Medicina (UNINOVAFAPI). Email: [renataanogueira@yahoo.com.br](mailto:renataanogueira@yahoo.com.br)

en idiomas distintos del inglés y texto completo no disponible. Se seleccionaron 12 estudios. **Resultados:** Los estudios destacan a iSGLT2 como inhibidores de citoquinas inflamatorias y protectores de retina en la retinopatía diabética. Regulan los factores inflamatorios, preservan la integridad vascular y reducen la apoptosis, lo que sugiere un potencial terapéutico significativo y efectos beneficiosos en la degeneración de la retina. **Conclusión:** iSGLT2 puede mejorar los marcadores en la retinopatía diabética.

**Palabras-clave:** diabetes mellitus; inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2; retina.

## INTRODUÇÃO

A prevalência do diabetes tipo 2 está em ascensão em todo o mundo. No Brasil, a estimativa é de que 10,2% da população conviva com a doença, afetando mais mulheres, com aumento da prevalência relacionada à idade e redução no nível de escolaridade (BRASIL, 2023). A retinopatia diabética (RD) surge como uma das principais complicações microvasculares dessa condição é a principal causa de cegueira entre os adultos nos países desenvolvidos (Cho *et al.*, 2018).

O controle da hiperglicemia é o foco principal da maioria das abordagens terapêuticas para o diabetes tipo 2, sendo que essas intervenções também podem ter efeitos benéficos na prevenção ou interrupção do avanço da RD (CHO *et al.*, 2018). Os inibidores do transportador de sódio-glicose 2 (iSGLT-2) induzem glicosúria ao bloquearem a reabsorção de glicose nos túbulos proximais renais. Estudos anteriores relataram não apenas uma redução significativa de eventos cardiovasculares graves, mas também melhorias na função cardíaca, efeitos renoprotetores e anti-inflamatórios (Bolac *et al.*, 2023; Gong *et al.*, 2022).

Os efeitos farmacológicos macro e microvasculares apresentados por fármacos dessa classe têm suscitado novas pesquisas para uma melhor compreensão de sua farmacodinâmica, mas também potenciais aplicações terapêuticas. Não obstante, esses agentes têm despertado interesse entre os pesquisadores como uma potencial alternativa terapêutica para a RD (Gong *et al.*, 2022).

Portanto, este estudo se fundamenta na premissa de que os iSGLT2 representam potenciais agentes farmacológicos para conter a

progressão da Retinopatia Diabética (RD). Utilizando uma abordagem de revisão integrativa da literatura como base conceitual, o presente trabalho sintetiza os principais achados de estudos pré-clínicos e clínicos relacionados ao papel dos iSGLT2 na RD. Adicionalmente, adota uma perspectiva crítica ao comparar os resultados desses estudos e oferece um panorama abrangente dos efeitos farmacológicos dos iSGLT2 sobre a retina.

## MÉTODO

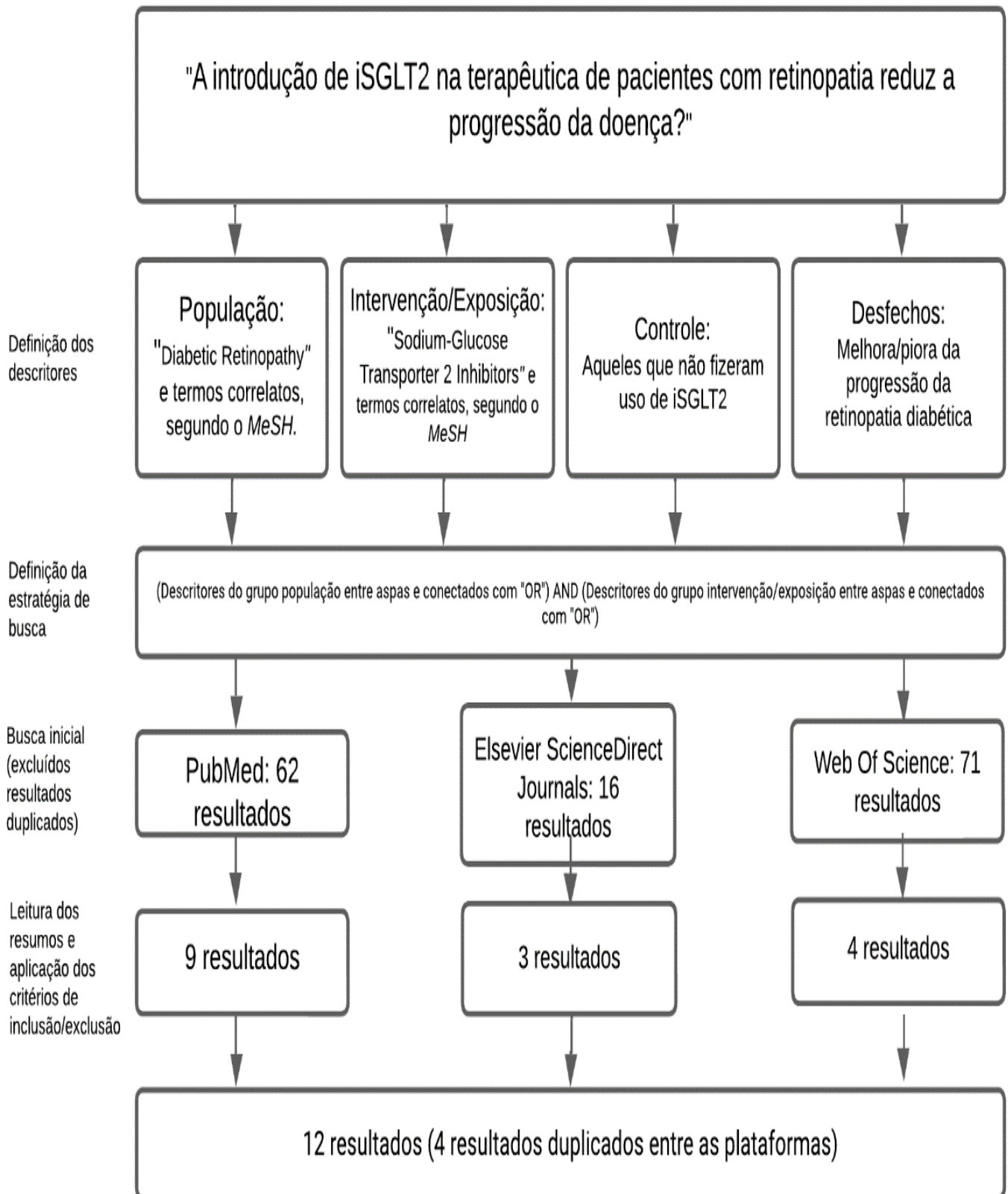
Foi elaborada uma revisão integrativa da literatura, em abril de 2024. Baseada na questão norteadora: “A introdução de iSGLT2 na terapêutica de pacientes com retinopatia reduz a progressão da doença?”. A busca foi operada nas plataformas PubMed, Elsevier Science Direct Journals e Web of Science. Os descritores foram definidos de acordo com o *Medical Subject Headings* (MeSH). Foram empregados os termos “*Diabetic Retinopathy*”, “*Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors*” e todos termos similares disponibilizados, aplicando aspas às expressões e o operador booleano “OR” entre os semelhantes. A estratégia de busca agregou os grupos de termos com o uso de “AND”.

A busca no PubMed retornou 62 resultados, publicados entre 2014 e 2024. Tais resultados tiveram seus títulos e resumos lidos, onde foram aplicados os critérios de inclusão: estudos que fizeram intervenção em humanos ou modelos animais de retinopatia diabética estabelecida. Foram excluídas as revisões de literatura, os textos em idioma diferente que o inglês e textos com acesso integral indisponível. O mesmo processo foi feito nas plataformas

*Elsevier Science Direct Journals* e *Web of Science*, obtendo inicialmente 16 e 71 resultados, respectivamente em cada plataforma. Ao final do processo, excluindo-se as publicações duplicadas entre as plataformas, foram selecionados 12 estudos para o escopo dessa pesquisa.

O potencial terapêutico de inibidores...  
A extração de dados foi feita com a leitura integral dos trabalhos. De início foram coletados: autor, ano de publicação e metodologia. Tais dados compõem a tabela 1. Os principais resultados de cada estudo foram sintetizados em 2 áreas de discussão: estudos pré-clínicos e estudos clínicos.

**Imagem 1:** Processo de revisão da literatura.



**Fonte:** Elaborada pelos autores.

## RESULTADOS

Tabela 1: Síntese dos resultados da revisão integrativa segundo Autor, Ano e Método.

Autor	Ano	Método
Bolac <i>et al.</i>	2023	Ensaio Clínico. Vinte pacientes com DM2 e sem retinopatia diabética, junto com um grupo controle pareado, foram avaliados por tomografia de coerência óptica antes e após 3 meses de tratamento com iSGLT2.
Cho <i>et al.</i> ,	2018	Estudo retrospectivo observacional. Os prontuários de 21 pacientes diabéticos tipo 2 com retinopatia diabética que usaram SGLT2i e 71 pacientes com sulfonilureia (controle) foram revisados.
Chung <i>et al.</i> ,	2019	Estudo de coorte. Comparação da terapia com iDPP4 e iSGLT2 em pacientes com diabetes tipo II sem retinopatia (coorte I) e com retinopatia (coorte II).
Fernandes <i>et al.</i> ,	2021	Ensaio Clínico Randomizado. Noventa e sete pacientes com DM2 e aterosclerose clínica ou subclínica foram randomizados para dapagliflozina (10 mg/dia) ou glibenclamida (5 mg/dia) em adição à metformina.
Gong <i>et al.</i> ,	2022	Estudo pré-clínico com ratos diabéticos.
Hanaguri <i>et al.</i> ,	2022	Estudo pré-clínico. Ratos machos diabéticos tipo 2, com desregulação do fluxo sanguíneo retiniano, disfunção neural da retina e acoplamento neurovascular prejudicado foram submetidos a intervenção com tofoglifozina.
Hu <i>et al.</i> ,	2022	Estudo pré-clínico. Camundongos diabéticos machos foram divididos em grupo controle, grupo diabético não tratado (DM), grupo diabético de tratamento com dapagliflozina (DM + DAPA) e grupo diabético de tratamento com insulina (DM + INS).
Ishibashi <i>et al.</i> ,	2023	Coorte retrospectivo analisou dados de sinistros de seguros de saúde cobrindo 11 milhões de pacientes japoneses entre 2005 e 2019. Foi analisada a frequência e a duração da injeção intravítrea de agentes anti-VEGF após o início do iSGLT2 ou de outros medicamentos antidiabéticos.
Lakshini, <i>et al.</i> ,	2023	Estudo pré-clínico. Ratos machos com DM2 com retinopatia diabética foram submetidos ao tratamento com Empaglifozina ou Canaglifozina
Luo, <i>et al.</i> ,	2022	Camundongos com diabetes tipo 2 foram tratados com dapagliflozina por via oral, e a resposta do eletrorretinograma, número de capilares acelulares, níveis de RNA mensageiro de citocinas inflamatórias e a migração de células endoteliais foram avaliados.
Takakura <i>et al.</i> ,	2016	Estudo pré-clínico. Ratos machos com DM2 receberam ipraglifozina. Ratos machos da mesma idade foram utilizados como controles. Foi avaliada: a formação de catarata; alterações no eletrorretinograma; a velocidade de condução nervosa motora; a urinálise e exame histopatológico.
Xu <i>et al.</i> ,	2024	Ratos com retinopatia diabética tipo 2, foi estabelecido e confirmado por angiografia com fluoresceína de fundo. Avaliadas alterações histopatológicas da retina, expressão de fatores inflamatórios da retina e proteínas de junção estreita.

Fonte: Elaborada pelos autores

**DISCUSSÃO**

Estudos recentes têm destacado o papel do diabetes na promoção de um ambiente inflamatório na retina, evidenciado pelo aumento das citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e a interleucina 6 (IL-6). A administração de iSGLT2, como a empaglifozina (EMPA), em camundongos demonstrou uma capacidade significativa de controlar essas citocinas inflamatórias, bem como a molécula de adesão vascular (VCAM-1) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), restaurando-os a níveis próximos aos encontrados em condições normais. Além disso, a EMPA exerceu efeitos regulatórios sobre a inflamação, neovascularização e adesão endotelial, contribuindo para a proteção da retina contra o estresse oxidativo associado ao diabetes (Gong *et al.*, 2022; Luo, *et al.*, 2022).

Por outro lado, a dapaglifozina (DAPA) também demonstrou eficácia na regulação positiva de fatores inflamatórios na retina e no plasma de camundongos diabéticos, resultando na melhoria da integridade das proteínas das junções estreitas da retina e na redução da permeabilidade vascular. Notavelmente, o impacto anti-inflamatório da DAPA mostrou-se superior ao da insulina, ressaltando seu potencial terapêutico na retinopatia diabética (Xu *et al.*, 2024). Além disso, a tofoglifozina foi associada à redução da superexpressão de proteínas como GFAP (proteína ácida fibrilar glial) e VEGF na retina, sugerindo um papel promissor para esta classe de medicamentos no tratamento dessa complicação ocular do diabetes (Hanaguri *et al.*, 2022).

O aumento da apoptose de células endoteliais microvasculares da retina humana é uma marca da RD. O tratamento com EMPA foi capaz de inibir esse aumento, evidenciando seu potencial em atenuar a apoptose retiniana (Hu *et al.*, 2022). O aumento no número de capilares

O potencial terapêutico de inibidores... acelulares é uma característica patológica da RD. O tratamento com DAPA diminuiu substancialmente o número de capilares acelulares em comparação com as retinas não tratadas. Sugerindo que a DAPA pode desempenhar um papel crucial na preservação da vascularização retiniana em condições diabéticas (Luo *et al.*, 2022). Curiosamente, ratos diabéticos tratados com DAPA exibiram uma redução significativa na apoptose retiniana em comparação com aqueles tratados com insulina, indicando um efeito diferencial dessas terapias na degeneração da retina (Hu *et al.*, 2022).

Em ratos diabéticos tratados com DAPA, observou-se uma disposição relativamente limpa e intacta das células da retina, contrastando com a estrutura da retina que não apresentou melhora após o tratamento com insulina. A redução na espessura retiniana devido ao diabetes foi atenuada pela DAPA (Hu *et al.*, 2022). O que também foi observado por Fernandes *et al.*, (2021) em um tratamento de curto prazo com DAPA comparado com o controle glicêmico equivalente com glibenclamida em humanos.

De maneira semelhante, o estudo histopatológico de outro estudo revelou desorganização e deterioração nas camadas de fibras nervosas e células ganglionares. O tratamento com EMPA provocou melhorias nessas alterações (Gong *et al.*, 2022). Além disso, a EMPA reduziu as lesões vasculares da retina em ratos (Lakshini *et al.*, 2023). A EMPA mostrou melhorias nas alterações da coroide diabética, influenciando positivamente os parâmetros da neovascularização da coroide em humanos (Bolac *et al.*, 2023).

Um estudo de coorte comparativo investigou a eficácia da terapia com inibidores de dipeptidil peptidase-4 (iDPP4) versus iSGLT2 em pacientes com diabetes tipo 2, com e sem retinopatia diabética (RD). Pacientes em tratamento com iSGLT2 apresentaram um risco significativamente menor de desenvolver RD em comparação com aqueles com iDPP4, com

redução de 11% da incidência. No entanto, não foram observadas diferenças significativas na progressão da RD (chung *et al.*, 2019). Um estudo distinto demonstrou que o tratamento com isglt2 retardou a progressão da rd em pacientes com diabetes tipo 2 em comparação com o uso de sulfonilureias, independentemente do efeito no controle glicêmico (Cho *et al.*, 2018).

Além disso, não houve diferença na relação de risco para a adição de terapia anti-VEGF entre os pacientes tratados com iDPP4 e iSGLT2. No entanto, o uso de iSGLT2 reduziu a frequência de administração de agentes anti-VEGF em pacientes com edema macular diabético que necessitam de terapia anti-VEGF. Sugere-se, portanto, a terapia com iSGLT2 como uma terapia adjuvante potencialmente eficaz, não invasiva e de baixo custo para pacientes com edema macular diabético em tratamento com anti-VEGF (Ishibashi *et al.*, 2023).

## CONCLUSÃO

As evidências disponíveis são consistentes ao sugerir que a terapia com inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGL2) promove melhorias em marcadores que podem refletir uma melhoria clínica na retinopatia diabética (RD). No entanto, a quantidade de estudos clínicos randomizados comparando o uso de iSGL2 com terapias mais convencionais e avaliando sua eficácia na redução da progressão da RD é limitada. Portanto, a realização de estudos clínicos de grande porte é crucial para determinar a efetividade dessas terapias em comparação com os tratamentos tradicionais e para avaliar de forma mais concreta os resultados clínicos.

Essas constatações ressaltam a importância de selecionar cuidadosamente os agentes hipoglicemiantes no manejo da RD e abrem caminho para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e

O potencial terapêutico de inibidores... adaptadas às necessidades individuais dos pacientes com diabetes tipo 2.

## REFERÊNCIAS

BOLAC, R.; BAS, S.; OZKAN, E. M. A. *et al.* Evaluation of the effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor treatment on choroidal vascular parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. **Photodiagnosis Photodyn Ther.** 2023 Dec;44:103804. doi: 10.1016/j.pdpdt.2023.103804. Epub 2023 Sep 14. PMID: 37714281.

BRASIL. Vigitel: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis, 2023.

CHO, E. H.; PARK, S. J.; HAN, S.; *et al.* Potent Oral Hypoglycemic Agents for Microvascular Complication: Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Diabetic Retinopathy. **Journal of diabetes research**, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/6807219>

CHUNG, Y.R.; HA, K. H.; LEE, K. *et al.* Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on diabetic retinopathy and its progression: A real-world Korean study. **PLoS One.** v. 14, n. 10, oct, 2019. doi: 10.1371/journal.pone.0224549. PMID: 31658289; PMCID: PMC6816558.

FERNANDES, V. H. R.; CHAVES, F. R. P.; SOARES A. A. S. *et al.* Dapagliflozin increases retinal thickness in type 2 diabetic patients as compared with glibenclamide: A randomized controlled trial. **Diabetes Metab.** v. 47, n; 6, nov, 2021. doi: 10.1016/j.diabet.2021.101280. Epub 2021 Sep 16. PMID: 34537385.

GONG, Q.; ZHANG, R.; WEI, F. *et al.* SGLT2 inhibitor-empagliflozin treatment ameliorates diabetic retinopathy manifestations and exerts protective effects associated with augmenting branched chain amino acids catabolism and transportation in db/db mice. **Biomed Pharmacother.** v. 152, aug, 2022. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113222. Epub 2022 Jun 4. PMID: 35671581.

GULLAKSEN, S.; VERNSTRØM, L.; SØRENSEN, S. S. *et al.* "Effects of Semaglutide and Empagliflozin on Oxygenation, Vascular Autoregulation, and Central Thickness of the Retina in People with Type 2 Diabetes: A Prespecified Secondary Analysis of a Randomised Clinical Trial." **Journal of diabetes and its complications**, v. 37, n. 5, 2023.

HANAGURI, J.; YOKOTA, H.; KUSHIYAMA, A.; *et al.* The Effect of Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Tofogliflozin on Neurovascular Coupling in the Retina in Type 2 Diabetic Mice. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 1362. <https://doi.org/10.3390/ijms23031362>

HERAT, L.Y.; MATTHEWS, V. B.; RAKOCZY, P. E.; *et al.* "Focusing on Sodium Glucose Cotransporter-2 and the Sympathetic Nervous System: Potential Impact in Diabetic Retinopathy." *International journal of endocrinology*, 2018. 9254126-8. Print.

HU, Y.; XU, Q.; LI, H.; *et al.* Dapagliflozin Reduces Apoptosis of Diabetic Retina and Human Retinal Microvascular Endothelial Cells Through ERK1/2/cPLA2/AA/ROS Pathway Independent of Hypoglycemic. *Front Pharmacol.* v. 24, fev, 2022. doi: 10.3389/fphar.2022.827896. PMID: 35281932; PMCID: PMC8908030.

ISHIBASHI, R.; INABA, Y.; KOSHIZAKA, M.; *et al.* Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy reduces the administration frequency of anti-vascular endothelial growth factor agents in patients with diabetic macular oedema with a history of anti-vascular endothelial growth factor agent use: A cohort study using the Japanese health insurance claims database. *Diabetes Obes Metab.* v. 26, n. 4, p. 1510-1518, apr, 2024. doi: 10.1111/dom.15454. Epub 2024 Jan 19. PMID: 38240052.

LAKSHINI, Y.; HERAT, J. R.; MATTHEWS, E. P. *et al.* Comparando e contrastando os efeitos dos inibidores de SGLT Canagliflozina e Empagliflozina na progressão da retinopatia. *Frente. Biosci. (Landmark Ed)*, v. 28, n. 4, 2023. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2804083>

LUO, Q.; LELEY, S. P.; BELLO, E.; *et al.* Dapagliflozin protects neural and vascular dysfunction of the retina in diabetes. *BMJ open diabetes research & care*, v. 10, n. 3, 2022. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2022-002801>

TAKAKURA, S.; TOYOSHI, T.; HAYASHIZAKI, Y.; *et al.* Effect of ipragliflozin, an SGLT2 inhibitor, on progression of diabetic microvascular complications in spontaneously diabetic Torii fatty rats. *Life Sci.* v. 147, p. 125-31, fev, 2016. doi: 10.1016/j.lfs.2016.01.042. Epub 2016 Jan 29. PMID: 26829386.

TAKATSUNA, Y.; ISHIBASHI, R.; TATSUMI, T.; *et al.* Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Improve Chronic Diabetic Macular Edema. *Case reports in ophthalmological medicine*, 2020, 8867079. <https://doi.org/10.1155/2020/8867079>

XU, C.; LI, H.; XU, Q.; *et al.* Dapagliflozin ameliorated retinal vascular permeability in diabetic retinopathy rats by suppressing

DOI 10.29327/2393773.17.1-11

Rev. Interd. v.17, n.º 1, 2024.

O potencial terapêutico de inibidores... inflammatory factors. *J Diabetes Complications.* v. 38, n. 3, mar, 2024. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2023.108631. Epub 2023 Oct 17. PMID: 38340519.