

## Protección cardiovascular, renal y cerebral, de los iSGLT2. Mecanismos hemodinámicos, tisulares y celulares implicados

*Cardiovascular, renal, and cerebral protection by SGLT2. Hemodynamic, tissular, and cellular mechanisms involved*

Felipe Inserra<sup>1</sup>, Gustavo Lavenia<sup>2</sup>, Marcelo Fabian Taylor<sup>3</sup>, Carlos Castellaro<sup>4</sup>

### ABSTRACT

After many years of looking for new mechanisms and strategies for cardiovascular and renal protection, sodium-glucose co-transport inhibitors or gliflozins appeared, demonstrating not only a notable and unexpected protective effect on various organ lesions: heart, arteries, kidneys, and brain but also an impressive event reduction. These effects were initially associated with better control of metabolic diseases such as diabetes. However, with time and the results, functional and structural improvements in said organs were verified in people without diabetes. These improvements went beyond the responses initially sought and extended to hemodynamic aspects and the benefits on cellular and subcellular structures and functions associated with protection in various tissues. These facts allow us to understand the notable reduction of the various events seen in the patients, including a reduction in mortality of around 30%. This review will

show the existing evidence in renal, cardiovascular, and brain protection that translates into notable changes in clinical practice guidelines. We will also review cellular mechanistic knowledge, particularly improving mitochondrial function, which leads to less oxidative stress and inflammation. In summary, the review explains at least part of the reasons for these drugs nowadays to occupy the first line of treatment for cardiovascular and renal diseases. Finally, we will give reasons suggesting that gliflozins can be used in the future to prevent highly prevalent diseases.

**KEYWORD:** Cardiovascular protection; gliflozins

### RESUMEN

Luego de muchos años de búsqueda de nuevos mecanismos y estrategias de protección cardiovascular y renal, han aparecido los inhibidores del co-transporte sodio-glucosa o gliflozinas, demostrando un notable e inesperado efecto protector sobre

#### Correspondencia:

Inserra Felipe

ORCID:

0000-0002-6671-874X

felipe.inserra@gmail.com

#### Financiamiento:

Ninguno.

#### Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 12-06-2023

Corregido: 16-06-2023

Aceptado: 03-08-2023

1) Médico especialista en Nefrología. Ex presidente de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Comité de Salud Renal y del Grupo de Trabajo Hipertensión Arterial y Daño Vascular, SAN. Director de la Maestría de Mecánica Vascular e Hipertensión Arterial. Universidad Austral

2) Médico especialista en Nefrología. Magister en Mecánica Vascular e Hipertensión Arterial de la Universidad Austral. Director Médico de NEFRON (Hipertensión arterial y Nefrología), Rosario.

3) Médico especialista en Nefrología. Servicio de Nefrología, Hospital General San Martín, La Plata. Provincia de Buenos Aires

4) Médico especialista en Nefrología. Servicio de Nefrología CEMIC, Buenos Aires. Secretario Académico de la Maestría de Mecánica Vascular e Hipertensión Arterial. Universidad Austral

las lesiones en varios órganos: corazón, arterias, riñones, cerebro y reducción de eventos. Dichos efectos se asociaron inicialmente a un mejor control de enfermedades metabólicas como la diabetes. Sin embargo, con el transcurso del tiempo y los resultados, se comprobaron mejorías funcionales y estructurales en dichos órganos, también en personas sin diabetes. Estas mejoras que fueron más allá de las respuestas inicialmente buscadas, se extendieron a los aspectos hemodinámicos y a los beneficios sobre las estructuras y funciones celulares y subcelulares asociadas a protección en los diversos tejidos. Estos hechos permiten entender la notable reducción de los diversos eventos observados en los pacientes, incluyendo una reducción de la mortalidad, que ronda el 30%. En esta revisión nos ocuparemos de mostrar las evidencias existentes en protección renal, cardiovascular y cerebral que se traducen en cambios notables en las guías de práctica clínica. Revisaremos también, los conocimientos mecanísticos celulares, particularmente la mejoría del funcionamiento mitocondrial, que lleva a un menor estrés oxidativo e inflamación. En resumen, la revisión intenta explicar al menos una parte de las razones que han permitido a estas drogas ocupar la primera línea de tratamiento en las enfermedades cardiovasculares y renales. Finalmente, daremos fundamentos que hacen pensar que estas drogas pueden ubicarse en un futuro en la prevención de enfermedades altamente prevalentes.

**PALABRAS CLAVE:** Protección cardiovascular; gliflozinas

## INTRODUCCIÓN

Han quedado atrás muchos años de intentos de búsqueda frustrados en el desarrollo de nuevas drogas que pudieran impactar significativamente sobre la prevalente enfermedad cardiometabólica y renal. Los inhibidores del co-transporte sodio glucosa (iSGLT-2), han acertado de manera plena en el tratamiento de varias enfermedades crónicas vinculadas con un patrón común de factores predisponentes. Nos referimos a un conjunto de alteraciones asintomáticas, frecuentemente asociadas entre sí: la obesidad, el síndrome metabólico, las disglucemias y dislipemias, la diabetes tipo 2 y la hipertensión arterial, las cuales generan también consecuencias similares en los denominados órganos blanco. La enfermedad

arterial, las enfermedades cardíacas, renales y cerebrales son presentaciones clínicas frecuentes de dichas anormalidades.

Más allá de los tratamientos específicos que las mencionadas alteraciones tienen establecidos, la evidencia clínica sustenta que los iSGLT-2 se hayan erigido en un tratamiento esencial de muchas de ellas. En esta revisión resaltaremos ciertos aspectos relevantes del tema.

Adicionalmente, y como consecuencia del discernimiento de varios mecanismos a nivel celular, los iSGLT-2 han abierto la expectativa de su potencial utilidad en la prevención primaria de dichas anormalidades, aunque para ello se requieren resultados específicos.

## Protección cardiovascular de los iSGLT-2

Las enfermedades cardiovasculares (CV) son la principal causa de muerte en Argentina y en el mundo. Según datos de la OPS, fueron responsables de 153 muertes cada 100.000 habitantes en 2019, siendo la cardiopatía isquémica y el accidente cerebro vascular las principales causas <sup>(1)</sup>.

Este grupo de enfermedades son la resultante de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV). Según datos de la última encuesta nacional de factores de riesgo (2018), nos encontramos ante un aumento, respecto de las encuestas anteriores (2005, 2009 y 2013), de la inactividad física, del sobrepeso/obesidad y de diabetes mellitus (DM). La prevalencia de hipertensión arterial se encuentra estable y se observó un descenso en el consumo de tabaco <sup>(2)</sup>. La diabetes es una importante causa de ceguera, fallo renal y eventos CV, y la mortalidad CV es aproximadamente el doble que en pacientes no diabéticos <sup>(3)</sup>.

Recientemente, se ha reconocido a la enfermedad vascular como una entidad integrante del síndrome cardiorrenal <sup>(4)</sup>, transformando al mismo en una triada con fuerte interacción entre sus integrantes: las arterias (macro y microcirculación), los riñones y el corazón <sup>(5)</sup>.

Luego del metaanálisis publicado en 2007 por el Dr. Steve Nissen, analizando el aumento de riesgo cardiovascular por rosiglitazona <sup>(6)</sup>, la FDA obligó a que las nuevas drogas antidiabéticas debían realizar los CVOTs (Cardiovascular Outcomes Trials), mostrando la no inferioridad en eventos cardiovasculares para su aprobación. Los iSGLT2 fueron uno de los grupos farmacológicos con resultados más sorprendentes por su capacidad

de protección cardiovascular y renal.

La **tabla 1** resume los 13 principales estudios con iSGLT2 sobre puntos finales cardiovasculares

y renales, donde se ven las características de las poblaciones estudiadas.

**Tabla 1:** Características de la población incluidas en los trials.

Trials/año	Población	Nº Pacientes/ seguimiento (años)	Historia de DM2 (%)/ Historia de IC (%)	TFGe (ml/ min/1.73 m <sup>2</sup> )
EMPA-REG OUTCOME (2015) Empaglifozina 10 o 25 mg	DM2 con ECVAE	7020 / 3,1	100/ 10	77 ± 21
CANVAS Program (2017) Canaglifozina 100 o 300 mg	DM2 con ECVAE o múltiples FRCV	10142/ 2,4	100/ 14	76 ± 20
DECLARE-TIMI 58(2019) Dapaglifozina 10 mg	DM2 con ECVAE o múltiples FRCV	17160/ 4,2	100/ 10	85 ± 16
VERTIS CV (2020) Ertruglifozina 5 o 15 mg	DM2 con ECVAE	8246/ 3,0	100/ 24	76 ± 21
DAPA HF (2019) Dapaglifozina 10 mg	IC (FE ≤40%y CF 2-4 con/sin DM2)	4744/ 1,5	45/ 100	66 ± 19
DELIVER (2022) Dapaglifozina 10 mg	IC (FE ≤40%y CF 2-4 con/sin DM2)	6263/ 2,3	45/100	61 ± 19
EMPEROR- Reduced (2020) Empaglifozina 10 mg	IC (FE ≤40%y CF 2-4 con/sin DM2)	3730/1,3	50/100	62 ± 22
EMPEROR- Preserved (2021) Empaglifozina 10 mg	IC (FE ≤40%y CF 2-4 con/sin DM2)	5988/ 2,2	49/100	61 ± 20
SOLOIST-WHF (2021) Sotaglifozina 200-400 mg	DM2 y hospitalización reciente por IC	1222/ 0,8	100/ 100	51 ± 17
CREDENCE (2019) Canaglifozina 100 mg	DM2 con ERC albuminúrica	4401/ 2,6	100/15	56 ± 18
DAPA- CKD (2020) Dapaglifozina 10 mg	ERC albuminúrica con/sin DM2	4304/ 2,4	68/ 11	43 ± 12
EMPA-KIDNEY (2023) Empaglifozina 10 mg	ERC albuminúrica o ERC- TFGe 20-45; con/sin DM2	6609/ 2,0	46/ 10	37 ± 14
SCORED (2022) Sotaglifozina 200-400 mg	DM2 con ERC y FRCV agregados	10584/ 1,3	49/31	44 ± 11

**Abreviaciones:** **DM2:** diabetes mellitus tipo 2, **ECVAE:** enfermedad cardiovascular aterosclerótica; **ERC:** enfermedad renal crónica; **IC:** insuficiencia cardíaca, **CV:** cardiovascular; **CF:** clase funcional; **FRCV:** factores de riesgo cardiovascular, **TFGe:** tasa de filtrado glomerular estimado

En cuanto a la protección CV, existieron 3 CVOTs pivotaes con iSGLT2, fueron: el EMPA-REG OUTCOME (ERO) trial, CANVAS program y el DECLARE TIMI 58<sup>(7-9)</sup>. En los 3 estudios hechos con: empaglifozina, canaglifozina y dapaglifozina respectivamente el 100% de los pacientes eran diabéticos. Sin embargo, las poblaciones fueron diferentes. Mientras que en el estudio ERO y CANVAS la mayoría de los pacientes tenían enfermedad CV

establecida (100% y 65.6% respectivamente), en DECLARE TIMI 58, la mayoría de los pacientes tenían múltiples FRCV (59%)<sup>(10)</sup>. La TFGe promedio de los pacientes en los 3 estudios era > a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, presentando una TFGe < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>: en el ERO 25.9%, en el CANVAS 20.1% y en el DECLARE 7.4% de los pacientes.

Tomando los 3 estudios en conjunto, el uso de iSGLT2 redujo el objetivo CV compuesto

(MACE) un 11% (HR 0.89 (95% CI 0.83-0.96),  $p=0.0014$ ) vs placebo, fuertemente traccionado por la disminución de la internación por IC y no mostró evidencia de efecto sobre ACV. Este efecto fue significativo en pacientes con ECV (ERO y CANVAS) y no alcanzó significación en pacientes con múltiples FRCV (DECLARE y parte de la población del CANVAS ( $p=0.0501$ )). En ERO se evidenció una disminución de mortalidad CV de 38% (HR 0.62 (95% CI 0.49-0.77)  $p<0.001$ ) y por cualquier causa de 32% (HR 0.68 (95% CI 0.57-0.82)  $p<0.001$ ), no alcanzando en los otros dos estudios significación en las diferencias. Estas aparentes diferencias son probable consecuencia de que las distintas poblaciones requieran tiempos de seguimientos diferentes para los eventos considerados.

Dentro de los objetivos de los 3 estudios, se analizaron las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (IC) y muerte CV. El resultado fue contundente para los pacientes que presentaban ECV establecida en los 3 estudios, con una reducción significativa en conjunto de 24% (HR 0.86 (95% CI 0.69-0.84)). Los beneficios en las hospitalizaciones por IC fueron independientes de la historia previa de IC <sup>(7-9)</sup>.

Adicionalmente, el estudio VERTIS CV (ertugliflozina vs placebo) analizó los efectos CV de ertugliflozina en pacientes diabéticos con alto riesgo CV. Más del 90% tenían ECV previa y un alto porcentaje (23%) con IC. Si bien ertugliflozina evidenció una reducción significativa de las internaciones por IC (30%) (HR 0.70 (95% CI 0.54-0.90), no alcanzó superioridad estadísticamente significativa en la reducción de los MACE ni en protección renal <sup>(11)</sup>.

Más allá de la confirmación del objetivo de no inferioridad en objetivos CV, los iSGLT2 mostraron claros efectos beneficiosos sobre ECV, mortalidad, internaciones por insuficiencia cardíaca y también en el objetivo secundario de progresión de la ERC en pacientes con alto riesgo CV, aunque mayormente sin IC y con TFGe > 60 ml/min. Todo esto se mantiene hasta filtrados glomerulares (FG) entre 40 y 45 ml/min/1.73.

Los datos positivos que estos estudios mostraron sobre IC y progresión de ERC invitaron a evaluar eventuales beneficios en poblaciones específicas de pacientes con IC y con ERC. Este último aspecto, lo discutiremos más adelante.

## Efectos de los iSGLT2 sobre insuficiencia cardíaca

Según muestra la **Tabla 1**, los efectos de los iSGLT2 en pacientes con IC se evaluaron en 4 estudios randomizados: EMPEROR REDUCED <sup>(12)</sup> y DAPA HF <sup>(13)</sup> en pacientes con fracción de eyección (Fey) reducida (< 40%) y los estudios EMPEROR PRESERVED <sup>(14)</sup> y DELIVER <sup>(15)</sup> en pacientes con Fey preservada (>50%). Estos estudios incluyeron pacientes diabéticos como no diabéticos. Adicionalmente, el estudio SOLOIST-WHF <sup>(16)</sup> analizó pacientes admitidos al hospital con empeoramiento de su función cardíaca, independientemente de la Fey basal.

Los estudios EMPEROR PRESERVED y DELIVER <sup>(14,15)</sup> incluyeron en conjunto 12.251 pacientes. Se observó una reducción del objetivo primario compuesto de muerte o primera hospitalización por IC del 20% (HR 0.8; 95% CI 0.73-0.87) con reducción de ambos componentes; muerte CV (HR 0.88 (0.77-1.00) y primera hospitalización por IC (HR 0.74 (0.67-0.83)). La relevancia de estos resultados radica en que la IC con Fey preservada no había sido fácil de mejorar con otros tratamientos. Adicionalmente, resultó sorprendente que estos pacientes también mostraran una disminución de la tasa de declinación de la función renal con droga activa en ambos estudios. Esto último es trascendente ya que la IC, en cualquiera de sus formas, tiene efectos negativos sobre la función renal, tanto por caída del gasto cardíaco, la congestión y la respuesta inmunoinflamatoria. Ver **Figura 1**.

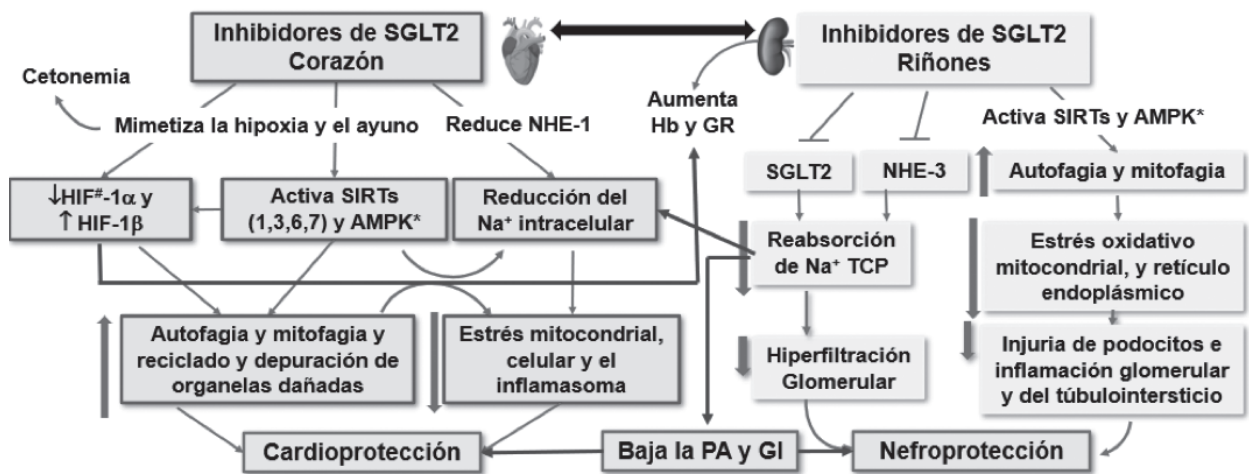
Con respecto a los pacientes con IC Fey reducida, los estudios EMPEROR REDUCED y DAPA HF <sup>(12,13)</sup> incluyeron en conjunto 8.474 individuos. Mostraron una reducción del 25% (HR 0.75 (95% IC 0.65-0.85) del objetivo primario compuesto de muerte CV u hospitalización por IC. Ambos estudios fueron contundentes en los beneficios sobre las hospitalizaciones por IC. EMPEROR REDUCED HR 0.69 (95% IC 0.59-0.81) y DAPA HF HR 0.70 (95% IC 0.59-0.83). El estudio EMPEROR REDUCED no logró disminución estadísticamente significativa de la muerte CV, pero si un enlentecimiento significativo de la declinación del TFGe en una población especialmente vulnerable

El estudio SOLOIST-WHF <sup>(16)</sup> analizó una población distinta, ya que focalizó sobre

pacientes DM2 que fueron hospitalizados por empeoramiento de su IC. Se incluyeron 1222 pacientes clínicamente estables, randomizados a Sotagliflozina o placebo y se evaluó la muerte por causas CV y las re-hospitalizaciones por IC. Los pacientes tenían una Fev promedio de 35%, un NT-ProBNP promedio de 1816, con TFGe de 49 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Se observó una reducción significativa del objetivo primario 33% HR 0.67 (95%CI 0.52-0.85 p<0.001), fuertemente traccionada por la reducción de las hospitalizaciones por IC.

Con este nivel de evidencia quedan claros los beneficios de este grupo farmacológico en la protección CV en pacientes con y sin DM2 en un amplio espectro de situaciones clínicas como son la ECV previa, múltiples FRCV o IC establecida. Estos beneficios han posicionado a estas drogas en un escalón prioritario en el tratamiento de la IC y la enfermedad CV, ya que a sus efectos beneficiosos se suma la facilidad de uso con baja tasa de reacciones adversas. Los beneficios renales de estas drogas, factor de riesgo independiente de enfermedad y muerte CV, serán discutidos a continuación.

**Figura 1:** Mecanismos hemodinámicos, tisulares y celulares implicados en la protección cardiorenal



**SGLT2:** co-transporte Sodio-glucosa tipo 2; **NHE:** Intercambiador sodio-hidrógeno; **HIF:** Factor inducible por hipoxia; **SIRT6:** sirtuinas; **AMPK:** Proteinkinasa activada por AMP; **TCP:** Túbulo contorneado proximal; **PA:** presión arterial; **GI:** glucosa

### Protección renal de los iSGLT-2

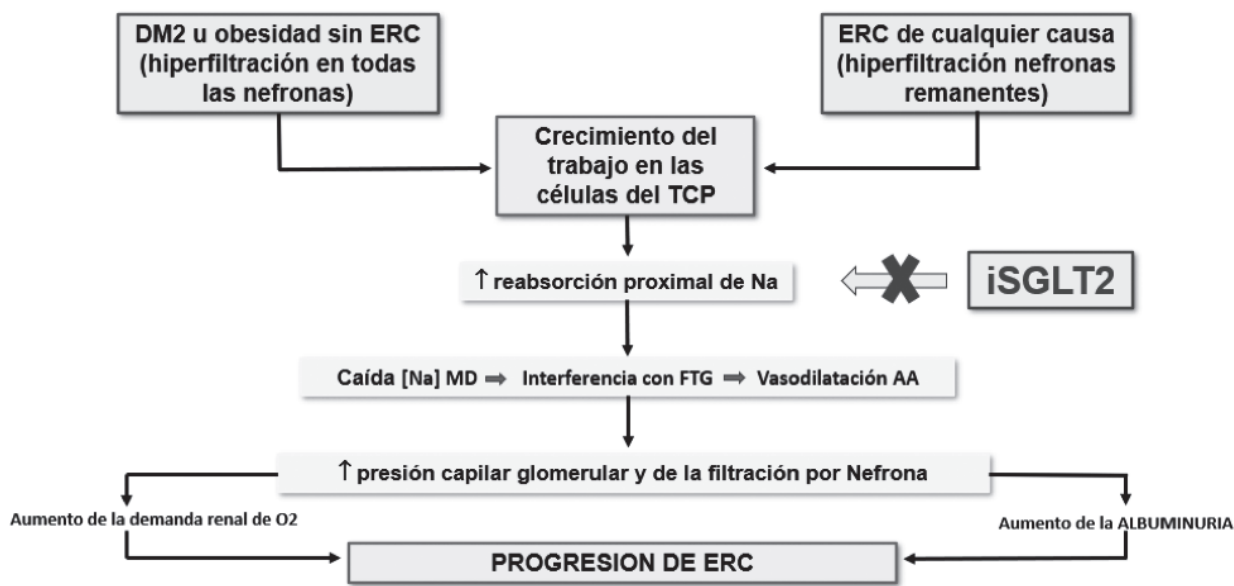
La ERC afecta aproximadamente a 850 millones de personas en el mundo, convirtiéndose de esta manera en un grave y creciente problema de salud, llegando a incrementarse desde el año 1990 al 2017 en un 41,5%<sup>(17)</sup>.

Estos impactantes datos sumados al conocimiento actual de la fisiopatología de la ERC han cambiado el foco desde el reemplazo de la función renal hacia su preservación. En los últimos años han emergido las estrategias multifactoriales para prevenir la progresión de la ERC a ERC avanzada y prevenir así los eventos CV. Recientemente, la aparición de los iSGLT2 han marcado el camino hacia la nefroprotección, múltiples estudios randomizados han confirmado el beneficio

renal de los mismos<sup>(18)</sup>.

La mayoría de los estudios con iSGLT2 comenzaron en pacientes con DM2, pero los resultados hicieron que los mismos se extendieran a pacientes sin DM2 y luego a pacientes con IC, y por último al grupo de pacientes con ERC (con y sin DM2). Inicialmente el Dr. Brenner B y posteriormente el Dr. Remuzzi y col., postularon la teoría de que la iniciación y progresión de las nefropatías se originan en la reducción de la masa renal. Un menor número de nefronas funcionantes lleva al aumento de la filtración glomerular (hiperfiltración HF) en las unidades funcionalmente sobrevivientes, conocida como hipótesis de nefrona remanente<sup>(19)</sup>. La **Figura 2** esquematiza los principales cambios renales y el efecto de los iSGLT2 sobre los mismos<sup>(20)</sup>.

**Figura 2:** La hiperfiltración como mayor determinante de progresión de la ERC



**ERC:** Enfermedad renal crónica, **DM2:** Diabetes mellitus tipo 2, **TCP:** *Túbulo contorneado proximal*, **Na:** Sodio, **MD:** Macula densa, **FTG:** “Feedback” túbulo glomerular, **AA:** arteriola aferente; **O2:** oxígeno, **iSGLT2:** inhibidor del co-transporte Sodio-glucosa tipo 2

Por lo tanto, los beneficios renales de los iSGLT2 han sido atribuidos a una acción de estas drogas para inhibir la reabsorción de glucosa y sodio en los túbulos renales y también a la mejoría que provocan sobre el metabolismo energético cardíaco y renal mejorando el combustible celular o incrementando la masa de células rojas y el transporte de oxígeno. La **Figura 1** muestra algunos de estos efectos.

Otro de los efectos que se han sumado a los postulados para la acción de los iSGLT-2 es el de inducir un estado similar al ayuno, que promueve la homeostasis celular. Este efecto es desencadenado por la activación de las vías de privación de nutrientes. Las manifestaciones metabólicas más distintivas de este mimetismo del ayuno son la gluconeogénesis y la cetogénesis mejoradas, no observadas con otros anti hiperglucemiantes. Este efecto resulta de la activación de SIRT1/PGC-1α/FGF21 (sirtuina-1, coactivador del receptor gamma 1 alfa y el factor de crecimiento fibroblástico 21 respectivamente). Estos 3 sensores de privación de nutrientes ejercen sorprendentes efectos nefroprotectores al reducir el estrés oxidativo y promover la autofagia. Los iSGLT2 aumentan el hematocrito y disminuyen el ácido úrico <sup>(21)</sup>.

Otro de los efectos de los iSGLT2 se basa en la reducción del sodio intracelular, que ha sido atribuido al incremento de la

actividad del intercambiador sodio-hidrogeno (NHE). Conociéndose 2 isoformas, el NHE-1 predominante en el corazón y el NHE-3 limitado a la superficie apical de las células gastrointestinales y renales del túbulo contorneado proximal (TCP), donde se produce la reabsorción mayoritaria de sodio luego de la filtración glomerular. En la IC y en la DM2, un aumento de la actividad del NHE-3 promueve la reabsorción de sodio en el TCP, que conduce a una menor llegada de sodio a la mácula densa, provocando, a través del “feedback” túbulo-glomerular, HF glomerular con la consecuente lesión de nefronas. Es de destacar que los transportadores SGLT2 y el NHE-3 se localizan ambos en el inicio del TCP y están funcionalmente entrelazados. Esto es lo que explica que los iSGLT2 mejoran la HF glomerular y reducen la progresión de la ERC. Estas acciones que inhiben la actividad de NHE-3 renal descrita también puede estar relacionada con otros efectos de los iSGLT2 como la mejoría de la autofagia. Esta estimulación de la autofagia se acompaña de reducción del estrés oxidativo, protegiendo y mejorando la estructura y función mitocondrial. El mecanismo no está totalmente dilucidado, aunque como se muestra en la **Figura 1** parece estar estrechamente ligado a la privación de oxígeno y nutrientes, que involucra la activación de AMPK (adenosina monofosfato

proteína quinasa activada), SIRT 1 y otras, y al factor inducible por hipoxia (HIF 1  $\alpha$  y HIF 2  $\alpha$ ). El tema será ampliado más adelante en esta revisión <sup>(22)</sup>.

### Estudios con iSGLT-2 que demostraron beneficios renales

Como se puede observar en la **Tabla 1**, los ensayos clínicos controlados con gliflozinas que comenzaron a mostrar beneficios renales fueron el ERO, el estudio CANVAS y el DECLARE TIMI 58; donde el 100% de los pacientes de estos estudios tenían DM2.

En el estudio ERO los pacientes enrolados en el estudio tenían una TFGe > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> con un promedio de 77 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>I y como tratamiento basal: inhibición del SRAA, tratamiento de la dislipidemia, antiagregación plaquetaria y tratamiento no farmacológico. Se observó una reducción del 38% de muerte CV, 35% de hospitalización por IC y de 32% de muerte por cualquier causa <sup>(23)</sup>.

Se publicaron posteriormente los resultados de los objetivos renales, que si bien eran secundarios estaban preespecificados. Estos fueron el combinado renal compuesto por aparición o empeoramiento de nefropatía (progresión de microalbuminuria, duplicación de creatinina, necesidad de diálisis o muerte renal). En la rama empagliflozina se observó una disminución en la aparición o empeoramiento de la nefropatía del 12,7% versus 18,8% en el grupo placebo ( $p < 0.001$ ), mostrando una reducción del evento del 39%. También se observó una reducción del 44% del riesgo de duplicación de creatininemia y 55% de descenso de inicio de terapia de reemplazo renal. Sin diferencias significativas en albuminuria incidente. En resumen, en paciente con DM2 y alto riesgo CV, la empagliflozina se asoció a menor progresión y tasa de eventos renales <sup>(24)</sup>.

El estudio CANVAS integró los datos de dos estudios y se realizó en 10.142 pacientes con DM2 y elevado riesgo CV. Recibieron canagliflozina o placebo con un seguimiento medio de 188,2 semanas. El objetivo primario ya mencionado (triple MACE) fue menor en los pacientes tratados con canagliflozina. Los resultados renales mostraron un beneficio con menor progresión de la albuminuria, y una reducción del 40% de los eventos renales compuestos (disminución de la TFGe, muerte de causa renal y necesidad de tratamiento renal sustitutivo), aunque sin lograr

significación estadística <sup>(25)</sup>.

En el subestudio CANVAS-R los participantes recibieron canagliflozina, en dosis inicial de 100 mg diarios, con aumento opcional de 300 mg desde la semana 13 o placebo. Se evaluó el compuesto renal preespecificado y los puntos finales individuales como la reducción anual de la TFGe y cambios en la relación albúmina/creatinina. El tratamiento con canagliflozina se asoció a una reducción del riesgo de pérdida sostenida de la función renal y de la albuminuria, lo que conduce a pensar en un posible efecto renoprotector en pacientes con DM2 <sup>(26)</sup>.

El estudio DECLARE-TIMI 58, se realizó con dapagliflozina en 17.160 pacientes, seguidos durante 4,2 años en promedio. El objetivo primario fue la prevención de eventos CV (3 MACE y un compuesto de muerte CV u hospitalización por IC) y el objetivo renal secundario fue un compuesto por:  $\geq 40\%$  de disminución en la TFGe a menos de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, llegada a ERCT o muerte por causa renal o CV. No hubo diferencias estadísticamente significativas en resultados renales compuestos, sin embargo, en los pacientes con DM2 que tenían riesgo elevado de ECV aterosclerótica, el tratamiento con dapagliflozina, comparado con placebo, resultó en una tasa más baja de muerte CV u hospitalización por ICC <sup>(27)</sup>.

Como vemos en la **Tabla 1** el estudio CREDENCE fue el primer estudio en donde el punto final primario fue renal. Se realizó en pacientes con DM2 y ERC con albuminuria; enroló 4401 pacientes tratados con inhibidores del SRAA y seguidos por una media de 2,62 años. En este estudio la canagliflozina redujo el objetivo primario compuesto que fue duplicación de creatinina sérica, muerte de causa renal o causa cardiovascular en un 34% y en un 32% el riesgo de ERCT. Los beneficios renales fueron mayores en pacientes con menor TFGe <sup>(28)</sup>.

Los beneficios observados en todos los ensayos fueron independientes de la TFGe de base y del rango de índices albúmina/creatinina urinaria. Esto impulsó el diseño de otros estudios en pacientes con ERC al momento de enrolarse y con y sin DM2.

El primer estudio en pacientes con ERC fue el estudio DAPA-CKD (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease), en pacientes con ERC con y sin DBT. En el mismo se evaluó el efecto de dapagliflozina en resultados renales y CV. Se randomizaron 4304 pacientes con

una TFGe de 25 a 75 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y una RAC de 200 a 5000 para recibir 10 mg de dapagliflozina o placebo. El objetivo primario fue un compuesto renal de declinación sostenida en la TFGe de al menos el 50%, ERCT o muerte de causa renal o CV. El comité de monitoreo de datos detuvo el ensayo debido a su eficacia, con una media de seguimiento de 2,4 años. Los resultados mostraron, una reducción significativa del objetivo compuesto en 39% ( $p < 0.001$ ). El efecto fue similar en los pacientes con y sin DBT y su perfil de seguridad fue confirmado <sup>(29)</sup>.

Posteriormente el estudio EMPA-KIDNEY fue diseñado para evaluar el efecto de empagliflozina en pacientes con ERC, quienes están en alto riesgo de progresión de ERC. Se incluyeron 6609 pacientes con ERC, y una TFGe  $> a 20$  y  $< de 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o con una TFGe  $> a 45$  hasta 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y un RAC hasta 200 mg/gr creatinina. Recibieron 10 mg de empagliflozina o placebo y el objetivo primario fue un compuesto de progresión de enfermedad renal (definido como ERCT, disminución sostenida en la TFGe menor de 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, una disminución sostenida de la TFGe de  $\geq 40\%$  del nivel basal o muerte de causa renal) o muerte CV. La mediana de seguimiento fue de 2 años, siendo el estudio detenido tempranamente por recomendación del comité que monitoreaba el estudio por clara eficacia positiva. Se observó una reducción de la progresión de la ERC o muerte por causa CV del 28% (HR 0,72; IC 95%, 0,64 a 0,82;  $p < 0,001$ ). Estos resultados fueron consistentes entre los pacientes con o sin diabetes y entre los subgrupos definidos según los rangos de TFGe. En cuanto a la hospitalización por cualquier causa fue menor en el grupo de empagliflozina que en el grupo placebo (HR 0,86; IC del 95 %, 0,78 a 0,95;  $P = 0,003$ ), pero no hubo diferencias significativas entre los grupos en el compuesto de hospitalización por IC o muerte CV (que ocurrió en el 4,0 % en el grupo de empagliflozina y en el 4,6 % en el grupo de placebo) ni en muerte por cualquier causa (en el 4,5 % y el 5,1 %, respectivamente). Las tasas de eventos adversos graves fueron similares en los dos grupos. Este estudio demostró que, en pacientes con ERC con alto riesgo de progresión, la empagliflozina redujo la progresión de ERC o muerte de causa CV a diferencia del placebo <sup>(30)</sup>.

Finalmente, veremos los resultados renales en pacientes con IC con Fey reducida y preservada.

En el estudio EMPEROR REDUCED los pacientes con IC (clase II-IV) y una fracción de eyección  $\leq 40\%$  recibieron empagliflozina 10 mg o placebo, sumado a terapia de base. El 48% de los pacientes con empagliflozina tenían TFGe  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). El objetivo renal secundario fue la tasa anual de declinación del TFGe, la cual fue menor en empagliflozina que en el grupo placebo ( $-0,55$  vs.  $-2,28$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>,  $P < 0.001$ ), con una diferencia a favor de empagliflozina de 1,73 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Adicionalmente, hubo un bajo riesgo de eventos renales serios, solo infecciones más frecuentes del tracto genital con empagliflozina, y el efecto favorable fue independiente de la presencia o ausencia de DBT <sup>(31)</sup>.

En el estudio EMPEROR PRESERVED participaron pacientes con IC (clase II-IV) y una Fey  $> 40\%$ ; fueron tratados con empagliflozina 10 mg o placebo, sumado a la terapia de base. El 50,2% de los pacientes en la rama empagliflozina tenían una TFGe  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). El objetivo renal fue la declinación de TFGe, la cual fue menor en el grupo empagliflozina que en el grupo placebo ( $-1,25$  vs.  $-2,62$  ml por minuto por 1.73 m<sup>2</sup> por año;  $P < 0.001$ ). Similar al estudio EMPEROR REDUCED las infecciones del tracto genital fueron reportadas más frecuentemente en la rama empagliflozina al igual que otros eventos como la hipotensión. El efecto favorable fue independiente de la presencia o ausencia de DBT <sup>(32)</sup>.

En el estudio DAPA HF se randomizaron pacientes con IC (clase II-IV) y una fracción de eyección  $< 40\%$ ; recibieron tratamiento con dapagliflozina 10 mg o placebo, sumado a la terapia de base. El 40,6% de la rama dapagliflozina tenían una TFGe  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. También se evaluó un compuesto de empeoramiento de la función renal (definido como declinación sostenida en la TFGe de 50% o más, ERCT definida como TFGe sostenida  $< 15$  ml por minuto por 1.73 m<sup>2</sup>, diálisis o trasplante renal) o muerte renal y muerte de cualquier causa. En estos puntos renales (empeoramiento o eventos adversos renales) las diferencias no alcanzaron significación con independencia de la presencia o ausencia de DBT <sup>(33)</sup>.

En el estudio DELIVER, los pacientes con IC y una Fey  $> 40\%$  recibieron dapagliflozina 10 mg o placebo, sumado a la terapia de base. El promedio de TFGe fue de 61 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> en la rama dapagliflozina. Los puntos renales evaluados, fueron efectos del tratamiento sobre la pendiente



de disminución del FG y un resultado compuesto renal “post hoc” (primer descenso  $\geq 50\%$  de FG desde el inicio; primer FG estimado  $< 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; ERCT o muerte por causa renal). Se examinó el efecto de dapagliflozina sobre eventos renales y la influencia de la función renal basal en su beneficio sobre pacientes con IC, Fey ligeramente reducida o conservada y TFGe  $\geq 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Los resultados mostraron que la función renal basal no modificó el beneficio de dapagliflozina en pacientes con IC y una Fey ligeramente reducida o preservada. El tratamiento con dapagliflozina redujo la caída de la TFGe vs placebo, sin influir significativamente en el compuesto renal “post-hoc”, con baja incidencia global de eventos, independientemente de la presencia o ausencia de DBT<sup>(34)</sup>.

En último lugar nos referiremos a los puntos renales en el estudio SOLOIST-WHF (SCORED Study) en pacientes con DM2 con reciente hospitalización por empeoramiento de IC; estos fueron randomizados a recibir sotagliflozina o placebo. Es de destacar que este estudio fue interrumpido tempranamente por pérdida de financiamiento del patrocinador. Se randomizaron 1222 pacientes a sotagliflozina o placebo, con seguimiento medio de 9 meses. Se incluyeron pacientes con TFGe de más de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, y un promedio de 49,2 ml/min. Se evaluó la diferencia en el cambio de la TFGe durante el seguimiento, que fue de 0.16 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (IC 95%, -1,30 a 0,98) en favor del grupo placebo. Probablemente debido a la escasa duración del estudio<sup>(35)</sup>.

El metaanálisis y meta regresión muy recientemente publicado de los estudios consignados en la **Tabla 1**, mostró que la prevención y mejoría en la IC por iSGLT-2 no se asoció a la mejora de la hemoglobina glicosilada, ni del hematocrito, ni al descenso de peso, ni al de la PA. En cambio, estuvo asociado a la estabilización persistente en la declinación de la función renal producida por los iSGLT2, que fue el factor determinante en la mejoría de la IC, ya que por cada ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de preservación de la TFGe se redujo 14% el riesgo de episodios de IC<sup>(36)</sup>.

### Protección cerebral de los iSGLT2

Se estima que un 10% de las personas mayores de 65 años, sufren de Enfermedad de Alzheimer, siendo el desorden neurocognitivo más frecuente

(37,38).

El rasgo patológico es la acumulación de placas amiloides por agregación de péptidos de amiloide  $\beta$  (A $\beta$ ) y ovillos neurofibrilares de proteína Tau hiperfosforilada<sup>(39,40)</sup>. Esto es causado por stress oxidativo, disfunción mitocondrial, inflamación y envejecimiento<sup>(5)</sup>, condiciones que también se observan en condiciones de insulino resistencia, que incluyen hiperinsulinemia, hiperglucemia, inflamación y daño vascular<sup>(41)</sup>. De hecho, se ha observado que los pacientes con diabetes tienen un 53% mayor riesgo relativo de padecer Alzheimer<sup>(42)</sup>.

Estudios preclínicos sugieren que los iSGLT2 podrían mitigar varias patologías que cursan con demencia<sup>(43)</sup>, pero la evidencia de vida real se limita a tres estudios de caso-controles<sup>(44-46)</sup> y tres estudios de cohortes<sup>(47-49)</sup>.

Siao y col, realizaron un estudio de cohortes utilizando el registro de seguro de salud de Taiwán en pacientes mayores de 20 años con diagnóstico de diabetes a los que se inició un iSGLT2 (n=103247) vs un grupo matcheado 1:1 que recibió otro tipo de tratamiento. El grupo iSGLT2 presentó una significativa menor incidencia de demencia, retinopatía y neuropatía periférica<sup>(47)</sup>. Un estudio posterior de Wu y col, consideraron solamente pacientes mayores de 65 años que iniciaran tratamiento con DPP4 vs iSGLT2, con diagnóstico de demencia luego del año del inicio de tratamiento<sup>(48)</sup>. Con un promedio de 2.8 años de seguimiento, los iSGLT2 se asociaron con una incidencia de demencia 20% menor, siendo este efecto traccionado por Empagliflozina y Dapagliflozina por sobre Canagliflozina (HR 0.78 y 0.67 respectivamente). Muchos son los mecanismos protectores de este grupo de fármacos que se plantean en forma especulativa. Entre ellos, la menor incidencia de episodios de hipoglucemia, reducción del stress oxidativo y el mejor perfil de protección de eventos micro y macrovasculares de este grupo farmacológico, efectos de inhibición de la Acetilcolinesterasa<sup>(50)</sup>. A estos mecanismos se agregan los mecanismos protectores celulares que describiremos luego, entre ellos inhibición del inflamósoma NLRP3, reducción del daño por isquemia-reperfusión, reducción de la señal de mTOR<sup>(51,52)</sup>. Es importante mencionar también que la insulino-resistencia se asocia con mayores niveles de insulina a nivel cerebral y que la enzima encargada de degradarla (Enzima Degradadora de

Insulina, IDE por su sigla en inglés) es la misma que actúa degradando las placas seniles, por lo cual la mejoría en la insulino-resistencia contribuiría a la reducción en los hallazgos patológicos en animales de experimentación.

Se requieren de estudios randomizados diseñados a este efecto para demostrar la eficacia en este grupo de pacientes, así como trials específicamente diseñados para poder corroborar estos promisorios resultados preliminares sobre reducción del daño cognitivo.

### **Mecanismos hemodinámicos, tisulares y celulares implicados**

Hemos descrito previamente las principales evidencias en reducción de eventos CV, renales y cerebrales mediante el uso de iSGLT2. Para poder entender la diversidad de efectos de estas drogas, es necesario entender cuáles son los mecanismos esenciales por los cuales las mismas modifican el funcionamiento de células tan diversas como las renales, musculares cardíacas y cerebrales. Los ensayos clínicos aleatorizados descritos, que mostraron resultados sorprendentes e inesperados generaron la necesidad de profundizar en la comprensión de los mecanismos moleculares capaces de generar estos efectos. La **Figura 1** resume algunos de las interacciones hemodinámicas, junto a los efectos a nivel de las células cardíacas y renales.

Uno de los factores que ayudan a comprender y unificar estos hechos es que tanto el corazón, como los riñones y el cerebro consumen grandes cantidades de energía para realizar sus actividades vitales. Las mitocondrias y su cadena respiratoria mitocondrial son los principales proveedores de la energía para cada una de estas células. Por lo tanto, la disfunción mitocondrial puede, de manera directa o mediada por cambios en las vías intracelulares, afectar el curso de la funcionalidad cardíaca, incluyendo remodelación miocárdica y vascular, e insuficiencia cardíaca y desarrollo de aterosclerosis, <sup>(53,54)</sup> las alteraciones estructurales renal y consecuente cambios en su funcionalidad, <sup>(55)</sup> así como en la aceleración de los cambios neuronales y cognitivos. <sup>(56)</sup> La disminución de las sirtuinas juega un papel fundamental en el proceso; mejoran el estrés oxidativo al regular las respuestas adaptativas al entorno celular e interactuar con Ang II en muchas circunstancias. Los iSGLT2 influyen profundamente en mecanismos que se centran en la disfunción de las mitocondrias, el estrés oxidativo,

el desequilibrio de las sirtuinas y otras vías, las que contribuyen acelerando el proceso inflamatorio y fibrótico en los diferentes órganos, particularmente en pacientes con síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular y renal. Una condición clínica donde estos efectos de los iSGLT2 parecen tener alta relevancia es la IC con Fey preservada <sup>(57)</sup>.

El ayuno y una menor necesidad de producción de energía mitocondrial reducen sustancialmente la mayoría de los trastornos del síndrome cardiometabólico. Los iSGLT2 imitan los efectos de la restricción calórica actuando sobre las sirtuinas y aumentan sus niveles y los de AMP. En este sentido, los iSGLT-2 aumentan el nivel de al menos cuatro sirtuinas, algunas intramitocondriales. Además, la evidencia reciente muestra que los iSGLT-2, utilizando este mecanismo protector, mejoran la función mitocondrial y el estrés oxidativo, reduciendo el inflammasoma al disminuir la activación de caspasas proinflamatorias, como se muestra en la **Figura 1**.

En una reciente revisión del tema, se enfatiza como a nivel cardíaco la activación de las sirtuinas 1,3,6 y 7 mediada por los iSGLT-2 favorecen la señalización de la Proteinkinasa activada por AMP (AMPK), al mismo tiempo que estimula el factor 1 $\beta$  inducible por hipoxia (HIF-1 beta) y favorece así el aumento de producción de eritrocitos por el riñón; asimismo, tiene un efecto similar al ayuno favoreciendo la cetosis leve. Todo ello estimula autofagia y mitofagia, y la eliminación de las organelas dañadas en las células, lo que reduce estrés oxidativo y respuesta inflamatoria, brindando protección a los tejidos.<sup>58</sup> Otros autores y revisiones de las evidencias experimentales, plantean similares efectos sobre los tejidos renales, vasculares y cerebrales <sup>(59-62)</sup>.

### **Resumen y perspectivas**

Existe una clara evidencia en reducción de eventos CV, renales y probablemente cerebrales. Existen datos adicionales confirmados, no descritos en detalle en esta revisión sobre los beneficios que estas drogas producen en situaciones clínicas relevantes como: reducción de los niveles de glucosa, y del índice aterogénico, de los niveles de ácido úrico, y de PA y descenso inicial del peso. Además, hay reducción de eventos renales agudos y de hiperkalemia y lo que es más importante reducción de internaciones y de mortalidad general, que ronda el 30 %, incluyendo los pacientes

con ERC. Todos estos beneficios, y riesgos poco significativos pueden explicarse por una acción sistémica a nivel subcelular y celular que protege los diversos tejidos.

Tomado en cuenta las acciones mecanicísticas descritas y las vías en que las gliflozinas intervienen, se ha generado la expectativa que quizás puedan ser utilizadas en la prevención primaria de varias enfermedades muy frecuentes, como las cardiometabólicas, renales y el deterioro cognitivo y quizás también puedan interferir la senescencia celular y el envejecimiento.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) La carga de las enfermedades cardiovasculares en la Región de las Américas, 2000-2019. Portal de Datos de NMH. *Organización Panamericana de la Salud*; 2021.
- 2) 4ta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación. Argentina 2019. [https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo\\_2019\\_informe-definitivo.pdf](https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo_2019_informe-definitivo.pdf)
- 3) WHO. Diabetes, 5 April 2023. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- 4) Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardioresnal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52:1527–1539. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.051
- 5) Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation*. 2021; 143:1157-1172. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686.
- 6) Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007 Jun 14;356(24):2457-71. doi: 10.1056/NEJMoa072761
- 7) Zinman B. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcome, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-2128
- 8) Neal B. et al. Canagliflozin, cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:644-657
- 9) Wiviott S. et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380:347-357
- 10) Zlner T et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393: 31–39
- 11) Cannon C. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383:1425-1435
- 12) Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020; 383:1413-1424
- 13) McMurray J. et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381:1995-2008
- 14) Anker S. et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021; 385:1451-1461
- 15) Solomon S. et al. Dapagliflozin in heart failure with madly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022; 387:1089-1098
- 16) Bhatt D. et al Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med* 2021; 384:117-128
- 17) GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2018) Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 392:1789–1858
- 18) De Nicola L, Cozzolino M, Genovesi S, et al. Can SGLT2 inhibitors answer unmet therapeutic needs in chronic kidney disease? *J Nephrol* (2022) 35:1605–1618
- 19) Remuzzi G, Bertani T (1998) Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 339(20):1448–1456
- 20) De Nicola L, Gabbai FB, Garofalo C, Conte G, Minutolo R (2020) Nephroprotection by SGLT2 inhibition: back to the future? *J Clin Med* 9(7):2243.
- 21) Packer M. Cardioprotective Effects of Sirtuin-1 and Its Downstream Effectors: Potential Role in Mediating the Heart Failure Benefits of SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2) Inhibitors. *Circ Heart Fail*. 2020 Sep;13(9): e007197. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007197.
- 22) Packer M. Autophagy stimulation and intracellular sodium reduction as mediators of the cardioprotective effect of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors. *European Journal of Heart Failure*. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22:618-628.
- 23) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373:2117-28.
- 24) Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N*

- Engl J Med.* 2016; 375:323-34.
- 25) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377:644-57.
  - 26) Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Erondy N, Shaw W, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6:691-704.
  - 27) Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 380:347-57.
  - 28) CREDENCE trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019; 380:2295-2306.
  - 29) Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow G, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383:1436-1446
  - 30) William G. Herrington, Natalie Staplin, Christoph Wanner, Jennifer B. Green, and et al. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023; 388:117-127
  - 31) Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020; 383:1413-1424
  - 32) Stefan D. Anker, M.D., Ph.D., Javed Butler, M.D., Gerasimos Filippatos, M.D., Ph.D., João P. Ferreira, M.D., et al. mpagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385:1451-1461
  - 33) John J.V. McMurray, M.D., Scott D. Solomon, M.D., Silvio E. Inzucchi, M.D., Lars Køber, M.D., et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381:1995-2008
  - 34) Scott D. Solomon, M.D., John J.V. McMurray, M.D., Brian Claggett, Ph.D., Rudolf A. de Boer, M.D., et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022; 387:1089-1098
  - 35) Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., Michael Szarek, Ph.D., P. Gabriel Steg, M.D., Christopher P. Cannon, M.D., et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med* 2021; 384:117-128
  - 36) Keidai Y, Yoshiji S, Hasebe M, Minamino H, Murakami T, Tanaka D, et al. Stabilization of kidney function and reduction in heart failure events with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: A meta-analysis and meta-regression analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2023 May 22. doi: 10.1111/dom.15122.
  - 37) GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators (2016) Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388:1459-1544
  - 38) 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement* 2020; 16:391-460
  - 39) Alzheimer's disease: from pathomechanism insights to biomarker Discovery and therapy strategy. *Biomark Res* 2020 8:42
  - 40) Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T et al. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol* 2006 112: 389-404.
  - 41) Kandimalla R, Thirumala V and Reddy PH. Is Alzheimer's disease a Type 3 Diabetes? A critical appraisal. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2017 1863, 1078-1089.
  - 42) Zhang J, Chen C, Huan S, et al. An updated meta-analysis of cohort studies: Diabetes and risk of Alzheimer's disease. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2017 124: 41-47.
  - 43) Rizzo MR, Di Meo I, Politto R et al. Cognitive impairment and type 2 diabetes mellitus: focus of iSGLT2 inhibitors treatment. *Pharmacol Res* 2022; 176
  - 44) Wium-Andersen IK, Osler M, Jørgensen MB et al. Antidiabetic medication and risk of dementia in patients with type 2 diabetes: a nested case-control study. *Eur J Endocrinol* 2019; 181:499-507.
  - 45) Akimoto H, Negishi A, Oshima S et al Antidiabetic drugs for the risk of Alzheimer disease in patients with Type 2 DM using FAERS. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2020; 35:1533317519899546.
  - 46) Bohlken J, Jacob L, Kostev K. Association between the use of antihyperglycemic drugs and dementia risk: a case-control study. *J Alzheimers Dis* 2018; 66:725-732.
  - 47) Siao WZ, Lin TK, Huang JY et al. The association between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and incident dementia: A nationwide population-based longitudinal study (2022). *Diab Vasc Dis Res.* 2022 May-Jun:19(3)
  - 48) Wu CY, Iskander C, Wang C, et al. Association of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors with time to dementia: A population-based Cohort Study. *Diabetes Care* 2023; 46(2): 297-304.
  - 49) Mui JV, Zhou J, Lee S et al. Sodium-glucose

- cotransporter 2 inhibitors vs dipeptidyl peptidasa 4 (DPP4) inhibitors for new-onset dementia: a propensity score-matched population-based study with competing risk analysis. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8:747620
- 50) Rizvi SM, Shakil S, Biswas D et al. Invokana (Canagliflozin) as a dual inhibitor of acetylcholinesterase and sodium-glucose co-transporter 2: advancement in Alzheimer's disease-diabetes type 2 linkage via an enzinformatics study. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014 Apr; 13(3):447-51
- 51) Pawlos A, Broncel M, Woźniak E, Gorzelak-Pabiś P. Neuroprotective Effect of SGLT2 Inhibitors. *Molecules*. 2021 Nov 28;26(23):7213. doi: 10.3390/molecules26237213.
- 52) Sa-Nguanmoo P, Tanajak P, Kerdphoo S. et al. SGLT2 inhibitors and DPP-4 Inhibitor improve brain function via attenuating mitochondrial dysfunction, insulin-resistance, inflammation, and apoptosis in HFD-induced obese rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2017; 333:43-50
- 53) Murphy MP, Hartley RC. Mitochondria as a therapeutic target for common pathologies. *Nat Rev Drug Discov.* 2018; 17:865–86.
- 54) Choi J, Matoba N, Setoyama D, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin improves cardiac energy status via mitochondrial ATP production in diabetic mice. *Commun Biol.* 2023 Mar 17;6(1):278.
- 55) Packer M. Role of Impaired Nutrient and Oxygen Deprivation Signaling and Deficient Autophagic Flux in Diabetic CKD Development: Implications for Understanding the Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2-Inhibitors. *J Am Soc Nephrol.* 2020 May;31(5):907-919.
- 56) Esterline R, Oscarsson J, Burns J. A role for sodium glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2is) in the treatment of Alzheimer's disease? *Int Rev Neurobiol.* 2020; 155:113-140. doi: 10.1016/bs.irn.2020.03.018.
- 57) Kumar AA, Kelly DP, Chirinos JA. Mitochondrial dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2019; 139:1435–50. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036259>
- 58) Sanz RL, Inserra F, García Menéndez S, Mazzei L, Ferder L, Manucha W. Metabolic Syndrome and Cardiac Remodeling Due to Mitochondrial Oxidative Stress Involving Gliflozins and Sirtuins. *Curr Hypertens Rep.* 2023 Jun;25(6):91-106. doi: 10.1007/s11906-023-01240-w.
- 59) Packer M. Critical Reanalysis of the Mechanisms Underlying the Cardiorenal Benefits of SGLT2 Inhibitors and Reaffirmation of the Nutrient Deprivation Signaling/Autophagy Hypothesis. *Circulation.* 2022 Nov;146(18):1383-1405. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061732.
- 60) Packer M. Role of ketogenic starvation sensors in mediating the renal protective effects of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2020 Sep;34(9):107647. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107647.
- 61) Lee JY, Lee M, Lee JY, et al. Ipragliflozin, an SGLT2 Inhibitor, Ameliorates High-Fat Diet-Induced Metabolic Changes by Upregulating Energy Expenditure through Activation of the AMPK/ SIRT1 Pathway. *Diabetes Metab J.* 2021 Nov;45(6):921-932. doi: 10.4093/dmj.2020.0187
- 62) Wang Z, Zhai J, Zhang T, et al. Canagliflozin ameliorates epithelial-mesenchymal transition in high-salt diet-induced hypertensive renal injury through restoration of sirtuin 3 expression and the reduction of oxidative stress. *Biochem Biophys Res Commun.* 2023 Apr 23; 653:53-61. doi: 10.1016/j.bbrc.2023.01.084.