

Pleiotropowe działanie inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 – część 2

Pleiotropic effects of sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors – part 2

Michał Siwek¹, Zofia Stanisław², Aleksander Bajon¹, Kacper Wojtala¹,

Jacek Beutler¹, Izabella Stawicka¹, Miłosz Miedziaszczyk³,

Ilona Idasiak-Piechocka³

¹ Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej. Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² First International Scientific Group of Cardiovascular Medicine przy I Klinice Kardiologii. Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

³ Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej. Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (ang. *sodium-glucose cotransporter 2*; SGLT2) należą do grupy doustnych leków przeciwcukrzycowych. W badaniach udowodniono, że flozyny zapobiegają powikłaniom sercowo-naczyniowym oraz hamują progresję przewlekłej choroby nerek. Skutecznie spowalniają rozwój i progresję niewydolności serca, remodeling oraz rozwój choroby niedokrwiennej serca. Leki te obniżają ciśnienie tętnicze krwi. Niektóre badania wykazały także korzystny wpływ inhibitorów SGLT2 na choroby układu oddechowego, m.in. POChP, nadciśnienie płucne oraz obrzęk płuc. W pojawiających się doniesieniach wskazano potrzebę prowadzenia dalszych badań nad skutecznością flozyn w leczeniu chorób neurologicznych. Wprowadzenie flozyn do leczenia farmakologicznego, bez wątpienia, stanowi przełom w medycynie, z uwagi na wykazanie ich zdolności do obniżania stresu oksydacyjnego, stanu zapalnego oraz neuroremodelingu. Celem naszego przeglądu było podsumowanie pleiotropowego działania inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego typu 2. (*Farm Współ* 2024; 17: 128-134) doi: 10.53139/FW.20241711

Słowa kluczowe: inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2, inhibitory SGLT2, nefroprotekcja, kardioprotekcja, działanie pleiotropowe

Abstract

Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors belong to the group of oral antidiabetic drugs. Studies have proven that flozins prevent cardiovascular complications and have a nephroprotective effect. They effectively inhibit the progression of heart failure, heart remodeling, and the development of ischemic heart disease. Their nephroprotective effect results from reducing the progression of renal complications by reducing albuminuria, proteinuria, and glomerular hyperfiltration. Some studies have also shown a beneficial effect of SGLT2 inhibitors on respiratory diseases, including COPD, pulmonary hypertension, and pulmonary edema. Emerging reports indicate the need for further research on the effectiveness of flozins in treating neurological diseases. Introducing flozins into pharmacological treatment is undoubtedly a breakthrough in medicine due to the demonstration of their ability to reduce oxidative stress, inflammation, and neuro remodeling. Our review aimed to summarize the pleiotropic effects of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors. (*Farm Współ* 2024; 17: 128-134) doi: 10.53139/FW.20241701

Keywords: SGLT2 inhibitors, nephroprotection, cardioprotection, pleiotropic action

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Pozytywny wpływ iSGLT2 na układ sercowo-naczyniowy wykazano w badaniu EMPA-REG OUTCOME, w którym udział brali pacjenci z T2DM oraz współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi [1]. Badanie to wykazało, że zastosowanie iSGLT2 zarówno ryzyko rozwoju i zaostrzeń niewydolności serca i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Kolejne badania potwierdziły skuteczność flozyn w terapii niewydolności serca również u chorych bez współistniejącej T2DM [2].

W patofizjologii chorób serca kluczową rolę odgrywa remodeling, w przebiegu którego zmiany strukturalne i funkcjonalne są konsekwencją toczącego się w myocardium procesu patologicznego [3]. W mechanizmie remodelingu zwiększona aktywności fibroblastów jest odpowiedzią na objętościowe lub ciśnieniowe przeciążenie serca [4]. Komórki te, aktywowane przez transformujący czynnik wzrostu- β 1 (ang. *transforming growth factor- β* ; TGF- β 1), nasilają procesy włóknienia macierzy pozakomórkowej (ang. *extracellular matrix*; ECM), tym samym upośledzając funkcję mięśnia sercowego jako pompy [5]. W badaniach *in vitro* na fibroblastach ludzkiego serca, empagliflozyna powodowała hamowanie zależnej od TGF- β 1 aktywacji fibroblastów [6]. Istnieją także dowody na hamowanie remodelingu serca poprzez inne, niezwiązane z fibroblastami, mechanizmy [7]. Z klinicznego punktu widzenia istotne znaczenie ma także odwrócenie już zaistniałego remodelingu, tzw. *reverse remodeling*. W badaniu EMPA-HEART CardioLink-6 empagliflozyna podawana pacjentom z T2DM i chorobą niedokrwinną serca powodowała zmniejszenie masy lewej komory serca w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących *placebo* [8].

Według najnowszych wytycznych European Society of Cardiology z 2021 roku zarówno dapagliflozyna, jak i empagliflozyna są rekomendowane jako leki pierwszego wyboru dla pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure with reduced ejection fraction*; HFrEF) w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji i/lub śmierci z powodu tej choroby. U pacjentów z T2DM, leki te są rekomendowane jako prewencja rozwoju niewydolności serca. Zalecenia te uzyskały najwyższą klasę rekomendacji (IA) [9].

Istotną rolę w chorobach serca odgrywają zabu-

żenia metabolizmu. Pozytywny wpływ na przemiany metaboliczne niewydolnego serca mają krążące we krwi ciała ketonowe, które obniżają opór obwodowy krwi, co poprawia zarówno pojemność minutową (ang. *cardiac output*; CO), jak i frakcję wyrzutową lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*; LVEF) [10]. W badaniach na modelach zwierzęcych iSGLT2 powodowały wzrost aktywności szlaku utleniania ciał ketonowych, niezależnie od wpływu na metabolizm glukozy. Pozwala to podejrzewać pozytywny wpływ iSGLT2 na dostępność substratów energetycznych dla mięśnia sercowego [7,11]. Ważnym czynnikiem poprawiającym dostępność tlenu dla mięśnia sercowego poprzez nasilenie hematopoezy i związany z tym wzrost hematokrytu jest erytropoetyna (ang. *erythropoietin*; EPO). W badaniu DAPA-HF zauważono wzrost hematokrytu po około czterech tygodniach stosowania dapagliflozyny, który był znacząco opóźniony względem wczesnego efektu diuretycznego, co wskazuje na wzrost produkcji EPO jako przyczynę wzrostu procentowego udziału krwinek czerwonych w elementach morfotycznych krwi [12].

Choroba niedokrwienności serca to zespół obejmujący wszystkie stany niedokrwienia mięśnia sercowego bez względu na patomechanizm. Miażdżycza tętnic wieńcowych jest główną przyczyną tego zespołu. W przedklinicznych badaniach na modelach zwierzęcych kanagliflozyna i empagliflozyna wykazały właściwości zmniejszające rozmiar ogniska niedokrwienia w przebiegu zawału mięśnia sercowego. Opisany proces miał miejsce zarówno wśród osobników z cukrzycą, jak i bez niej. Postuluje się, że za to zjawisko odpowiada hamowanie aktywności wymiennika sodowo-protonowego typu 1 (ang. *sodium/hydrogen exchanger 1*; NHE-1) oraz indukcja kinazy białkowej aktywowanej AMP (ang. *adenosine monophosphate-activated protein*) przez te dwa leki. Pozostałe efekty farmakodynamiczne flozyn, które mogą przyczyniać się do hamowania niedokrwienia to zmiany wewnątrzkomórkowych stężeń sodu i wapnia, a także redukcja stresu oksydacyjnego [13]. Oprócz działania na poziomie komórkowym, opisywany jest także wpływ iSGLT2 na poprawę funkcji śródbłonna naczyń, wazodylatacji, przepływu wieńcowego i kurczliwości mięśnia sercowego [14].

Miażdżycza tętnic przyczynia się do rozwoju chorób układu krążenia stanowiących najważniejszą przyczynę zgonów w Europie i na świecie – choroby niedokrwiennej serca, udaru niedokrwienności oraz choroby tętnic obwodowych (ang. *peripheral arterial*

disease; PAD) [15]. Flozyny przeciwdziałają tworzeniu się płytki miażdżycowej, korygują zaburzenia lipidowe [16], poprawiają funkcję śródbłonna poprzez hamowanie stresu oksydacyjnego, stanu zapalnego i aktywności układu współczulnego i zapobiegają tworzeniu się komórek piankowatych. Wypadkową tych procesów jest zmniejszenie wielkości oraz składu płytki miażdżycowej, co prowadzi do jej stabilizacji [17,18].

Ostatnie doniesienia wskazują również, że stosowanie flozyn u pacjentów z cukrzycą typu 2, zmniejsza ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w porównaniu z inhibitorami DPP-4 [19].

Wpływ na układ oddechowy

Oprócz korzystnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy, pojawiają się dowody sugerujące, że te iSGLT2 mogą również wywierać korzystny wpływ na funkcję płuc. Cukrzyca jest związana z zwiększonym ryzykiem wystąpienia schorzeń układu oddechowego, takich jak przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP). Stwierdzono, że w porównaniu z pochodnymi sulfonilomocznika, iSGLT2 mogą zmniejszać ryzyko ciężkich zaostrzeń POChP u pacjentów z cukrzycą typu 2 nawet o 38% [20]. Może to być spowodowane korzystnymi skutkami indukcji glikozurii, która zmniejsza ilość glukozy dostępnej dla tkanek, co skutkuje mniejszą produkcją endogennego dwutlenku węgla, którego usuwanie jest utrudnione u pacjentów z POChP [20,21]. Nie stwierdzono jednak istotnego wpływu na zmniejszenie ilości umiarkowanych zaostrzeń POChP. Niektóre badania sugerują, iż iSGLT2 mogą wiązać się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia POChP *de novo* i innych schorzeń układu oddechowego takich jak: obrzęk płuc, astma czy zespół obturacyjnego bezdechu sennego [21]. Wykazano, że flozyny zapobiegają progresji nadciśnienia płucnego, prawdopodobnie dzięki zahamowaniu przerostu warstwy mięśniowej naczyń płucnych [22]. U pacjentów z cukrzycą typu 2, iSGLT2 mogą znacznie zmniejszyć ryzyko zapalenia płuc i zgonów związanych z zapaleniem płuc [23-25]. Jednak w porównaniu z pacjentami otrzymującymi *placebo* nie wykazano działania protekcyjnego w stosunku do infekcji górnych i dolnych dróg oddechowych lub zachorowalności na grype [24]. Zdolności przeciwwzapalne iSGLT2 oparte są na aktywacji makrofagów M2, hamowaniu tworzenia raftów lipidowych w błonach komórkowych, obniżeniu poziomu ekspresji mRNA niektórych cytokin i chemokin takich jak czynnik martwicy nowotworów α

(ang. *tumor necrosis factor α* ; TNF α) czy interleukina-6 [26,27]. Leczenie iSGLT2 u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 (ang. *Coronavirus disease 2019*) i cukrzycą wiązało się z mniejszym ryzykiem zgonu w porównaniu z innymi lekami obniżającymi poziom glukozy, takimi jak inhibitory dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4) [24]. Niemniej ze względu na możliwość wystąpienia kwasicy ketonowej i znacznego odwodnienia nie powinno się ich stosować u pacjentów w ciężkim stanie [27].

Wpływ na nerki

Flozyny obniżają nadciśnienie kłębuszkowe i hiperfiltrację, zmniejszając w ten sposób obciążenie bariery filtracyjnej i zapotrzebowanie tlenu na resorpcję kanalikową. Poprawia to dotlenienie korowe, co wraz z mniejszą glukotoksycznością kanalikową, może zachować funkcję kanalików w dłuższej perspektywie [18]. Flozyny spowalniają progresję przewlekłej choroby nerek oraz zmniejszają ryzyko powikłań nerkowych, a także ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych u osób z cukrzycą i bez cukrzycy [28]. Stwierdzono, że stosowanie iSGLT2 może spowolnić spadek współczynnika przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate*; GFR), ograniczyć występowanie albuminurii oraz spowolnić lub odwrócić postęp białkomoczu. Zwiększone wydalanie albuminy obserwowane zarówno u pacjentów z cukrzycą typu 1, jak i typu 2 wydaje się być związane głównie ze zmianami bariery przesączania kłębuszkowego i podocytów [29]. W kilku badaniach zauważono, że leczenie iSGLT2 wiąże się ze zmniejszeniem markerów stanu zapalnego i włóknienia, zwłaszcza czynnika jądrowego kB (ang. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*; NFkB), interleukiny 6, białka chemotaktycznego dla monocytów 1 (ang. *monocyte chemoattractant protein-1*; MCP-1), receptora czynnika martwicy nowotworu 1 (ang. *tumor necrosis factor receptor 1*; TNFR1), metaloproteinazy macieży 7 i fibronektyny-1. Ponadto hiperurykemia jest związana ze zwiększonym włóknieniem śródmiąższowym nerek, a iSGLT2 zmniejszają stężenie kwasu moczowego w osoczu, prawdopodobnie poprzez zwiększone wydalanie moczanów przez nerki z powodu współzawodnictwa glukozy o transporter moczanu GLUT9b [30,31].

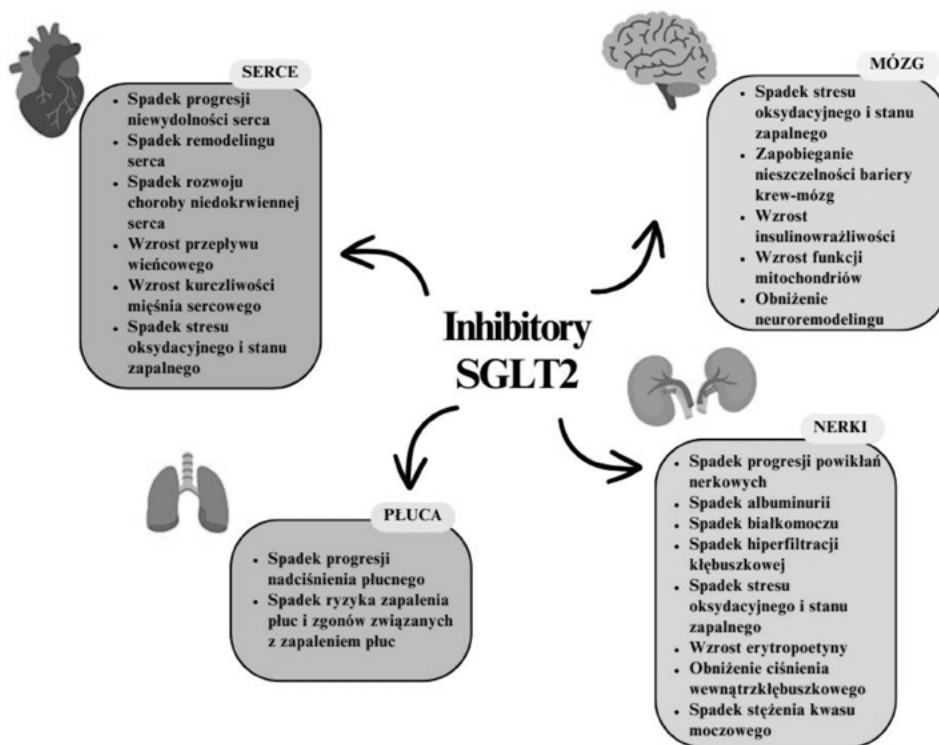
Wpływ na układ nerwowy

Znaczna ilość struktur mózgowia takich jak bariera krew-mózg, hipokamp, komórki piramidowe

w korze mózgowej czy komórki Purkiniego w mózdku wykazują ekspresję SGLT na swojej powierzchni [32]. Wielkoobszarowe rozłożenie tych receptorów w centralnym układzie nerwowym (CUN) jest powiązane z różnorodnym działaniem iSGLT2. Zwiększenie intensywności ketogenezy, usprawnienie funkcji mitochondriów, regulacja czynników sercowo-naczyniowych i wieloaspektowe działanie przeciwzapalne w obrębie mózgowia to sugerowane mechanizmy modulacji wielu zaburzeń neurologicznych przez te leki. Proponuje się 3 główne kierunki dotyczące poprawy zdolności poznawczych: zmniejszenie ilości reaktywnych form tlenu, zapobieganie nieszczelności bariery krew mózg i regulacja poziomu neuroprzekazników takich jak acetylocholina [33]. Dane uzyskane za pomocą funkcjonalnego rezonansu magnetycznego wskazują, że iSGLT2 zmniejszają oporność insulinową

mózgu poprzez wpływ na podwzgórze, co przekłada się na systemowe efekty, jak zmniejszenie glikemii na czczo oraz zmniejszenie stopnia stłuszczenia wątroby [34]. W badaniach przedklinicznych iSGLT2 ograniczały apoptozę neuronów indukowaną niedokrwieniem/zespołem reperfuzyjnym, co sugerowało ich potencjalne zastosowanie w leczeniu incydentów udarowych [35]. Dwie metaanalizy [36,37] udowodniły brak wpływu iSGLT2 na zmniejszenie ryzyka wystąpienia wszystkich podtypów udarów, jedynie metaanaliza przeprowadzona przez Tsai W.H. i wsp. [36] wykazała potencjalnie protekcyjny efekt w przypadku udaru krwotocznego.

Choroby neurodegeneracyjne takie jak choroba Alzheimera czy inne postacie demencji występują częściej u chorych na cukrzycę niż w ogólnej populacji [38]. Badania na modelach zwierzęcych wykazują



*W schemacie zebrano efekty działania wszystkich leków z grupy inhibitorów SGLT2

*The scheme includes the effects of all drugs from the SGLT2 inhibitor group

Rycina 1. Podsumowanie efektów działania inhibitorów SGLT2 na poszczególne narządy i tkanki [2,7,10,12,14,18,22-25,28-31,33,34,39-41]

Figure 1. Summary of the effects of SGLT2 inhibitors on specific organs and tissues* [2,7,10,12,14,18,22-25, 28-31,33,34,39-41]

korzystny efekt iSGLT2 na zaburzenia poznawcze wynikające z TDM2 i choroby Alzheimera poprzez ingerencję na poziomie strukturalnym. Leki te działają poprzez redukcję patologicznego neuroremodelingu, kumulacji blaszek starczych, czy zmniejszenie stanu zapalnego tkanki nerwowej. Co ciekawe ta ostatnia właściwość wykazuje zależność od wieku i płci, znaczący wpływ był zauważalny u starszych samców myszy laboratoryjnych leczonych iSGLT2 [39-41]. Z analizy porównawczej artykułów wynika, że użytkownicy iSGLT2 rzadziej chorują na demencje w porównaniu z osobami nie stosującymi tych leków, warto jednak mieć w świadomości, że leczeni to wciąż osoby chorujące na TDM2, która jak to zostało wcześniej wspomniane stanowi sama w sobie czynnik ryzyka choroby Alzheimera [42]. Dane literaturowe na temat wpływu iSGLT2, na neuropatię cukrzycową są niejednoznaczne. Z jednej strony badania przedkliniczne dostarczają informacji o łagodzącym wpływie iSGLT2 na neuropatię cukrzycową. Sugeruje się mechanizm działania przez modulację szlaku kinazy AMP [43,44]. Z drugiej strony, analiza posthoc badania CREDENCE nie wykazała wpływu iSGLT2 na zmniejszenie częstości występowania neuropatii [45].

Istnieje znikoma ilość danych literaturowych na temat oddziaływania iSGLT2 na epilepsję. W publikacjach została opisana redukcja aktywności padaczkowej na modelach mysich przez dapagliflozynę oraz opis przypadku skutecznego użycia tego leku do uzyskania stanu zwiększonej ketogenezy, co skutkowało poprawą

kliniczną lekoopornego stanu padaczkowego [46,47].

Podsumowanie

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 obniżają glikemię poprzez zwiększanie wydalania glukozy z moczem. Badania wykazały skuteczność wszystkich farmaceutyków z grupy iSGLT2 w przeciwdziałaniu rozwojowi i progresji niewydolności serca, ale także w redukcji ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Niektóre badania sugerują, iż iSGLT2 mogą wiązać się z zmniejszeniem ryzyka wystąpienia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc *de novo*, jak i innych schorzeń układu oddechowego, takich jak ostre obrzęki płuc, astma czy zespół obturacyjnego bezdechu sennego. Hamują progresję przewlekłej choroby nerek oraz zmniejszają ryzyko wystąpienia powikłań w tej jednostce chorobowej u osób z cukrzycą i bez cukrzycy. Dane uzyskane za pomocą funkcjonalnego rezonansu magnetycznego wskazują, że iSGLT2 zmniejszają oporność insulinową mózgu poprzez wpływ na podwzgórze. Istnieje potrzeba pogłębienia badań klinicznych stosowania iSGLT2 w chorobach neurologicznych.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address
✉ Miłosz Miedziaszczyk
Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

☎ (+48 61) 869 11 74

✉ m.miedziaszczyk@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. Story of Discovery: SGLT2 inhibitors: harnessing the kidneys to help treat diabetes. (online) 2016. [https://www.niddk.nih.gov/news/archive/2016/story-discovery-sgl2-inhibitors-harnessing-kidneys-help-treat-diabetes]. (Dostęp 29.03.2024).
2. Braunwald E. SGLT2 inhibitors: the statins of the 21st century. *Eur Heart J*. 2022;43(11):1029-30.
3. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of Heart Failure. *Compr Physiol*. 2015;6(1):187-214.
4. Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021;11(1):263-76.
5. Dobaczewski M, Chen W, Frangogiannis NG. Transforming growth factor (TGF)- β signaling in cardiac remodeling. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;51(4):600-6.

6. Kang S, Verma S, Hassanabad AF, et al. Direct Effects of Empagliflozin on Extracellular Matrix Remodelling in Human Cardiac Myofibroblasts: Novel Translational Clues to Explain EMPA-REG OUTCOME Results. *Can J Cardiol.* 2020;36(4):543-53.
7. Connelly KA, Zhang Y, Visram A, et al. Empagliflozin improves diastolic function in a nondiabetic rodent model of heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Basic Transl Sci.* 2019;4(1):27-37.
8. Bami K, Ghandi S, Leong-Poi H, et al. Effects of Empagliflozin on Left Ventricular Remodeling in Patients with Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease: Echocardiographic Substudy of the EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33(5):644-6.
9. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726.
10. Fioretto P, Trevisan R, Velussi M, et al. Glomerular Filtration Rate is Increased in Man by the Infusion of Both D,L-3-Hydroxybutyric Acid and Sodium D,L-3-Hydroxybutyrate. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;65(2):331-8.
11. Nielsen R, Møller N, Gormsen LC, et al. Cardiovascular Effects of Treatment With the Ketone Body 3-Hydroxybutyrate in Chronic Heart Failure Patients. *Circulation.* 2019;139(18):2129-41.
12. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008.
13. Andreadou I, Bell RM, Bøtker HE, Zuurbier CJ. SGLT2 inhibitors reduce infarct size in reperfused ischemic heart and improve cardiac function during ischemic episodes in preclinical models. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(7):165770. doi:10.1016/j.bbdis.2020.165770.
14. Udell JA, Jones WS, Petrie MC, et al. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition for Acute Myocardial Infarction: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(20):2058-68.
15. OECD/European Union (2022), Health at a Glance: Europe 2022: State of Health in the EU Cycle, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/507433b0-en>.
16. Calapkulu M, Cander S, Gul OO, et al. Lipid profile in type 2 diabetic patients with new dapagliflozin treatment; actual clinical experience data of six months retrospective lipid profile from single center. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(2):1031-4.
17. Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. *Annu Rev Physiol.* 2021;83:503-28.
18. Pahud de Mortanges A, Salvador D Jr, Laimer M, et al. The Role of SGLT2 Inhibitors in Atherosclerosis: A Narrative Mini-Review. *Front Pharmacol.* 2021;12:751214. doi:10.3389/fphar.2021.751214.
19. Tsai HR, Lin YJ, Yeh JI, Huang YC, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of venous thromboembolism: A nationwide population-based study and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2024;40(2):e3739. doi:10.1002/dmrr.3739.
20. Pradhan R, Lu S, Yin H, et al. Novel antihyperglycaemic drugs and prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *BMJ.* 2022;379:e071380. doi:10.1136/bmj-2022-071380.
21. Qiu M, Ding LL, Zhan ZL, et al. Use of SGLT2 inhibitors and occurrence of noninfectious respiratory disorders: a meta-analysis of large randomized trials of SGLT2 inhibitors. *Endocrine.* 2021;73(1):31-6.
22. Chowdhury B, Luu AZ, Luu VZ, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces mortality and prevents progression in experimental pulmonary hypertension. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;524(1):50-6.
23. Au PCM, Tan KCB, Cheung BMY, et al. Association Between SGLT2 Inhibitors vs DPP-4 Inhibitors and Risk of Pneumonia Among Patients With Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(4):e1719-e1726.
24. Barkas F, Anastasiou G, Milionis H, et al. Sodium-glucose cotransporter inhibitors may reduce the risk of pneumonia: an updated meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Diabetol Int.* 2021;13(1):325-9.
25. Brunetti VC, Reynier P, Azoulay L, et al. SGLT-2 inhibitors and the risk of hospitalization for community-acquired pneumonia: A population-based cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2021;30(6):740-8.
26. Moustafa DA, Imran Z, Ismail R, et al. Evaluating the effects of sodium glucose co-transporter -2 inhibitors from a renin-angiotensin-aldosterone system perspective in patients infected with COVID-19: contextualizing findings from the dapagliflozin in respiratory failure in patients with COVID-19 study. *Mol Biol Rep.* 2022;49(3):2321-4.
27. Lim S, Bae JH, Kwon HS, et al. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(1):11-30.
28. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46. doi:10.1056/NEJMoa2024816.
29. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, et al. An Overview of the Cardiorenal Protective Mechanisms of SGLT2 Inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3651. doi:10.3390/ijms23073651.
30. Heerspink HJL, Perco P, Mulder S, et al. Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: a potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease. *Diabetologia.* 2019;62(7):1154-66.
31. Bailey CJ. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(6):1291-8.
32. Poppe R, Karbach U, Gambaryan S, et al. Expression of the Na⁺-D-glucose cotransporter SGLT1 in neurons. *J Neurochem.* 1997;69(1):84-94.
33. Tharmaraja T, Ho JSY, Sia CH, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and neurological disorders: a scoping review. *Ther Adv Chronic Dis.* 2022;13:20406223221086996. doi:10.1177/20406223221086996.

34. Kullmann S, Hummel J, Wagner R, et al. Empagliflozin Improves Insulin Sensitivity of the Hypothalamus in Humans With Prediabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *Diabetes Care*. 2022;45(2):398-406.
35. Abdel-Latif RG, Rifaai RA, Amin EF. Empagliflozin alleviates neuronal apoptosis induced by cerebral ischemia/reperfusion injury through HIF-1 α /VEGF signaling pathway. *Arch Pharm Res*. 2020;43(5):514-25.
36. Tsai WH, Chuang SM, Liu SC, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on stroke and its subtypes in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):15364. doi:10.1038/s41598-021-94945-4.
37. Zhang C, Zhang X, Wang P, et al. Effect of SGLT2 Inhibitors on Risk of Stroke in Diabetes: A Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2022;51(5):585-93.
38. Zhang J, Chen C, Hua S, et al. An updated meta-analysis of cohort studies: Diabetes and risk of Alzheimer's disease. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;124:41-7.
39. Hayden MR, Grant DG, Aroor AR, DeMarco VG. Empagliflozin Ameliorates Type 2 Diabetes-Induced Ultrastructural Remodeling of the Neurovascular Unit and Neuroglia in the Female db/db Mouse. *Brain Sci*. 2019;9(3):57. doi:10.3390/brainsci9030057.
40. Hierro-Bujalance C, Infante-Garcia C, Del Marco A, et al. Empagliflozin reduces vascular damage and cognitive impairment in a mixed murine model of Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12(1):40. doi:10.1186/s13195-020-00607-4.
41. Jayarathne HSM, Debarba LK, Jaboro JJ, et al. Neuroprotective effects of Canagliflozin: Lessons from aged genetically diverse UM-HET3 mice. *Aging Cell*. 2022;21(7):e13653. doi:10.1111/acer.13653.
42. Tang H, Shao H, Shaaban CE, et al. Newer glucose-lowering drugs and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Geriatr Soc*. 2023;10.1111/jgs.18306. doi:10.1111/jgs.18306.
43. Abdelkader NF, Elbaset MA, Moustafa PE, et al. Empagliflozin mitigates type 2 diabetes-associated peripheral neuropathy: a glucose-independent effect through AMPK signaling. *Arch Pharm Res*. 2022;45(7):475-93.
44. Eid SA, O'Brien PD, Hinder LM, et al. Differential Effects of Empagliflozin on Microvascular Complications in Murine Models of Type 1 and Type 2 Diabetes. *Biology (Basel)*. 2020;9(11):347. doi:10.3390/biology9110347.
45. Liao J, Kang A, Xia C, et al. The impact of canagliflozin on the risk of neuropathy events: A post-hoc exploratory analysis of the CREDENCE trial. *Diabetes Metab*. 2022;48(4):101331. doi:10.1016/j.diabet.2022.101331.
46. Erdogan MA, Yusuf D, Christy J, et al. Highly selective SGLT2 inhibitor dapagliflozin reduces seizure activity in pentylenetetrazol-induced murine model of epilepsy. *BMC Neurol*. 2018;18(1):81. doi:10.1186/s12883-018-1086-4.
47. Blunck JR, Newman JW, Fields RK, et al. Therapeutic augmentation of ketogenic diet with a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in a super-refractory status epilepticus patient. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2018;10:61-4.