

SGLT2 INHIBITORS AND THEIR POSSIBLE USE IN PREVENTION AND TREATMENT OF NEUROLOGICAL DISEASES

Mateusz Sobczyk^{*1}, Daria Żuraw¹, Paulina Oleksa¹, Kacper Jasiński¹, Mikołaj Porzak², Michał Dacka³

¹ Student Research Circle at the Department of Epidemiology and Clinical Research Methodology, Medical University of Lublin, 20-080 Lublin, Poland.

² Stefan Kardynał Wyszyński Province Specialist Hospital, al. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin, Poland.

³ Military Clinical Hospital in Lublin, al. Ractawickie 23, 20-049 Lublin, Poland.

* Correspondence, e-mail: m.sobczyk1777@gmail.com

Received: 22.12.2023 / Accepted: 29.01.2024 / Published: 22.02.2024

ABSTRACT:

Neurological diseases, neurological complications of diabetes and cardiovascular disease complications affecting the central nervous system (CNS) are one of the greatest challenges of modern medicine. Many of these diseases require the introduction of new therapies to improve the prognosis and quality of life of patients. Drugs with the increasing use in recent years are the SGLT2 inhibitors (SGLT2i): canagliflozin, dapagliflozin, and empagliflozin. They demonstrate multiple pleiotropic actions with potential applications in CNS diseases. In addition to renal tubules, SGLT receptors are also found within the central nervous system. In numerous studies in animal models, SGLT2i have had promising results in the treatment of neurological conditions such as Alzheimer's disease, autism spectrum disorders, lesions caused by vascular diseases or complications of ischaemic stroke. SGLT2 inhibitors reduce oxidative stress and activation of inflammatory processes within the CNS, which may in the future be used to treat neurological diseases. So far, published studies on the effects of SGLT2 inhibitors on the nervous system are promising, but extensive, multicentre randomised trials on large groups of patients are needed to understand the exact mechanisms of action, therapeutic effects and potential side effects of SGLT2i.

KEYWORDS: SGLT2 inhibitors, Alzheimer disease, Ischemic Stroke, Type 2 Diabetes, Autism spectrum disorders.

Article is published under the CC BY license.

1. Wstęp

Współcześnie chorych na cukrzycę globalnie jest około 530 milionów ludzi, według prognoz w roku 2050 na świecie chorować może nawet 1,3 miliarda ludzi [1]. Pacjenci z cukrzycą typu 2 (T2D) stanowią 90-95% rozpoznań [2]. T2D prowadzi do wielu powikłań, jednym z najważniejszych jest uogólniona miażdżycza tętnic, która powoduje podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe. Chorzy na cukrzycę typu 2 mają od 2 do 4 razy większe ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z populacją osób zdrowych [3]. Błazki miażdżycowe powstające w tętnicach ośrodkowego układu nerwowego (OUN) powodują ostre oraz przewlekłe zespoły niedokrwienne, których skutkiem są udary niedokrwienne oraz ograniczenie funkcji poznawczych [4]. Źle kontrolowany poziom glikemii może indukować rozwój choroby Alzheimer'a, która przez niektórych autorów nazywana jest „cukrzycą mózgu” [5]. Celem leczenia T2D jest indywidualna terapia dostosowana do pacjenta, która może obejmować edukację, zarządzanie glikemią,

zmniejszenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (CVD) i regularne badania przesiewowe w kierunku powikłań mikronaczyniowych. Podstawą leczenia jest prowadzenie przez pacjenta aktywnego trybu życia, zmiana nawyków żywieniowych oraz farmakoterapia [6]. W ciągu ostatnich lat do powszechnego użytku trafiła nowa grupa leków - inhibitory SGLT2 (sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors, SGLT2i, flozyny). Działanie SGLT2i polega na hamowaniu wchłaniania glukozy w kanalikach proksymalnych nerek, co zwiększa wydalanie glukozy z moczem. Inhibitory SGLT2, do których należą m.in.: empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna, ertugliflozyna oraz sotagliflozyna, są grupą nowych leków hipoglikemizujących o wielu efektach plejotropowych. Obecnie stały się one podstawą farmakoterapii cukrzycy typu 2, przewlekłej choroby nerek (PChN) oraz przewlekłej niewydolności serca (PNS) [7]. W T2D flozyny mogą być stosowane w monoterapii, w skojarzeniu z metforminą lub w skojarzeniu z innymi lekami hipoglikemizującymi [6]. W PNS i PChN są stosowane w skojarzeniu z innymi lekami stanowiącymi podstawę zaleceń leczenia tych chorób [7].

2. Materiały i Metody

W niniejszej pracy przeglądowej omawiamy plejotropowe działanie inhibitorów SGLT2 ze szczególnym uwzględnieniem ich działania na układ nerwowy oraz ich potencjalne zastosowanie w leczeniu chorób neurologicznych takich jak: choroba Alzheimera, zaburzenia funkcji poznawczych, udar niedokrwienny, choroby naczyniowe OUN oraz choroby ze spektrum autyzmu. Dokonano przeglądu anglojęzycznych artykułów naukowych w obrębie baz: PubMed, Google Scholar oraz Web of Science z lat 2013-2023, przy użyciu słów kluczowych: SGLT2 inhibitors, dementia, Alzheimer disease, ischemic stroke, atherosclerosis, autism spectrum disorders.

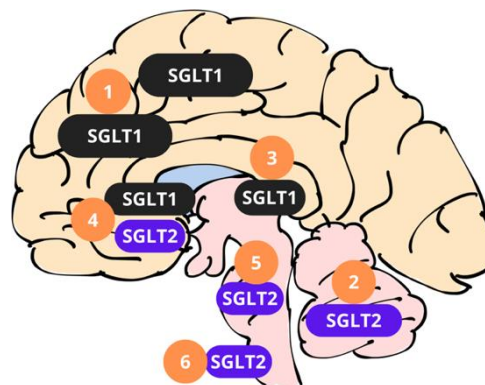
2.1. Rys historyczny zastosowania inhibitorów SGLT2

Ponad 100 lat temu zidentyfikowano, że czynnik pochodzący z kory, pędów oraz skórki owoców jabłoni - floryzyna - może wywoływać glukozurię [8]. Niestety, floryzyna miała szereg istotnych ograniczeń, które czyniły ją nieoptyczną jako leczenie farmakologiczne. Miała niewielką selektywność wobec SGLT2 w stosunku do SGLT1. Aktywność SGLT1 powodowała znaczące skutki uboczne ze strony przewodu pokarmowego. Ponadto floryzyna przez swoją budowę chemiczną jest podatna na degradację przez β -glukozydazę w jelicie cienkim, przez co wymagała podania dożylnego [9]. Poszukiwano cząsteczek o właściwościach podobnych do floryzyny, które mogłyby być podawane w formie doustnej, co doprowadziło do odkrycia i wprowadzenia współcześnie stosowanych SGLT2i. Obecnie w praktyce klinicznej stosowanych jest pięć inhibitorów SGLT2 (kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna, ertugliflozyna oraz sotagliflozyna). Kanagliflozyna została zatwierdzona przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) w marcu 2013 r., dapagliflozyna w styczniu 2014 r., empagliflozyna w sierpniu 2014 r., ertugliflozyna w grudniu 2017 r., a sotagliflozyna w 2023 r. [10,11]. Istotnym przełomem w zastosowaniu inhibitorów SGLT2 była publikacja wyników badania EMPA-REG OUTCOME 1 [12], które wykazało, że zastosowanie empagliflozyny istotnie zmniejsza częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową [13]. W aktualnych wytycznych towarzystw naukowych SGLT2i mają zastosowanie w leczeniu cukrzycy typu 2, przewlekłej choroby nerek oraz objawowej przewlekłej niewydolności serca.

2.2. Mechanizmy działania inhibitorów SGLT2 oraz działania niepożądane

Głównym mechanizmem działania SGLT2i jest hamowanie kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT2) w początkowym odcinku kanalików proksymalnych nerek. Zgodnie z wynikami badań na myszach w kanaliku proksymalnym zachodzi wchłanianie ponad 90% glukozy z kanalików nerkowych [14]. Kotransporter sodowo-glukozowy powoduje wchłanianie glukozy do komórek kanalika proksymalnego, a następnie transport glukozy do krwi z wykorzystaniem transportera GLUT2 [15]. Zahamowanie SGLT2 powoduje zwiększenie wydalania glukozy z moczem i obniżenie obciążenie organizmu glukozą [16]. Do działań niepożądanych stosowania inhibitorów SGLT2 należą: infekcje dróg moczowych, infekcje narządów rozrodczych, euglikemiczna kwasica ketonowa, hipotonia ortostatyczna, odwodnienie,

obniżenie ciśnienia tętniczego, ostre uszkodzenie nerek (AKI) oraz złamania kości [17,18]. Początkowo stwierdzono, że receptory SGLT ulegają ekspresji w jelitach i nerkach, ale późniejsze badania wykazały, że receptory SGLT są rozmieszczone także w różnych obszarach mózgu, takich jak hipokamp, skorupa, kora czołowa, podwzgórze, kora ciemieniowa oraz pień mózgu (Ryc. 1) [19]. Koreceptory SGLT1 i SGLT2 ulegają ekspresji w ludzkim ośrodkowym układzie nerwowym i odgrywają ważną rolę w utrzymaniu homeostazy glukozy w obrębie OUN [20]. SGLT są odpowiedzialne za transport glukozy, galaktozy i jonów sodu wbrew gradientom stężeń. SGLT1 transportuje dwa jony Na^+ z jedną cząsteczką D-glukozy, a SGLT2 jeden jon sodu z jedną cząsteczką D-glukozy [21]. Mózgowa ekspresja SGLT2 jest niższa niż SGLT1 i występuje głównie w naczyniach bariery krew-mózg (BBB), ale także w ciele migdałowatym, podwzgórz, istocie szarej okółowodociągowej (PAG) oraz w jądrze pasma samotnego (NTS) [22,23]. Receptory SGLT1 są obecne w komórkach piramidowych kory mózgowej, komórkach Purkiniego mózdzku, komórkach piramidowych hipokampa, były one również wykrywane w komórkach glejowych w podwzgórz brzuszno-przyśrodkowym (Ryc 1.) [24]. Dodatkowo badania *post-mortem* z wykorzystaniem immunoblottingu wykazały zwiększoną ekspresję SGLT1 i SGLT2 występującą po urazach mózgu [25]. Inhibitory SGLT2 dobrze rozpuszczają się w lipidach i osiągają współczynnik przenikania przez barierę krew-mózg od 0,3 do 0,5 [26]. SGLT2i nie są w pełni selektywne wobec receptorów SGLT2 i wykazują częściowe działanie na receptory SGLT1 (Tabela 1). Spośród stosowanych w praktyce klinicznej flozyn największe powinowactwo do SGLT1 ma kanagliflozyna, natomiast najmniejsze empagliflozyna [27,28].



Ryc. 1 Receptory SGLT w ośrodkowym układzie nerwowym: 1. Komórki piramidowe kory mózgu; 2. Komórki Purkiniego mózdzku; 3. Hipokamp; 4. Podwzgórze; 5. Istota szara okółowodociągowa; 6. Grzbietowo-przyśrodkowa część rdzenia przedłużonego - jądro pasma samotnego [4,19,24]

3. Zastosowanie SGLT2i w chorobach neurologicznych

3.1. Choroba Alzheimera i zaburzenia funkcji poznawczych

Zgodnie z metaanalizą przeprowadzoną przez Zhang J. i wsp. osoby chore na T2D mają o 53% większe ryzyko względne zachorowania na chorobę Alzheimera (AD) od osób zdrowych (RR 1.53, 95% CI: 1.42-1.63) [29]. Głównym patomechanizmem AD jest odkładanie się złogów beta-

amyloidu (płytek starczych) oraz splątków neurofibrylarnych w OUN. Obecnie funkcjonujące terapie stanowiące standard opieki dla pacjentów z chorobą Alzheimera obejmują inhibitory cholinesterazy (donepezil, rywastygmina i galantamina) i antagonistę receptora N-metylo-D-asparagianinu - memantynę [30]. Żaden inny objawowy środek poprawiający funkcje poznawcze nie został zatwierdzony do użytku [31].

W badaniu na modelach zwierzęcych z zastosowaniem empagliflozyny poza dobrą kontrolą glikemii wykazano zmniejszenie gęstości płytek starczych w OUN, zmniejszenie zaniku neuronów oraz redukcje deficytów funkcji poznawczych w teście labiryntu wodnego Morrisa [32]. Obserwowano także zmniejszoną ilość zmian naczyniowych w obrębie mózgowia [32]. W publikacji Lin i wsp. [33] empagliflozyna znacząco zapobiegała

Tabela 1. Porównanie selektywności SGLT2i w stosunku do rec. SGLT2 i SGLT1 [27]

| | Kanagliflozyna | Dapagliflozyna | Sotagliflozyna | Empagliflozyna | Floryzyna |
|--|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------|
| Selektywność do SGLT2 w stosunku do SGLT1 [27] | 250:1 | 1200:1 | 20:1 | 2500:1 | 1,5:1 |

upośledzeniu funkcji poznawczych u myszy. Powiązane zostało to z osłabieniem mózgowego stresu oksydacyjnego i wzrostem mózgowego czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF). BDNF wspomaga różnicowanie, dojrzewanie i przeżycie neuronów w układzie nerwowym i wykazuje właściwości neuroprotektoryjne w takich warunkach jak: stymulacja glutaminergiczna, niedokrwienie mózgu, hipoglikemia i neurotoksyczność [34]. Do mechanizmów powodujących AD należy także aktywacja inflamasomu NLRP3, który wywołuje stan zapalny w obrębie OUN za pośrednictwem interleukin: IL-1 β oraz IL-18 [35]. Inhibitory SGLT2 mogą ograniczać miażdżycę i zaburzenia funkcji poznawczych poprzez hamowanie inflamasomu NLRP3. Jak wykazali Kim S. i wsp., w badaniu *ex vivo* u pacjentów z cukrzycą empagliflozyna znacząco osłabiła aktywność inflamasomu NLRP3 po 30 dniach leczenia [36].

Makrofagi są komórkami układu odpornościowego pośredniczącymi w rozwoju stanu zapalnego. Odgrywają one kluczową rolę w powstawaniu miażdżycy naczyń OUN, biorąc także udział w rozwoju choroby Alzheimera. W regionach występowania beta-amyloidu w mózgu u chorych na AD obserwowano rozwinięte nacieki makrofagów [35]. Makrofagi charakteryzują się zdolnością do zmiany rodzaju odpowiedzi immunologicznej w zależności od środowiska w jakim się znajdują. Istnieją dwa immunologiczne typy makrofagów: makrofagi M1 oraz M2. Prozapalne makrofagi M1 wydzielają 1 β , IL-6 i TNF- α , utrzymują przewlekły stan zapalny i promują rozwój blaszek miażdżycowych. Makrofagi M2 działają antagonistycznie, mają profil przeciwzapalny i ateroprotekcyjny poprzez wydzielanie agonisty receptora IL-1, IL-10 oraz kolagenu [37]. SGLT2i promują polaryzację makrofagów w kierunku M2 przy jednoczesnym zmniejszeniu polaryzacji w kierunku M1, co może mieć korzystne efekty terapeutyczne w zapobieganiu i leczeniu choroby Alzheimera [38,39].

W badaniu na ludziach obejmującym ponad 11 tys. chorych z T2D i demencją w porównaniu z ponad 46 tys. osób z T2D w grupie kontrolnej wykazano, że terapia SGLT2i wiązała się ze zmniejszeniem o 42% ryzyka demencji, co stanowi największy tego rodzaju efekt spośród wszystkich leków przeciwcukrzycowych [40,41]. Niedawne otwarte badanie z udziałem starszych dorosłych bez zaburzeń funkcji poznawczych i bez cukrzycy wykazało również, że empagliflozyna zmniejszała mózgowy poziomy glutamianu oceniane za pomocą spektroskopii rezonansu magnetycznego i ostro zwiększała markery sygnalizacji insulinowej w pęcherzykach zewnątrzkomórkowych pochodzenia

neuronalnego [40,42].

U chorych na cukrzycę typu 2 występuje uogólniona insulinooporność, występująca także w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, szczególnie w obrębie podwzgórza. Insulinooporność może powodować neurodegenerację, zmniejszenie plastyczność mózgu oraz przyspieszone starzenie się mózgu [43]. W badaniu na niewielkiej grupie 40 pacjentów przeprowadzonym przez Kullman S. i wsp. stosowanie empagliflozyny przez 8 tygodni powodowało przywrócenie insulinooporności podwzgórza w badaniu MRI [44]. Niezbędne jest przeprowadzenie randomizowanych badań na większej grupie pacjentów w celu potwierdzenia skuteczności i długofalowych efektów stosowania SGLT2i u pacjentów z insulinoopornością.

3.2. Udar niedokrwienny i choroby naczyniowe OUN

Udar niedokrwienny mózgu jest jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie oraz nabytych deficytów funkcji poznawczych. Udary niedokrwienne mózgu odpowiadały za 5,2% światowych zgonów w 2015 roku [45]. Niedokrwienie danego obszaru mózgu powoduje utratę oraz obumarcie neuronów [46]. Cukrzyca i związana z nią hiperglikemia są ważnymi czynnikami ryzyka ostrego udaru niedokrwiennego mózgu oraz wiążą się z gorszym rokowaniem po jego wystąpieniu. Zastosowanie nowych grup leków może nieść szerokie korzyści w profilaktyce oraz leczeniu skutków udarów niedokrwiennych.

W badaniu przeprowadzonym przez Abdel-Latif R. i wsp. [47] wykazano, że empagliflozyna, zarówno w niskich, jak i wysokich dawkach, łagodziła defekty neurologiczne u szczurów w modelu indukowanego niedokrwienia z wykorzystaniem okluzji tętnic szyjnych. Dodatkowo zauważono, że korzystny wpływ empagliflozyny wydawał się być zależny od zastosowanej dawki. Lepsze wyniki neurologiczne były obserwowane w grupach, którym podawano wyższe dawki SGLT2i. Empagliflozyna zwiększała poziom czynnika indukowanego hipoksją 1 α (HIF-1 α) i ekspresję białka czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego A (VEGF-A), zmniejszała ekspresję kaspazy-3 i ograniczała objętość zawału w porównaniu z grupą kontrolną. Aby zapobiec lub zmniejszyć negatywne skutki niedokrwienia, w komórkach dotkniętych niedotlenieniem aktywowane są szlaki sygnałowe i czynniki. Przedstawicielem takich czynników jest HIF-1 α . Powoduje on przywrócenie homeostazy tlenowej poprzez indukcję erytrogenyzy, glikolizy oraz angiogenezy [48]. W badaniu opublikowanym przez Xing i wsp. [49] wskazano, że

aktywacja HIF-1 α znacząco osłabiła zwiększoną ekspresję szlaku interleukiny-6/receptora interleukiny-6 (IL-6/IL-6R), czynnika martwicy nowotworów α /receptora czynnika martwicy nowotworów 1 (TNF- α /TNFR1) i zmniejszyła zwiększoną ekspresję kaspazy-3 w wywołanym u szczurów globalnym niedokrwieniem. Aktywacja HIF-1 α poprzez zmniejszenie ekspresji cytokin prozapalnych może przyczynić się do ograniczenia szkodliwych skutków niedokrwienia.

W badaniu przeprowadzonym przez Al Hamed F.A. i wsp. [50] floryzynę podawano natychmiast po reperfuzji w modelu myszy z tymczasowym obustronnym zamknięciem tętnicy szyjnej. W porównaniu z grupą kontrolną, floryzyna znacznie zmniejszyła rozwój niedokrwiennego uszkodzenia neuronów, nieprawidłowości behawioralne i zaburzenia pamięci. Badanie to wykazało, że floryzyna była w stanie odwrócić uszkodzenie neuronów wywołane hiperglikemią po niedokrwieniu poprzez hamowanie SGLT. Autorzy badania nie zbadali jednak innych mechanizmów przeciwutleniających lub przeciwzapalnych inhibitora SGLT, które mogłyby przyczynić się do uzyskanego efektu [50].

Innym ważnym czynnikiem mającym potencjalne działanie protekcyjne w niedokrwieniu jest VEGF-A, którego poziom w OUN wzrastał w trakcie podawania empagliflozyny. Czynniki naczyniowego wzrostu śródbłonna (VEGFs) biorą udział w angiogenezie oraz neurogenezie po udarze niedokrwinnym [51]. W wyniku niedokrwienia mózgu VEGF-A i jego receptory: receptor 1 czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego i receptor 2 czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego ulegają zwiększonej regulacji [52]. W mózgach gryzoni z gatunku *Heterocephalus glaber* ekspresja VEGF-A jest znacząco podwyższona, co wydaje się przyczyniać do ich wyjątkowej tolerancji na niedotlenienie [52]. Jednocześnie aktywacja VEGF-A w ostrej fazie udaru powoduje rozpad BBB, co prowadzi do upośledzenia homeostazy i w konsekwencji skutkuje powstaniem obrzęku mózgu [53]. Moment wzrostu poziomu VEGF-A wydaje się kluczowy podczas oceny skuteczności leczenia VEGF-A. Niestety, obecny stan wiedzy na temat roli VEGF-A w udarze mózgu opiera się głównie na badaniach na modelach zwierzęcych [52].

3.3. Choroby ze spektrum autyzmu

Zaburzenia ze spektrum autyzmu (ASD) są heterogenicznymi, behawioralnie zdefiniowanymi zaburzeniami neurorozwojowymi. Rozpowszechnienie ASD jest globalnie zróżnicowane, jest zależne od regionu geograficznego i waha się od 0,19/1000 do 11,6/1000 [54]. W ciągu ostatnich dwóch dekad częstość występowania zaburzeń ze spektrum autyzmu wzrosła, jednak nie pojawiły się żadne wyraźne markery diagnostyczne ani specjalnie ukierunkowane leki na autyzm [55]. Etiologia ASD ma złożony charakter. Może być związana z czynnikami genetycznymi oraz środowiskowymi takimi jak infekcje, toksyny lub leki, które z kolei mogą wywoływać szereg zmian epigenetycznych [56]. Stres oksydacyjny w obrębie OUN oraz wzrost aktywności acetylocholinesterazy (AChE) odgrywa kluczową rolę w patogenezie cech behawioralnych związanych z ASD [57,58]. Plejotropowe działanie SGLT2i na OUN, a w szczególności ich działanie przeciwzapalne może dawać pozytywne efekty w terapii ASD [59].

W badaniu przeprowadzonym przez Nakhal M.M. i wsp. [60] badano zastosowanie kanagliflozyny w różnych dawkach w terapii ASD w porównaniu z aripiprazolem na modelach

szczurzych autyzmu wyindukowanego prenatalnym zastosowaniem kwasu walproinowego. Obecne obserwacje wykazały, że różne dawki kanagliflozyny łagodziły stereotypowe kompulsywne i powtarzalne zachowania w testach behawioralnych u szczurów z wyindukowanym autyzmem. Kanagliflozyna i aripiprazol łagodziły stres oksydacyjny, przywracając poziom glutationu (GSH) i katalazy (CAT) oraz obniżając poziom dialdehydu malonowego (MDA) we wszystkich badanych obszarach mózgu [59]. Zaobserwowane wyniki sugerują możliwość zastosowania kanagliflozyny w leczeniu ASD, niezbędne są jednak dalsze badania w celu zweryfikowania klinicznego znaczenia oraz bezpieczeństwa kanagliflozyny w ASD.

4. Wnioski

Choroby neurologiczne oraz cukrzyca typu 2 są globalnymi problemami zdrowotnymi. Ze względu na stale rosnącą światową populację, rośnie liczba pacjentów przewlekłe leczących się z ich powodu, przez co w przyszłości będą one wyzwaniem dla systemu ochrony zdrowia. Jednocześnie wraz z coraz lepszymi metodami diagnostycznymi oraz większym do nich dostępem rośnie wykrywalność tych chorób. T2D oraz choroby neurologiczne wymagają przewlekłego leczenia do końca życia pacjenta, niezbędne jest więc poszukiwanie nowych grup leków o lepszym i lepiej tolerowanym przez chorych profilu działania. Inhibitory SGLT2 w ostatnich latach znalazły szerokie zastosowanie w rekomendacjach polskich oraz zagranicznych towarzystw diabetologicznych, kardiologicznych oraz nefrologicznych. Zgodnie z najnowszymi wynikami badań mogą także w przyszłości znaleźć zastosowanie w leczeniu chorób neurologicznych, neurologicznych powikłań cukrzycy oraz chorób sercowo-naczyniowych. Większość badań publikowanych na temat potencjalnego zastosowania SGLT2i w chorobach OUN było prowadzonych jedynie na modelach zwierzęcych. Dotychczas opublikowane badania dotyczące działania inhibitorów SGLT2 na układ nerwowy są obiecujące, jednak niezbędne jest przeprowadzenie szerokich, wieloosrodkowych badań randomizowanych na dużych grupach pacjentów w celu poznania dokładnych mechanizmów działania, efektów terapeutycznych oraz potencjalnych działań niepożądanych fazy.

Wkład autorów: Opracowanie koncepcji, M.S.; Metodologia, M.S.; weryfikacja, M.S., D.Ż., P.O., K.J., M.P. i M.D.; przygotowanie oryginalnej wersji roboczej M.S., D.Ż., P.O., K.J., M.P. i M.D.; recenzja i edycja M.S.; nadzór M.S. Wszyscy autorzy przeczytali i zaakceptowali ostateczną wersję artykułu.

Finansowanie: Praca nie była finansowana ze środków zewnętrznych

Konflikt interesów: Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów

Bibliografia

1. Ong, K.L.; Stafford, L.K.; McLaughlin, S.A.; Boyko, E.J.; Vollset, S.E.; Smith, A.E.; Dalton, B.E.; Duprey, J.; Cruz, J.A.; Hagins, H.; i in. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet* 2023, 402, 203-234, DOI:10.1016/S0140-

- 6736(23)01301-6.
2. Kanaley, J.A.; Colberg, S.R.; Corcoran, M.H.; Malin, S.K.; Rodriguez, N.R.; Crespo, C.J.; Kirwan, J.P.; Zierath, J.R. Exercise/Physical Activity in Individuals with Type 2 Diabetes: A Consensus Statement from the American College of Sports Medicine. *Med. Sci. Sports. Exerc.* **2022**, *54*, 353-368. DOI:10.1249/MSS.0000000000002800.
 3. Bertoluci, M.C.; Rocha, V.Z. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. *Diabetol. Metab. Syndr.* **2017**, *9*, Art. No: 25. DOI:10.1186/S13098-017-0225-1.
 4. Pawlos, A.; Broncel, M.; Woźniak, E.; Gorzelak-Pabiś, P. Neuroprotective Effect of SGLT2 Inhibitors. *Molecules* **2021**, *26*, Art. No: 7213. DOI:10.3390/MOLECULES26237213.
 5. Nguyen, T.T.; Ta, Q.T.H.; Nguyen, T.K.O.; Nguyen, T.T.D.; Giau, V. Van Type 3 Diabetes and Its Role Implications in Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, Art. No: 3165. DOI:10.3390/IJMS21093165.
 6. Yu, J.; Lee, S.H.; Kim, M.K. Recent Updates to Clinical Practice Guidelines for Diabetes Mellitus. *Endocrinol. Metab.* **2022**, *37*, 26-37. DOI:10.3803/ENM.2022.105.
 7. Cowie, M.R.; Fisher, M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nature reviews. Cardiology* **2020**, *17*, 761-772. DOI:10.1038/S41569-020-0406-8.
 8. Herrera-González, A.; Núñez-López, G.; Núñez-Dallos, N.; Amaya-Delgado, L.; Sandoval, G.; Remaud-Simeon, M.; Morel, S.; Arrizon, J.; Hernández, L. Enzymatic synthesis of phlorizin fructosides. *Enzyme Microb. Technol.* **2021**, *147*, Art. No: 109783. DOI:10.1016/J.ENZMICTEC.2021.109783.
 9. Shubrook, J.H.; Bokaie, B.B.; Adkins, S.E. Empagliflozin in the treatment of type 2 diabetes: Evidence to date. *Drug Des. Devel. Ther.* **2015**, *9*, 5793-5803. DOI:10.2147/DDDT.S69926.
 10. Chawla, G.; Chaudhary, K.K. A complete review of empagliflozin: Most specific and potent SGLT2 inhibitor used for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab. Syndr.* **2019**, *13*, 2001-2008. DOI:10.1016/J.DSX.2019.04.035.
 11. Packer, M. Dual SGLT1 and SGLT2 inhibitor sotagliflozin achieves FDA approval: landmark or landmine? *Nat. Cardiovasc. Res.* **2023**, *2*, 705-707. DOI: 10.1038/s44161-023-00306-x
 12. Zinman, B.; Wanner, C.; Lachin, J.M.; Fitchet, D.; Bluhmki, E.; Hantel, S.; Matheus, M.; Devins, T.; Johansen, O.E.; Woerle, H.J.; i in. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N. Eng. J. Med* **2015**, *373*, 17-18. DOI:10.1056/NEJM0A1504720.
 13. Muskiet, M.H.A.; van Raalte, D.H.; van Bommel, E.; Smits, M.M.; Tonneijck, L. Understanding EMPA-REG OUTCOME. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2015**, *3*, 928-929. DOI:10.1016/S2213-8587(15)00424-6.
 14. Vallon, V.; Platt, K.A.; Cunard, R.; Schroth, J.; Whaley, J.; Thomson, S.C.; Koepsell, H.; Rieg, T. SGLT2 Mediates Glucose Reabsorption in the Early Proximal Tubule. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2011**, *22*, 104-112. DOI:10.1681/ASN.2010030246.
 15. Vallon, V.; Verma, S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. *Annu. Rev. Physiol.* **2021**, *83*, 503-528. DOI:10.1146/annurev-physiol-031620-095920.
 16. Chao, E.C.; Henry, R.R. SGLT2 inhibition – a novel strategy for diabetes treatment. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2010**, *9*, 551-559. DOI:10.1038/nrd3180.
 17. Qiu, M.; Ding, L.L.; Zhang, M.; Zhou, H.R. Safety of four SGLT2 inhibitors in three chronic diseases: A meta-analysis of large randomized trials of SGLT2 inhibitors. *Diab. Vasc. Dis. Res.* **2021**, *18*. DOI:10.1177/14791641211011016.
 18. Ujjawal, A.; Schreiber, B.; Verma, A. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) in kidneytransplant recipients: what is the evidence? *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* **2022**, *13*. DOI:10.1177/20420188221090001.
 19. Yu, A.S.; Hirayama, B.A.; Timbol, G.; Liu, J.; Diez-Sampedro, A.; Kepe, V.; Satyamurthy, N.; Huang, S.C.; Wright, E.M.; Barrio, J.R. Regional distribution of SGLT activity in rat brain in vivo. *Am. J. Physiol* **2013**, *304*. DOI:10.1152/AJPCELL.00317.2012.
 20. Shah, K.; DeSilva, S.; Abbruscato, T. The Role of Glucose Transporters in Brain Disease: Diabetes and Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* **2012**, *13*, Art. No: 12629. DOI:10.3390/IJMS131012629.
 21. Wright, E.M.; Loo, D.D.; Hirayama, B.A. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol. Rev.* **2011**, *91*, 733-794. DOI:10.1152/PHYSREV.00055.2009.
 22. Nguyen, T.; Wen, S.; Gong, M.; Yuan, X.; Xu, D.; Wang, C.; Jin, J.; Zhou, L. Dapagliflozin Activates Neurons in the Central Nervous System and Regulates Cardiovascular Activity by Inhibiting SGLT-2 in Mice. *Diabet. Met. Syndr. Ob.* **2020**, *13*, 2781-2799. DOI:10.2147/DMSO.S258593.
 23. Enerson, B.E.; Drewes, L.R. The rat blood-brain barrier transcriptome. *J. Cereb. Blood Flow Meta.* **2006**, *26*, 959-973. DOI:10.1038/SJ.JCBFM.9600249.
 24. Koepsell, H. Glucose transporters in brain in health and disease. *Pflug. Arch.* **2020**, *472*, 1299-1343. DOI:10.1007/S00424-020-02441-X.
 25. Oerter, S.; Förster, C.; Bohnert, M. Validation of sodium/glucose cotransporter proteins in human brain as a potential marker for temporal narrowing of the trauma formation. *Int. J. Legal Med.* **2019**, *133*, 1107-1114. DOI:10.1007/S00414-018-1893-6.
 26. Tahara, A.; Takasu, T.; Yokono, M.; Imamura, M.; Kurosaki, E. Characterization and comparison of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacologic effects. *J. Pharmacol. Sci.* **2016**, *130*, 159-169. DOI:10.1016/J.JPHS.2016.02.003.
 27. Cinti, F.; Moffa, S.; Impronta, F.; Cefalo, C.M.A.; Sun, V.A.; Sorice, G.; Mezza, T.; Giaccari, A. Spotlight on ertugliflozin and its potential in the treatment of type 2 diabetes: evidence to date. *Drug Des. Devel. Ther.* **2017**, *11*, 2905. DOI:10.2147/DDDT.S114932.
 28. Malhotra, A.; Kudiyar, S.; Gupta, A.K.; Kudiyar, R.P.;

- Malhotra, P. Sodium glucose co-transporter inhibitors - A new class of old drugs. *Int. J. Appl. Basic Med. Res.* **2015**, *5*, 161. DOI:10.4103/2229-516X.165363.
29. Zhang, J.; Chen, C.; Hua, S.; Liao, H.; Wang, M.; Xiong, Y.; Cao, F. An updated meta-analysis of cohort studies: Diabetes and risk of Alzheimer's disease. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2017**, *124*, 41-47. DOI:10.1016/J.DIABRES.2016.10.024.
30. Khan, S.; Barve, K.H.; Kumar, M.S. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr. Neuropharmacol.* **2020**, *18*, 1106. DOI:10.2174/1570159X18666200528142429.
31. Scheltens, P.; De Strooper, B.; Kivipelto, M.; Holstege, H.; Chételat, G.; Teunissen, C.E.; Cummings, J.; van der Flier, W.M. Alzheimer's disease. *Lancet* **2021**, *397*, 1577-1590. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32205-4.
32. Jasleen, B.; Vishal, G.K.; Sameera, M.; Fahad, M.; Brendan, O.; Deion, S.; Pemminati, S. Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors: Benefits Versus Risk. *Cureus* **2023**, *15*, Art. No: e33939. DOI:10.7759/CUREUS.33939.
33. Lin, B.; Koibuchi, N.; Hasegawa, Y.; Sueta, D.; Toyama, K.; Uekawa, K.; Ma, M.J.; Nakagawa, T.; Kusaka, H.; Kim-Mitsuyama, S. Glycemic control with empagliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor, ameliorates cardiovascular injury and cognitive dysfunction in obese and type 2 diabetic mice. *Cardiovasc. Diabetol.* **2014**, *13*, 148. DOI:10.1186/S12933-014-0148-1.
34. Gao, L.; Zhang, Y.; Sterling, K.; Song, W. Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease and its pharmaceutical potential. *Transl. Neurodegener.* **2022**, *11*, Art. No: 4. DOI:10.1186/S40035-022-00279-0.
35. Jha, D.; Bakker, E.N.T.P.; Kumar, R. Mechanistic and therapeutic role of NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* **2023**, *00*, 1-25. DOI:10.1111/JNC.15788.
36. Kim, S.R.; Lee, S.G.; Kim, S.H.; Kim, J.H.; Choi, E.; Cho, W.; Rim, J.H.; Hwang, I.; Lee, C.J.; Lee, M.; i in. SGLT2 inhibition modulates NLRP3 inflammasome activity via ketones and insulin in diabetes with cardiovascular disease. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, Art. No: 2127. DOI:10.1038/S41467-020-15983-6.
37. Barrett, T.J. Macrophages in Atherosclerosis Regression. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2020**, *40*, 20-33. DOI:10.1161/ATVBAHA.119.312802.
38. Xu, L.; Nagata, N.; Nagashimada, M.; Zhuge, F.; Ni, Y.; Chen, G.; Mayoux, E.; Kaneko, S.; Ota, T. SGLT2 Inhibition by Empagliflozin Promotes Fat Utilization and Browning and Attenuates Inflammation and Insulin Resistance by Polarizing M2 Macrophages in Diet-induced Obese Mice. *EBioMedicine* **2017**, *20*, 137-149. DOI:10.1016/j.ebiom.2017.05.028.
39. Miyachi, Y.; Tsuchiya, K.; Shiba, K.; Mori, K.; Komiya, C.; Ogasawara, N.; Ogawa, Y. A reduced M1-like/M2-like ratio of macrophages in healthy adipose tissue expansion during SGLT2 inhibition. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 1-13. DOI:10.1038/s41598-018-34305-x.
40. Erichsen, J.; Craft, S. Targeting immunometabolic pathways for combination therapy in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement. (N Y)*, **2023**, *9*, Art. No: e12423. DOI: 10.1002/TRC2.12423
41. Wium-Andersen, I.K.; Osler, M.; Jørgensen, M.B.; Rungby, J.; Wium-Andersen, M.K. Antidiabetic medication and risk of dementia in patients with type 2 diabetes: a nested case-control study. *Eur. J. Endocrinol.* **2019**, *181*, 499-507. DOI:10.1530/EJE-19-0259.
42. Avgerinos, K.I.; Mullins, R.J.; Vreones, M.; Mustapic, M.; Chen, Q.; Melvin, D.; Kapogiannis, D.; Egan, J.M. Empagliflozin Induced Ketosis, Upregulated IGF-1/Insulin Receptors and the Canonical Insulin Signaling Pathway in Neurons, and Decreased the Excitatory Neurotransmitter Glutamate in the Brain of Non-Diabetics. *Cells* **2022**, *11*, Art. No: 3372 DOI:10.3390/CELLS11213372.
43. Sędzikowska, A.; Szablewski, L. Insulin and Insulin Resistance in Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, Art. No: 9987. DOI:10.3390/IJMS22189987.
44. Kullmann, S.; Hummel, J.; Wagner, R.; Dannecker, C.; Vosseler, A.; Fritsche, L.; Veit, R.; Kantartzis, K.; Machann, J.; Birkenfeld, A.L.; i in. Empagliflozin Improves Insulin Sensitivity of the Hypothalamus in Humans With Prediabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *Diabetes Care* **2022**, *45*, 398-406. DOI:10.2337/DC21-1136.
45. Zhao, Y.; Zhang, X.; Chen, X.; Wei, Y. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: From mechanisms to treatment (Review). *Int. J. Mol. Med.* **2022**, *49*, 15. DOI:10.3892/IJMM.2021.5070.
46. Orellana-Urzúa, S.; Rojas, I.; Libano, L.; Rodrigo, R. Pathophysiology of Ischemic Stroke: Role of Oxidative Stress. *Curr. Pharm. Des.* **2020**, *26*, 4246-4260. DOI:10.2174/1381612826666200708133912.
47. Abdel-latif, R.G.; Rifaai, R.A.; Amin, E.F. Empagliflozin alleviates neuronal apoptosis induced by cerebral ischemia/reperfusion injury through HIF-1 α /VEGF signaling pathway. *Arch. Pharm. Res.* **2020**, *43*, 514-525. DOI:10.1007/S12272-020-01237-Y.
48. Zheng, J.; Chen, P.; Zhong, J.; Cheng, Y.; Chen, H.; He, Y.; Chen, C. HIF-1 α in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Mol. Med. Rep.* **2021**, *23*, DOI:10.3892/MMR.2021.11991.
49. Xing, J.; Lu, J. HIF-1 α Activation Attenuates IL-6 and TNF- α Pathways in Hippocampus of Rats Following Transient Global Ischemia. *Cell. Pchysiol. Biochem.* **2016**, *39*, 511-520. DOI:10.1159/000445643.
50. Al Hamed, F.A.; Elewa, H. Potential Therapeutic Effects of Sodium Glucose-linked Cotransporter 2 Inhibitors in Stroke. *Clin. Ther.* **2020**, *42*, e242-e249. DOI:10.1016/j.clinthera.2020.09.008.
51. Moon, S.; Chang, M.S.; Koh, S.H.; Choi, Y.K. Repair Mechanisms of the Neurovascular Unit after Ischemic Stroke with a Focus on VEGF. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, Art. No: 8543. DOI:10.3390/IJMS22168543.
52. Wiciński, M.; Wódkiewicz, E.; Górski, K.; Walczak, M.; Malinowski, B. Perspective of SGLT2 Inhibition

- in Treatment of Conditions Connected to Neuronal Loss: Focus on Alzheimer's Disease and Ischemia-Related Brain Injury. *Pharmaceuticals* **2020**, *13* (11), Art. No: 379. DOI:10.3390/PH13110379.
53. Geiseler, S.J.; Morland, C. The Janus Face of VEGF in Stroke. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19*, Art. No: 1362. DOI:10.3390/IJMS19051362.
54. Chiarotti, F.; Venerosi, A. Epidemiology of Autism Spectrum Disorders: A Review of Worldwide Prevalence Estimates Since 2014. *Brain Sci.* **2020**, *10*, 274, DOI:10.3390/BRAINSCI10050274.
55. Wang, L.; Wang, B.; Wu, C.; Wang, J.; Sun, M. Autism Spectrum Disorder: Neurodevelopmental Risk Factors, Biological Mechanism, and Precision Therapy. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, DOI:10.3390/IJMS24031819.
56. Elsabbagh, M.; Divan, G.; Koh, Y.J.; Kim, Y.S.; Kauchali, S.; Marcín, C.; Montiel-Nava, C.; Patel, V.; Paula, C.S.; Wang, C.; i in. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res.* **2012**, *5*, 160-179. DOI:10.1002/AUR.239.
57. Jayaprakash, P.; Isaev, D.; Shabbir, W.; Lorke, D.E.; Sadek, B.; Oz, M. Curcumin Potentiates $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptors and Alleviates Autistic-Like Social Deficits and Brain Oxidative Stress Status in Mice. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, Art. No: 7251. DOI:10.3390/IJMS22147251.
58. Bjørklund, G.; Meguid, N.A.; El-Bana, M.A.; Tinkov, A.A.; Saad, K.; Dadar, M.; Hemimi, M.; Skalny, A. V.; Hosnedlová, B.; Kizek, R.; i in. Oxidative Stress in Autism Spectrum Disorder. *Mol. Neurobiol.* **2020**, *57*, 2314-2332. DOI:10.1007/S12035-019-01742-2.
59. Nakhal, M.M.; Aburuz, S.; Sadek, B.; Akour, A. Repurposing SGLT2 Inhibitors for Neurological Disorders: A Focus on the Autism Spectrum Disorder. *Molecules* **2022**, *27*, Art. No: 7174. DOI:10.3390/MOLECULES27217174.
60. Nakhal, M.M.; Jayaprakash, P.; Aburuz, S.; Sadek, B.; Akour, A. Canagliflozin Ameliorates Oxidative Stress and Autistic-like Features in Valproic-Acid-Induced Autism in Rats: Comparison with Aripiprazole Action. *Pharmaceuticals* **2023**, *16*, 769, DOI:10.3390/PH16050769.