

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

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

Michał Siwek¹, Zofia Stanisz², Aleksander Bajon¹, Kacper Wojtala¹, Jacek Beutler¹, Izabella Stawicka¹, Miłosz Miedziaszyk³, 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 inhibitors*; iSGLT2) to grupa doustnych leków przeciw cukrzycy wprowadzonych do farmakoterapii w latach 2013-2014 wskazanych jako leki dodatkowe w terapii cukrzycy typu 2 (ang. *diabetes mellitus type 2*; DM2). Mechanizm działania polega na wydalaniu glukozy z moczem, poprzez hamowanie zwrotnego wchłaniania glukozy w nerkach głównie za pośrednictwem SGLT2, dlatego działają niezależnie od insuliny. W efekcie dochodzi do obniżenia stężenia glukozy we krwi. Poza redukcją glikemii wykazują inne korzystne działania na organizm, takie jak: obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, utrata masy ciała, zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, hamowanie progresji przewlekłej choroby nerek, pozytywny wpływ na układ oddechowy i neurologiczny. Inhibitory SGLT2 (flozyny) nie zwiększają ryzyka hipoglikemii. Aktualnie rejestrację w Polsce posiadają cztery leki należące do tej grupy: dapagliflozyna (Forxiga®), kanagliflozyna (Invokana®), empagliflozyna (Jardiance®) oraz ertugliflozyna (Steglatro®). Celem naszego przeglądu było podsumowanie pleiotropowego działania inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego typu 2. Udowodniono, że iSGLT2 znacznie poprawiają funkcję komórek β trzustki. Flozyny spowalniają rozwój i progresję niewydolności serca, są jedyną grupą leków, która zarejestrowana jest w leczeniu przewlekłej choroby nerek, także u pacjentów bez cukrzycy. Wprowadzenie iSGLT2 do farmakoterapii na pewno jest kamieniem milowym w medycynie. (*Farm Współ* 2024; 17: 43-49) doi: 10.53139/FW.20241706

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

Abstract

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (iSGLT2) are a group of oral antidiabetic drugs introduced into pharmacotherapy in 2013-2014, indicated as additional drugs in treating diabetes mellitus type 2 (TDM2). The mechanism of action consists of the excretion of glucose in the urine by inhibiting the reabsorption of glucose in the kidneys, mainly via SGLT2. Therefore, they act independently of insulin. As a result, blood glucose levels are lowered. In addition to reducing glycemia, they have other beneficial effects on the body, such as lowering blood pressure and weight, reducing the risk of death from cardiovascular causes, inhibiting the progression of chronic kidney disease, and positively affecting the respiratory and neurological systems. SGLT2 inhibitors (flozins) do not increase the risk of hypoglycaemia. Currently, four drugs belonging to this group are registered in Poland: dapagliflozin (Forxiga®), canagliflozin (Invokana®), empagliflozin (Jardiance®), and ertugliflozin (Steglatro®). Our review aimed to summarize the pleiotropic effects of sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors. iSGLT2 has

been proven to improve pancreatic β -cell function significantly. Flozins slow down the development and progression of heart failure; they are the only group of drugs that is registered for the treatment of chronic kidney disease, also in patients without diabetes. The introduction of iSGLT2 to pharmacotherapy is undoubtedly a milestone in medicine. (*Farm Współ* 2024; 17:43-49) doi: 10.53139/FW.20241706

Keywords: SGLT2 inhibitors, nephroprotection, cardioprotection, pleiotropic action

Wstęp

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (ang. *sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors*; iSGLT2) to relatywnie nowa klasa leków przeciwcukrzycowych. Blokują białko SGLT2, które bierze udział w resorpcji zwrotnej glukozy z części proksymalnej kanalików nerkowych [1]. Są szybko wchłaniane z przewodu pokarmowego do krwi, gdzie wiążą się z białkami osocza. Ich okres półtrwania wynosi 10-14 godzin. Inhibitory SGLT2 (flozyny) wiążą się specyficznie z białkami SGLT2 w błonie kanalików bliższych (S1 i S2) nefronu i w wyniku tego działania dochodzi do spadku reabsorpcji glukozy o 50-60%. [2]. Hamowanie zwrotnego wchłaniania glukozy powoduje jej zwiększone wydalanie z moczem (glukozuria) adekwatnie skutkuje spadkiem glikemii [1]. Efekt glukozuryczny wyjaśnia główny efekt uboczny iSGLT2, a mianowicie zwiększone ryzyko infekcji układu moczowo-płciowego [3]. Flozyny poza kontrolą poziomu glukozy wywierają również korzystny wpływ na redukcję masy ciała, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi oraz obniżenie stężenia kwasu moczowego w surowicy [1]. Ta grupa leków obecnie jest wykorzystywana w leczeniu cukrzycy typu 2 (ang. *type 2 diabetes mellitus*; T2DM), niewydolności serca, niezależnie od wartości frakcji wyrzutowej oraz przewlekłej choroby nerek (spowolnienie rozwoju przewlekłej niewydolności nerek). Należy podkreślić, że iSGLT2 nie zwiększają ryzyka hipoglikemii [4,5]. Aktualnie rejestrację w Polsce posiadają cztery leki należące do tej grupy: dapagliflozyna (Forxiga[®]), kanagliflozyna (Invokana[®]), empagliflozyna (Jardiance[®]) oraz ertugliflozyna (Steglatro[®]) [5]. Celem naszego przeglądu było podsumowanie plejotropowego działania inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego typu 2.

Wpływ na trzustkę

Flozyny obniżają glikemię poprzez zwiększenie wydalania glukozy z moczem. Efekt występuje nie tylko po posiłku ale również na czczo [6,7]. Opisywany efekt skutkuje spadkiem wydzielania insuliny przez komórki

β trzustki [6-9]. Pomimo spadku wydzielania insuliny obserwuje się zwiększenie wrażliwości na ten hormon [7,10]. Z drugiej strony dochodzi do zwiększenia sekrecji glukagonu przez komórki α trzustki, w wyniku czego wzrasta endogenna produkcja glukozy. Biorąc pod uwagę wyżej opisane mechanizmy sumarycznie obserwuje się jednak spadek glikemii [7]. Dysfunkcja komórek β jest podstawowym defektem w cukrzycy typu 2, a przewlekła, utrzymująca się hiperglikemia jest związana z postępującą niewydolnością komórek β . Wykazano, że iSGLT2 znacznie poprawiają funkcję komórek β trzustki. Jest kilka równań, za pomocą których można ocenić funkcję komórek β trzustki np. metoda HOMA- β (ang. *homeostatic model assessment of β -cell function*) czy stosunek peptydu C do glukozy (ang. *C-peptide to glucose ratio*; CPRI) [6-13]. Stężenie peptydu C rośnie wraz ze wzrostem wytwarzanej insuliny i jest najlepszym wskaźnikiem do pomiaru endogennego wydzielania insuliny u chorych na cukrzycę. Należy podkreślić, że pacjenci z wyższą wartością hemoglobiny glikowanej (HbA1c) oraz z wyższym stosunkiem talii do bioder (otyłość brzuszna) uzyskują większy spadek tego parametru biochemicznego niż pacjenci z początkowo niższymi wartościami przy stosowaniu tych samych dawek leczenia [14]. Forst T. i wsp. przeprowadzili badanie wpływu włączenia empagliflozyny do farmakoterapii cukrzycy typu 2 za pomocą metforminy. W tym randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu wzięło udział 44 pacjentów. W grupie chorych otrzymujących iSGLT2 zaobserwowano spadek glikemii na czczo oraz po posiłkach, w rezultacie odnotowano spadek stężenia insuliny. Po niepowodzeniu leczenia metforminą eskalacja leczenia empagliflozyną jest atrakcyjną opcją terapeutyczną ze względu na addytywny wpływ na kontrolę glikemii poposiłkowej [6]. Podobne wyniki uzyskali Wilding J.P. i wsp. [15] oceniając skuteczność i bezpieczeństwo kanagliflozyny jako dołączenie do farmakoterapii u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych za pomocą metforminy z pochodną sulfonilomocznika.

Wpływ na wątrobę

Leczenie niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (ang. *nonalcoholic steatohepatitis*; NASH) i niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (ang. *non-alcoholic fatty liver disease*; NAFLD) stanowi poważne wyzwanie. Inhibitory SGLT2 są zaangażowane w różne szlaki metaboliczne, w tym, w metabolizm lipidów w wątrobie, w stanach zapalnych, stresie oksydacyjnym i włóknieniu [16]. Wykazano, że iSGLT2 wywierają znaczący wpływ na enzymy wątrobowe, które są markerami uszkodzenia wątroby. Badania konsekwentnie wykazały znaczące zmniejszenie poziomów transaminazy alaninowej (ang. *alanine aminotransferase*; ALT) i transaminazy asparaginianowej (ang. *aspartate transaminase*; AST) po leczeniu tymi lekami [17]. Obiecujące wydają się badania wśród pacjentów z NAFLD, przy których zaobserwowano znaczące zmniejszenie aktywności ALT, masy ciała i wskaźnika stłuszczenia wątroby (ang. *fatty liver index*; FLI). FLI to algorytm, łączący wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*; BMI), obwód talii, poziom gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP) oraz stężenie trójglicerydów. Uzyskanie wartości >60 wskazuje na wysokie prawdopodobieństwo występowania u pacjenta NAFLD [18]. Co więcej w efekcie leczenia doszło również do redukcji stłuszczenia wątroby i poprawy w zakresie jej włóknienia [16]. Inhibitory te wykazywały potencjał zmniejszania ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i nerek, które są czynnikami hamującymi progresję do NASH [19]. Wpływ iSGLT2 na diurezę i ich jednocześnie działanie nefroprotektoryjne stwarza obiecującą perspektywę opornego leczenia wodobrzusza w przebiegu marskości wątroby [20]. Ponadto stwierdzono, że iSGLT2 poprzez zmniejszanie masy tkanki tłuszczowej, prowadzą do hamowania uwalniania zapalnych cytokin przez adipocyty. To z kolei łagodzi efekt zapalny, który stanowi jedną z głównych przyczyn progresji NASH [19].

Opisano przypadek NASH przy współwystępowaniu cukrzycy typu 2 gdzie zastosowano ipragliflozynę uzyskując tym samym redukcję stłuszczenia, stanu zapalnego wątroby i balonowania hepatocytów [16]. Ponadto fozyny wykazały znaczną skuteczność w modyfikowaniu parametrów metabolicznych takich jak powierzchnia masy trzewnej tkanki tłuszczowej oraz obszary tkanki tłuszczowej podskórnej, prowadząc do ich znacznej redukcji [17]. W rezultacie pacjenci z cukrzycą i jednocześnie NASH powinni być preferencyjnie leczeni nowymi lekami z grup

agonistów receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (ang. *glucagon-like peptide-1 receptor agonist*; GLP-1RA) i iSGLT2 [16]. W przypadku NAFLD iSGLT2 są bardziej skuteczne w zmniejszaniu poziomu AST/ALT i masy ciała niż inne leki przeciwhiperglykemiczne, jednakże ich zmniejszający wpływ na poziomy HbA1c nie był wyraźnie skuteczniejszy. Poprawa NAFLD przez iSGLT2 zapewnia nową opcję leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2 i NAFLD [17].

Porównywano również między sobą działanie iSGLT2 do metforminy i pioglitazonu u chorych z współistniejącą cukrzycą. Udowodniono podobną skuteczność w zakresie kontrolowania glikemii, jednak fozyny skuteczniej redukowały stłuszczenie wątroby i masę ciała [16]. Zaobserwowano, że u pacjentów z nasilonym włóknieniem wątroby dapagliflozyna może łagodzić proces włóknienia wątroby. Warto jednak zauważyć, że korzystny wpływ dapagliflozyny na stłuszczenie lub włóknienie wątroby może wynikać z jej zdolności do redukcji masy ciała lub tkanki tłuszczowej w okolicy brzucha [21].

Wpływ na komórki mięśniowe

Korzyści ze stosowania iSGLT2 obejmują również poprawę funkcji mięśni szkieletowych, w tym poprawę ich przebudowy, zwiększenie siły mięśni, zachowanie masy mięśni szkieletowych i poprawę wytrzymałości mięśniowej [22]. W modelu mysim ze zmniejszoną wydolnością wysiłku z powodu hiperglykemii, leczenie kanagliflozyną doprowadziło do zwiększenia proporcji włókien oksydacyjnych, co sugeruje, że leczenie iSGLT2 zapobiegało upośledzonej przebudowie mięśni. W kolejnym badaniu u myszy na diecie wysokotłuszczowej, w którym myszy leczono kanagliflozyną przez 8 tygodni, stosowanie fozyn wywołało zmniejszenie poziomu cytokin zapalnych i akumulacji makrofagów. Zmniejszenie stresu oksydacyjnego lub stanu zapalnego może mieć korzystny wpływ na zapobieganie zmianie typu włókien mięśniowych w mięśniach szkieletowych [23,24]. Udowodniono także, że iSGLT2 poprawiają wrażliwość mięśni szkieletowych na insulinę [25]. W badaniu przeprowadzonym przez Op den Kamp Y.J.M. i wsp. wykazano, że dapagliflozyna zwiększa zużycie glukozy, jednocześnie zwiększając wykorzystanie ciał ketonowych i kwasów tłuszczowych w komórkach mięśniowych, co efektem przypomina stan po ograniczeniu kalorii i/lub długotrwałym treningu fizycznym [26]. Udowodniono także, że dapagliflozyna wyraźnie

zwiększa ekspresję białka 1 określającego mioblasty (ang. *myogenic differentiation 1*; MyoD1), co wskazuje na jej rolę w stymulowaniu różnicowania mięśni szkieletowych [27].

Wpływ na tkankę tłuszczową

Stosowanie iSGLT2 wiąże się z niższą produkcją leptyny, zmniejszonym odkładaniem się tkanki tłuszczowej w okolicy trzewnej, okołonaczyniowej i osierdziowej. Większa objętość nasierdziowej tkanki tłuszczowej wiąże się z nasileniem choroby wieńcowej, ryzykiem chorób kardiometabolicznych oraz rozwojem i progresją migotania przedsionków i kardiomiopatii [28,29]. Tkanka tłuszczowa nasierdziowa jest bardzo aktywna metabolicznie. Szczególnie u pacjentów z cukrzycą, wydziela profibrotyczne i prozapalne cytokiny, które mogą niekorzystnie wpływać na mięsień sercowy i naczynia wieńcowe. Wykazano, że leczenie dapagliflozyną wiązało się ze zmniejszeniem objętości nasierdziowej tkanki tłuszczowej w porównaniu z brakiem zmian w przypadku innych terapii przeciwcukrzycowych [28,30]. Zmniejszeniu objętości nasierdziowej tkanki tłuszczowej towarzyszyło obniżenie stężenia czynnika martwicy nowotworów w osoczu. Tkanka tłuszczowa nasierdziowa pobrana w czasie operacji serca i inkubowana z dapagliflozyną wykazuje zwiększony wychwyt glukozy przez transporter glukozy typu 4 (ang. *glucose transporter type 4*; GLUT4) i zmniejszone wydzielanie chemokin prozapalnych [28]. Hamowanie SGLT2 zmniejsza stężenie insuliny, silnego inhibitora lipolizy.

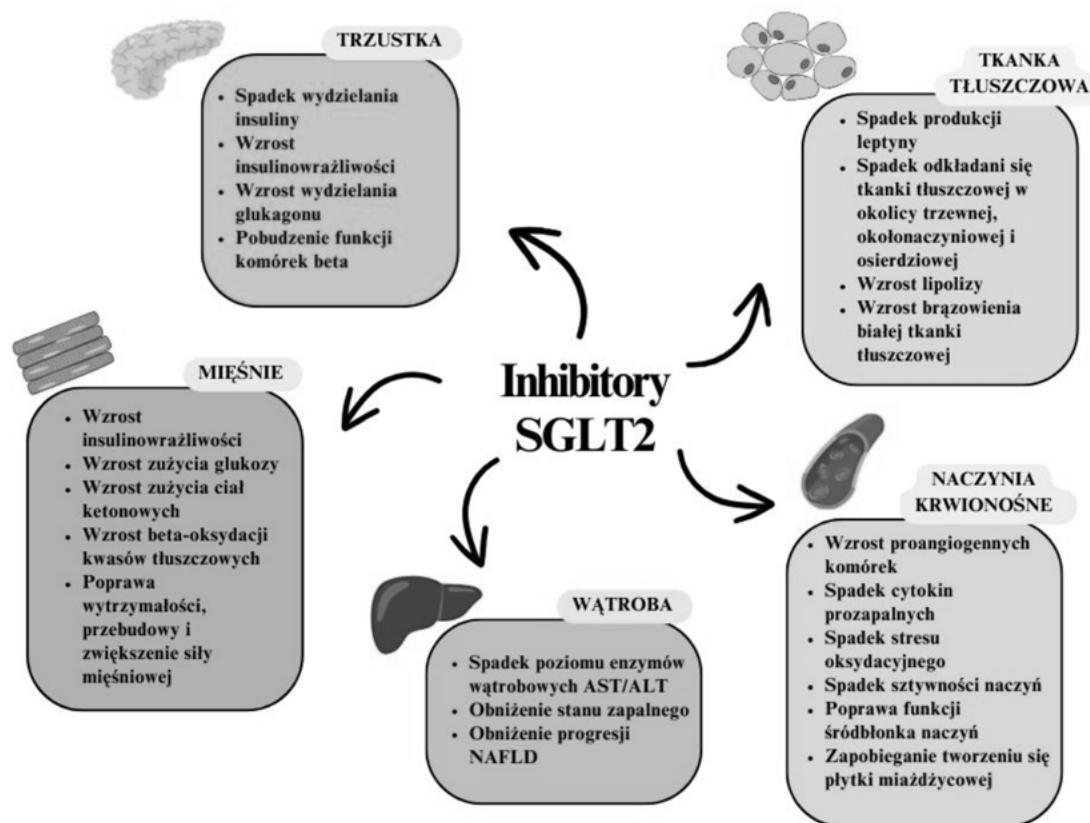
Stosowanie empagliflozyny zwiększa utlenianie kwasów tłuszczowych poprzez zmianę ekspresji adiponektyny i leptyny w białej tkance tłuszczowej (ang. *white adipose tissue*; WAT). Leptyna i adiponektyna biorą udział w regulacji przyjmowania pokarmu i homeostazy energetycznej. Poziom leptyny w osoczu wzrasta podczas rozwoju otyłości i spada podczas utraty wagi. Leptyna stymuluje estryfikację kwasów tłuszczowych do trójglicerydów, z kolei adiponektyna wywiera działanie uwrażliwiające na insulinę poprzez zwiększenie β -oksydacji kwasów tłuszczowych, zmniejszenie poziomu trójglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy, a tym samym pośrednio poprawia wrażliwość na insulinę [28,29]. Ponadto leptyna i adiponektyna oddziałują z kinazą aktywowaną 5'AMP, która reguluje metabolizm kwasów tłuszczowych. Podsumowując, wyniki te wskazują, że empagliflozyna poprawia nieprawidłowy metabolizm

lipidów i otyłość poprzez zwiększenie wykorzystania tłuszczu i glukozy oraz zwiększenie utleniania kwasów tłuszczowych [29].

Brazowa tkanka tłuszczowa (ang. *brown adipose tissue*; BAT) stanowi metabolicznie aktywną tkankę odpowiedzialną za termogenezę i pozbywanie się nadmiaru kalorii. Brazowe adipocyty wytwarzają ciepło wraz ze wzrostem ekspresji białek rozprzegających (ang. *uncoupling protein*; UCP) poprzez wykorzystanie kwasów tłuszczowych. Badania wykazały, że niektóre depozyty WAT przyjmują fenotyp BAT pod wpływem pewnych bodźców jak m.in: ekspozycji na zimno i stymulacji β -adrenergicznej. Przewlekłe leczenie empagliflozyną zwiększa wydatek energetyczny całego ciała, produkcję ciepła i poziom termogeniny zarówno w BAT, jak i WAT, co sugeruje, że empagliflozyna promuje brazowanie tkanki tłuszczowej [29,31].

Wpływ na naczynia krwionośne

Przeprowadzono wiele badań *in vitro* i *in vivo*, które sugerowały korzyści ze stosowania iSGLT2 w pomiarach dysfunkcji śródbłonna, homeostazy komórek mięśni gładkich naczyń i sztywności naczyń [3]. Badanie EMPA-HEART CardioLink-6 wykazało, że sześciomiesięczne leczenie empagliflozyną było związane z wzrostem proliferacji proangiogennych i progenitorowych komórek szpikowych, proangiogennych spolaryzowanych makrofagów M2 oraz wzrostem stężenia przeciwutleniającej katalazy [32]. Jednocześnie zaobserwowano zmniejszenie liczby prozapalnych komórek prekursorowych granulocytów i spolaryzowanych makrofagów M1. Stymulacja proliferacji angiogennych komórek progenitorowych szpiku kostnego oraz ich mobilizacja z kompartmentu centralnego do krwi obwodowej wraz ze wzrostem aktywności enzymów antyoksydacyjnych sprzyja regeneracji naczyń obwodowych [33]. We wstępnych badaniach kanagliflozyna łagodziła sztywność tętnic u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz sprzyjała przywróceniu przepływu krwi po niedokrwieniu kończyn dolnych [3]. Inhibitory SGLT2 zmniejszają sztywność tętnic i opór naczyniowy przez zmniejszenie aktywacji komórek śródbłonna, stymulację bezpośredniego rozluźniania naczyń i łagodzenie dysfunkcji śródbłonna lub ekspresji komórek promiażdżycowych. Zarówno empagliflozyna, jak i dapagliflozyna modulują biodostępność tlenu azotu poprzez hamowanie tworzenia reaktywnych form tlenu (ang. *reactive oxygen species*; ROS), które są jednym z głównych



Rycina 1. Podsumowanie efektów działania inhibitorów SGLT2 na poszczególne narządy i tkanki (część I)* [6-10,16-17,23-26,28-29,31-33]

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

Figure 1. Summary of the effects of SGLT2 inhibitors on individual organs and tissues (part I) [6-10,16-17,23-26,28-29,31-33]

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

induktorów starzenia się i dysfunkcji śródbłonna [33]. Flozyny wykazują również skuteczność w przywracaniu homeostazy śródbłonna poprzez zmniejszanie starzenia wywołanego wieloma stresorami, poprawę reaktywności naczyń, tłumienie wewnątrzkomórkowego stresu oksydacyjnego i równoważenie lokalnego układu angiotensyny. Ponadto iSGLT2 poprawiają metabolizm energetyczny, autofagię, degradację lizosomalną, funkcję naczyń oraz zmniejszają odpowiedź zapalną. Uczyniło to flozyny potencjalnymi lekami zapobiegającymi starzeniu się naczyń, jak również związanych z tym procesem zaburzeniom [34,35].

Retinopatia cukrzycowa to mikronaczyniowe powikłanie wykrywane u pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2, które pogarsza widzenie, prowadząc do utraty wzroku. Zahamowanie starzenia się naczyń siatkówki

u pacjentów z cukrzycą ma duże znaczenie i jest efektem działania iSGLT2. Badanie kliniczne z udziałem 59 pacjentów z cukrzycą wykazało, że w porównaniu z pacjentami otrzymującymi *placebo* przepływ w naczyniach włosowatych siatkówki u pacjentów leczonych dapagliflozyną był znacznie zmniejszony po 6 tygodniach, a stan siatkówki uległ poprawie [35,36]. Wykazano także, że iSGLT2 mają pozytywny wpływ terapeutyczny na nefropatię cukrzycową. Badanie wykazało, że leczenie empagliflozyną przez 4 tygodnie może zmniejszyć hiperglikemię, HbA1c i poziomy ekspresji markerów stresu oksydacyjnego i makrofagów u pacjentów z nefropatią cukrzycową. W części II autorzy przedstawiają wpływ inhibitorów SGLT2 na serce, nerki, płuca i mózg.

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

- Singh M, Kumar A. Risks Associated with SGLT2 Inhibitors: An Overview. *Curr Drug Saf.* 2018;13(2):84-91.
- Wright EM. SGLT2 Inhibitors: Physiology and Pharmacology. *Kidney360.* 2021;2(12):2027-37.
- Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. *Annu Rev Physiol.* 2021;83:503-28.
- Miedziaszczyk M, Ciabach P, Błaszczak D, et al. Interakcje nowych leków przeciwcukrzycowych. *Farm Współcz.* 2019;12:185-93.
- Braunwald E. SGLT2 inhibitors: the statins of the 21st century. *Eur Heart J.* 2022;43(11):1029-30.
- Forst T, Falk A, Andersen G, et al. Effects on α - and β -cell function of sequentially adding empagliflozin and linagliptin to therapy in people with type 2 diabetes previously receiving metformin: An exploratory mechanistic study. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(4):489-95.
- Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest.* 2014;124(2):499-508.
- Ekhholm E, Hansen L, Johnsson E, et al. Combined treatment with saxagliptin plus dapagliflozin reduces insulin levels by increased insulin clearance and improves β -cell function. *Endocr Pract.* 2017;23(3):258-65.
- Merovci A, Mari A, Solis-Herrera C, et al. Dapagliflozin lowers plasma glucose concentration and improves β -cell function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(5):1927-32.
- Forst T, Alghdhan MK, Fischer A, et al. Sequential Treatment Escalation with Dapagliflozin and Saxagliptin Improves Beta Cell Function in Type 2 Diabetic Patients on Previous Metformin Treatment: An Exploratory Mechanistic Study. *Horm Metab Res.* 2018;50(5):403-7.
- Polidori D, Mari A, Ferrannini E. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, improves model-based indices of beta cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2014;57(5):891-901.
- Merovci A, Abdul-Ghani M, Mari A, et al. Effect of Dapagliflozin With and Without Acipimox on Insulin Sensitivity and Insulin Secretion in T2DM Males. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(3):1249-56.
- Al Jobori H, Daniele G, Adams J, et al. Empagliflozin Treatment Is Associated With Improved β -Cell Function in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1402-7.
- Luo M, Kong X, Wang H, et al. Effect of Dapagliflozin on Glycemic Variability in Patients with Type 2 Diabetes under Insulin Glargine Combined with Other Oral Hypoglycemic Drugs. *J Diabetes Res.* 2020;2020:6666403.
- Wilding JP, Charpentier G, Hollander P, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. *Int J Clin Pract.* 2013;67(12):1267-82.
- Sumida Y, Yoneda M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J Gastroenterol.* 2018;53(3):362-76.
- Wei Q, Xu X, Guo L, et al. Effect of SGLT2 Inhibitors on Type 2 Diabetes Mellitus With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:635556.
- Vanni E, Bugianesi E. Editorial: utility and pitfalls of Fatty Liver Index in epidemiologic studies for the diagnosis of NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(4):406-7.
- Mirarchi L, Amodio S, Citarrella R, et al. SGLT2 Inhibitors as the Most Promising Influencers on the Outcome of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3668.
- Saffo S, Taddei T. SGLT2 inhibitors and cirrhosis: A unique perspective on the comanagement of diabetes mellitus and ascites. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2018;11(6):141-4.
- Shimizu M, Suzuki K, Kato K, et al. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(2):285-92.
- Voorrips SN, Saucedo-Orozco H, Sánchez-Aguilera PI, et al. Could SGLT2 Inhibitors Improve Exercise Intolerance in Chronic Heart Failure? *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8631.

23. MacDonald TL, Pattamaprapanont P, Cooney EM, et al. Canagliflozin Prevents Hyperglycemia-Associated Muscle Extracellular Matrix Accumulation and Improves the Adaptive Response to Aerobic Exercise. *Diabetes*. 2022;71(5):881-93.
24. Naznin F, Sakoda H, Okada T, et al. Canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, attenuates obesity-induced inflammation in the nodose ganglion, hypothalamus, and skeletal muscle of mice. *Eur J Pharmacol*. 2017;794:37-44.
25. Otsuka H, Yokomizo H, Nakamura S, et al. Differential effect of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, on slow and fast skeletal muscles from nondiabetic mice. *Biochem J*. 2022;479(3):425-44.
26. Op den Kamp YJM, Gemmink A, de Ligt M, et al. Effects of SGLT2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes on skeletal muscle cellular metabolism. *Mol Metab*. 2022;66:101620.
27. Nugrahaningrum DA, Marcelina O, Liu C, et al. Dapagliflozin Promotes Neovascularization by Improving Paracrine Function of Skeletal Muscle Cells in Diabetic Hindlimb Ischemia Mice Through PHD2/HIF-1 α Axis. *Front Pharmacol*. 2020;11:1104.
28. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(12):761-72.
29. Xu L, Ota T. Emerging roles of SGLT2 inhibitors in obesity and insulin resistance: Focus on fat browning and macrophage polarization. *Adipocyte*. 2018;7(2):121-8.
30. Masson W, Lavallo-Cobo A, Nogueira JP. Effect of SGLT2-Inhibitors on Epicardial Adipose Tissue: A Meta-Analysis. *Cells*. 2021;10(8):2150.
31. Bakkar NZ, AlZaim I, El-Yazbi AF. Depot-specific adipose tissue modulation by SGLT2 inhibitors and GLP1 agonists mediates their cardioprotective effects in metabolic disease. *Clin Sci (Lond)*. 2022;136(22):1631-51.
32. Hess DA, Terenzi DC, Trac JZ, et al. SGLT2 Inhibition with Empagliflozin Increases Circulating Provascular Progenitor Cells in People with Type 2 Diabetes Mellitus. *Cell Metab*. 2019;30(4):609-13.
33. Adam CA, Anghel R, Marcu DTM, et al. Impact of Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors on Arterial Stiffness and Vascular Aging-What Do We Know So Far? (A Narrative Review). *Life (Basel)*. 2022;12(6):803.
34. Dhakal B, Shiwakoti S, Park EY, et al. SGLT2 inhibition ameliorates nano plastics-induced premature endothelial senescence and dysfunction. *Sci Rep*. 2023;13(1):6256.
35. Ott C, Jumar A, Striepe K, et al. A randomised study of the impact of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):26.
36. Liu L, Ni YQ, Zhan JK, et al. The Role of SGLT2 Inhibitors in Vascular Aging. *Aging Dis*. 2021;12(5):1323-36.