

Aleksandra Kulik¹, Piotr Rozentryt^{1,2}

¹Katedra Chorób Przewlekłych i Zagrożeń Cywilizacyjnych, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²III Katedra i Kliniczny Oddział Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Nowe spojrzenie na mechanizmy działania blokerów kotransportera sodowo-glukozowego typu 2

Wstęp

W ciągu ostatnich dwóch wieków czas trwania ludzkiego życia bardzo się wydłużył. Dla przykładu, w Szwecji w ciągu 170 lat czas życia populacji się podwoił [1]. Ceną tego sukcesu jest jednak wzrost częstości występowania chorób przewlekłych, takich jak otyłość, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze czy przewlekła choroba nerek, których finalnym etapem są choroby układu krążenia i niewydolność serca.

Wprowadzenie przed ponad 10 laty do praktyki medycznej dapagliflozyny, pierwszego antagonisty kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (*sodium-glucose co-transporter-2* – SGLT2), reprezentującej glicflozyny (popularnie flozyny) – nową klasę leków obniżających stężenie glukozy, przetrwało długoletni zastój w skutecznym zwalczaniu chorobowości związanej z tymi przewlekłymi patologiami. Pierwsze obserwacje dokumentujące korzyści znacznie wykraczające poza spodziewaną redukcję glikemii spowodowały eksplozję badań zmierzających do ustalenia mechanizmów działania oraz potencjalnych efektów zdrowotnych tej nowej klasy leków w różnych grupach chorych. Przeprowadzone randomizowane badania kliniczne, w których uczestniczyło dotychczas ponad 70 tys. chorych o różnej charakterystyce klinicznej,

pozwołyły wykazać, że w zróżnicowanych populacjach obejmujących pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, z niewydolnością serca lub bez niej, obciążonych dodatkowo cukrzycą typu 2, ale także wolnych od tej choroby, w szerokim spektrum filtracji kłębuszkowej i albuminurii oraz niezależnie od stosowanej wcześniej terapii – podawanie flozyn wiąże się z redukcją o 25–30% ryzyka złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizację z powodu niewydolności serca. Jeszcze bardziej spektakularne, bo w granicach 30–40%, jest ograniczenie częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca [2].

Szczególnie uderzający jest fakt podobnego co do skali zmniejszenia ryzyka w patofizjologicznie bardzo odmiennych fenotypach niewydolności serca, zarówno ze zredukowaną, jak i zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory. Zważywszy dodatkowo częste, przekraczające 30–40%, współwystępowanie cukrzycy i przewlekłej choroby nerek u takich pacjentów, można się spodziewać bardzo złożonych i wielokierunkowych mechanizmów działania flozyn, lub alternatywnie wspólnego mechanizmu ingerującego w bardzo podstawowy proces adaptacji i biologiczne przetrwanie organizmu w zmieniającym się środowisku.

Mechanizmom działania flozyn poświęcono już tysiące badań. Choć poznano zasadniczy mechanizm molekularny ich działania w obrębie nerek wiodący do glukozurii i zwiększonej natriurezy, nadal większość procesów odpowiedzialnych za globalny dobroczynny efekt ich podawania pozostaje w sferze hipotez. Niniejszy artykuł stanowi krótki przegląd najczęściej sugerowanych hipotetycznych mechanizmów działania flozyn. Wskazano wątpliwości podważające istotność kliniczną szeregu spośród postulowanych mechanizmów. Ostatnia część jest poświęcona hipotezie, która pozwala w sposób zintegrowany wytłumaczyć większość do tej pory obserwowanych działań klinicznych flozyn.

Zwiększona aktywność sympatyczna, w tym nakierowana na nerki, jest typową i niezależną od innych patologii cechą cukrzycy, choroby nerek i niewydolności serca, która przyczynia się do niekorzystnej przebudowy układu krążenia i nerek oraz pogarsza rokowanie [3]. Efektem tej nadmiernej stymulacji w obrębie nerek jest wydzielanie angiotensyny II i neprylizyny – obie odpowiadają za patologiczną przebudowę z włóknieniem serca i nerek, ale także za zwiększoną ekspresję w kanalikach bliższych nefronów białek SGLT2 oraz kotransporterów sodowo-protonowych typu 3 (HNE3) [4–6]. Te dwa ostatnie efekty powodują zwiększenie wolemii, wzrost ciśnienia tętniczego oraz przeciążenie komórek sodem i wapniem, co prowadzi do indukcji zapalenia, zwiększonego stresu oksydacyjnego i w końcu do włóknienia, a w przypadku miocytów także do fragmentacji potencjału czynnościowego i arytmii [7].

Modyfikacja czynników ryzyka

Jedną z pierwszych dyskutowanych grup mechanizmów odpowiedzialnych za korzystne oddziaływanie kliniczne flozyn są modyfikacje znanych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Wymienia się tutaj zwykle zmniejszenie masy ciała wynikające z utraty z moczem znacznego ładunku glukozy, redukcję ciśnienia tętniczego, której podłożem ma być zwiększona natriureza, oraz poprawę profilu lipidowego i zmniejszenie ektopowych depozytów tkanki tłuszczowej, które drogą parakrynną i poprzez mechaniczny ucisk niekorzystnie oddziałują na ważne narządy, na przykład nerki i serce.

Redukcja ciśnienia tętniczego wskazywana jest w większości badań dotyczących flozyn. Jedną z ostatnich metaanaliz, obejmująca 16 badań randomizowanych przeprowadzonych u pacjentów z cukrzycą stosujących flozyny, pozwoliła ocenić

skalę tej redukcji na 1,68 mm Hg (95% CI: od 2,7 do 0,66 mm Hg) w odniesieniu do skurczowego ciśnienia tętniczego i nie wykazała spadku ciśnienia rozkurczowego w czasie terapii tymi lekami [8]. Znaczenie tej redukcji pozostaje niejasne. Jest ona zbyt mała, aby wytłumaczyć skalę korzyści sercowo-naczyniowych i nerkowych obserwowanych na przykład podczas leczenia dapagliflozyną w badaniu DAPA-HF [9]. Jej kliniczne znacznie podważa dodatkowo brak wpływu leczenia empagliflozyną na ryzyko udaru mózgu – zdarzenia najsilniej związanego z nadciśnieniem tętniczym w badaniu EMPAREG-OUTCOME [10].

Podobne wątpliwości można wysunąć w odniesieniu do znaczenia ograniczonej do 1–3 kg i niepotwierdzonej we wszystkich badaniach redukcji masy ciała [11]. Wątpliwości te są istotne z uwagi na bardzo szybkie występowanie korzyści klinicznych, które mogą nawet poprzedzać redukcję masy ciała.

Znaczenie kliniczne potwierdzonego w metaanalizach zmniejszenia depozytów tłuszczowych w różnych lokalizacjach, w tym wokół serca i w wątrobie, także pozostaje niewyjaśnione. Trudno ocenić jego dobroczynny wpływ na zdrowie, mając na uwadze notowaną w metaanalizach równoległą redukcję masy mięśniowej – zjawisko stwarzające zagrożenie rozwojem lub pogłębieniem istniejącej sarkopenii, której negatywny wpływ na chorobowość i śmiertelność był wielokrotnie wykazywany [11, 12].

Poprawa czynności nerek ze zwiększeniem diurezy, natriurezy i ograniczeniem hiperfiltracji kłębuszkowej

Antagoniści SGLT2 zmniejszają resorpcję zwrotną sodu i glukozy w proksymalnym nefronie. Prowadzi to do zwiększenia ładunku sodu i chloru w jego dystalnym odcinku, dając tym samym możliwość skuteczniejszej wymiany sodu na potas. Zmniejsza to ryzyko hiperkaliemii u osób cukrzycą i/lub niewydolnością serca czy chorobą nerek. Ten bez wątplenia korzystny klinicznie efekt daje możliwość śmielszego leczenia inhibitorami konwertazy czy antagonistami receptora mineralokortykoidowego osób z wysokim ryzykiem hiperkaliemii, co może mieć pozytywny wpływ na rokowanie [13].

Ograniczenie transportu sodu w cewce proksymalnej, procesu o dużym zapotrzebowaniu na tlen i energię, w znacznym stopniu zmniejsza prawdopodobieństwo ostrego uszkodzenia nerek w warunkach ograniczonej dostępności tlenu [14]. To zjawisko, wykazywane zgodnie w większości ba-

dań, może także mieć istotne znaczenie kliniczne z uwagi na zwiększone ryzyko ostrego uszkodzenia nerek u pacjentów z cukrzycą, istniejącą wcześniej przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością serca lub w przypadku kombinacji tych patologii.

Wydaje się, że efekt zwiększonej diurezy i natriurezy, postulowany jako kluczowy dla korzyści klinicznych, w świetle nowszych badań może mieć ograniczone znaczenie. W jednym z takich badań zwiększone dobowe wydalanie sodu występowało jedynie w pierwszej dobie podawania leku u osoby z cukrzycą [15]. W innym 6-miesięczna terapia nie zwiększała frakcyjnego wydalania sodu z moczem [16]. Podobne obserwacje poczyniono u chorych z ostrą zdekompensowaną niewydolnością serca [17]. W badaniu tym obserwowano wprawdzie redukcję estymowanej objętości osocza, ale efekt ten wydawał się bardziej zależeć od diurezy osmotycznej wywołanej glukozurią, niż być spowodowanym zwiększoną natriurezą [18]. Niezależnie od powyższych ustaleń ważnym wnioskiem z tego badania było to, że pacjenci odnosili znaczące korzyści kliniczne mimo braku zwiększonej natriurezy, co przeczy tezie, że zwiększona natriureza jest warunkiem koniecznym dla uzyskania korzyści klinicznych u chorych w ostrej fazie niewydolności serca leczonych flozyną [18].

Redukcja hiperfiltracji poprzez zwężenie tętniczki doprowadzającej kłębuszka po podaniu SGLT2 jest postulowanym przez większość badaczy kluczowym mechanizmem odpowiedzialnym za nefroprotektoryjne działanie tych leków. Wskazuje się na rolę zmniejszonej albuminurii, której toksyczność dla nerek wykazywano już w przeszłości [19]. Znaczenie tego zjawiska jako mechanizmu ochronnego dla nerek podczas leczenia flozynami jest ostatnio podawane w wątpliwość. Choć niezależnie od obecności bądź braku cukrzycy nefroprotektoryjne działanie flozyn jest dokumentowane w prawie wszystkich dużych próbach klinicznych, skala korzyści nerkowych oraz sercowo-naczyniowych nie jest związana z wielkością redukcji albuminurii [14]. Podobne korzyści są obserwowane u chorych z niską i prawidłową filtracją, z niewielką bądź nasiloną albuminurią. Co więcej, zastosowanie sakubitrylu-walsartanu prowadzi do zwiększenia albuminurii, a jednocześnie wywiera efekty nefro- i kardioprotektoryjne [20].

Wszystko to nakazuje upatrywać korzyści klinicznych obserwowanych podczas leczenia SGLT2 w mechanizmach niezależnych od wielkości filtracji i zmian albuminurii.

Zapalenie

Proces zapalny o niskim nasileniu jest składnikiem obrazu laboratoryjnego zarówno pacjentów z cukrzycą, chorobą nerek, jak i pacjentów z niewydolnością serca. Jego nasilenie jest wprost związane z przebudową organów i gorszym rokowaniem [21–23]. Proces ten wiąże się z włóknieniem serca i przebudową nie tylko serca i nerek, lecz także dużych naczyń i mikrokrążenia. Finalnym etapem tych zjawisk jest progresja choroby nerek, rozwój niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory i niedokrwienie wielonarządowe [23]. Liczne badania doświadczalne na zwierzętach i badania kliniczne wskazują, że zastosowanie flozyn prowadzi do poprawy klinicznego profilu zapalenia, zmniejszenia stężenia cytokin zapalnych i ograniczenia włóknienia [24, 25].

Stres oksydacyjny

Zwiększona mitochondrialna produkcja cząstek aktywnego tlenu jest znanym czynnikiem związanym z progresją uszkodzeń wielu narządów, w tym serca i nerek [26]. Choć redukcję produkcji form aktywnego chemicznie tlenu odnotowywano w wielu badaniach podczas leczenia flozynami, mechanizmy tego zjawiska i jego znacznie kliniczne pozostają w sferze hipotez [27].

Struktura i funkcja serca oraz jego metabolizm energetyczny

Zarówno eksperymenty na zwierzętach, jak i liczne badania u ludzi wskazują, że stosowanie SGLT2 korzystnie wpływa na czynność skurczową i podatność rozkurczową serca oraz na jego strukturę [28]. Wśród mechanizmów mogących prowadzić do tych pozytywnych zmian wymienia się zmniejszenie ciśnienia tętniczego i objętości osocza powodujące, odpowiednio, redukcję obciążenia następczego i wstępnego serca. Dodatkowo przyczyną poprawy może być zmniejszenie nasilenia procesu zapalnego i polepszenie funkcji śródbłonka ze zwiększeniem przepływu wieńcowego.

Jednym z istotnych mechanizmów mogących prowadzić do poprawy czynności serca jest również modyfikacja profilu substratów energetycznych wykorzystywanych przez serce. Leczenie za pomocą SGLT2 powoduje utratę znacznych ilości glukozy z moczem, co indukuje stan przypominający efekt głodzenia. Kluczową cechą jest katabolizm kwasów tłuszczowych uwalnianych z adipocytów z następczą produkcją ciał ketonowych, przede wszystkim kwasu β -hydroksymasłowego przez

wątrobę [29]. Choć podawanie w infuzji kwasu β -hydroksymasłowego zwiększa kurczliwość i częstość rytmu serca, efektu tego nie stwierdzono u chorych leczonych SGLT2 [30]. Co więcej, obserwowany podczas stosowania flozyn wzrost produkcji ATP przez komórki mięśnia serca pozostaje bez związku ze wzrostem stężenia ciał ketonowych. W świetle tych i szeregu innych obserwacji należy wątpić w istotną rolę zwiększonej produkcji ciał ketonowych jako podłoża poprawy sprawności hemodynamicznej serca u osób leczonych flozynami. Przedstawione powyżej mechanizmy nie wyczerpują arsenału wszystkich badanych aktualnie procesów. Poza dyskutowanymi powyżej warto wymienić wpływ flozyn na mobilizację komórek progenitorowych naczyń, stymulację wydzielania erytropoetyny, poprawę funkcji naczyń i wiele innych, których szersze omówienie przekracza ramy tego opracowania.

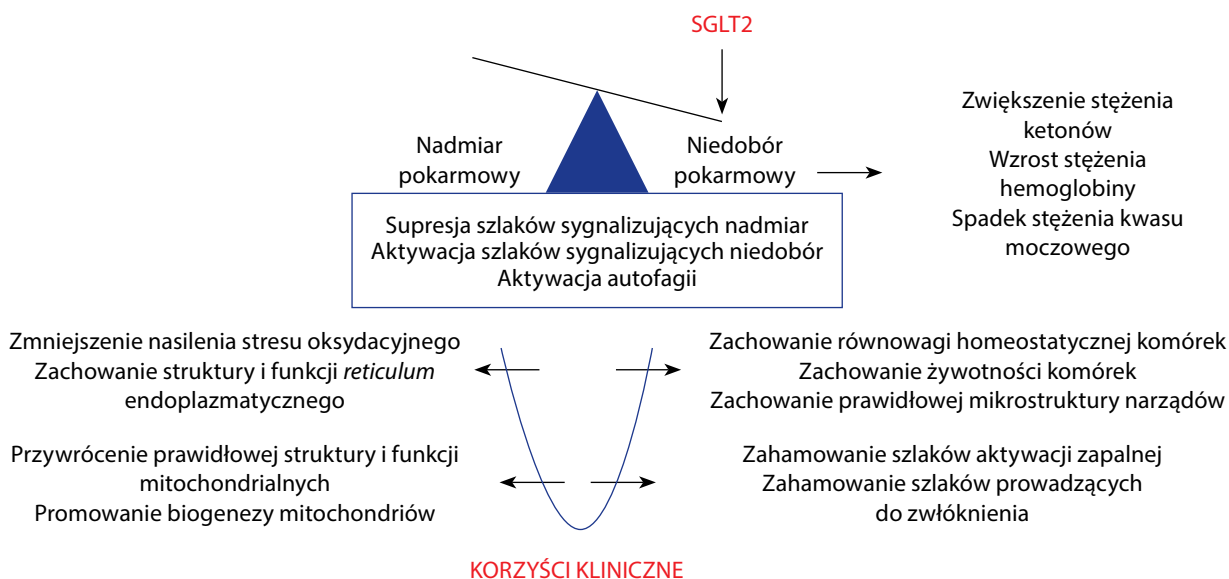
Hipoteza unifikacyjna korzyści z leczenia SGLT2

Ostatnio opublikowane badanie CALORIE potwierdza wysuniętą przed laty hipotezę, że ograniczenie spożycia kalorii bez restrykcji dotyczących zasadniczych składników odżywczych spowalnia proces biologicznego starzenia i może korzystnie wpływać na zdrowie [31].

Jedną z najważniejszych adaptacji ewolucyjnych ustrojów żywych jest zdolność do skutecznego przestrojenia organizmu do warunków niedoboru bądź nadmiaru składników odżywczych w otoczeniu. Taką zdolność posiadają wszystkie komórki eukariotyczne. W warunkach niedoboru zwiększa

się ekspresja szeregu białek, wśród których najistotniejsze są sirtuiny i kinaza aktywowana adenylozomonofosforanem (AMP) – kinaza AMPK. Jest ona aktywowana, gdy zasób energii w komórce reprezentowany stosunkiem stężeń ATP do AMP spada. Bez wdawania się w daleko idące rozważania molekularne należy podkreślić, że białka te i enzym AMPK modyfikują liczne szlaki biochemiczne prowadzące do oszczędzania energii i wyhamowania wszystkich kosztownych energetycznie procesów anabolicznych – rozplemu i przerostu komórek. Prowadzi to do redukcji stresu oksydacyjnego, wygaszania procesu zapalnego, poprawy funkcji mitochondriów i zmniejszenia wrażliwości na czynniki stresowe narządów charakteryzujących się wysokim zapotrzebowaniem na energię, w tym serca i nerek [32].

Procesem leżącym u podstaw tej adaptacji może być aktywacja autofagii, procesu odkrytego w latach 60. ubiegłego stulecia, który polega na uporządkowanym niszczeniu śmieci wewnątrzkomórkowych pozwalającym utrzymać homeostazę i prawidłową strukturę komórkową. Badania tego procesu prowadzone w Tokijskim Instytucie Technologii przez Yoshinori Ohsumi zostały w 2016 r. uhonorowane Nagrodą Nobla w dziedzinie medycyny i fizjologii [33]. Wykładnikami biochemicznymi typowymi dla stosowania SGLT2, i to niezależnie od profilu pacjentów, są zwiększone stężenie ketonów, cechy hipoksji tkankowej ze zwiększonym stężeniem hemoglobiny oraz zmniejszone stężenie kwasu moczowego – markera stresu oksydacyjnego. Jest to zestaw cech biochemicznych typowych dla ograniczonego spożycia kalorii [34]. Skala tych zmian



Rycina 1. Schematyczne przedstawienie hipotetycznego mechanizmu działania flozyn (zmodyfikowano na podstawie [37])

w odpowiedzi na leczenie flozynami pozostaje w statystycznym związku ze skalą klinicznych korzyści sercowo-naczyniowych i nerkowych [35, 36]. Argumentów potwierdzających tę hipotezę dostarcza biologia molekularna. Badania genetyczne odpowiednich mutacji oraz zwierząt modyfikowanych genetycznie sugerują, że ograniczenie ekspresji sirtuiny i AMPK prowadzi do dysfunkcji serca i nerek. Z kolei eksperymentalne zwiększenie ekspresji i aktywności tych białek powoduje zwiększenie oporności serca i nerek na rozmaite szkodliwe bodźce [37]. Wsparciem dla takiej koncepcji są także obserwacje wskazujące, że niezależnie od przyczyny eksperymentalnej kardiomiopatii czy nefropatii aktywność sirtuin i AMPK jest zmniejszona, a patologie te są nieodłączną cechą mutacji inaktywujących geny wspomnianych białek u ludzi [37].

Obserwacje te sugerują, że flozyny mogą wywoływać swoje dobroczynne efekty kliniczne drogą symulacji procesu ograniczeń kalorycznych i uruchamiać w ten sposób ewolucyjnie bardzo stare adaptacje komórkowe prowadzące do przestrojenia metabolizmu komórkowego do nowego środowiska. Na rycinie 1 przedstawiono uproszczony schemat hipotetycznego mechanizmu działania SGLT2 [37].

Przedstawiona wyżej hipoteza pozwala przekonująco wyjaśnić większość dobroczynnych efektów działania flozyn i jest jedną z ciekawszych koncepcji wykorzystania leku do przestrojenia metabolizmu ludzkiego organizmu w stronę zapewniającą lepsze życie.

Piśmiennictwo

- Gustafsson T, Ulfhake B. Sarcopenia: what is the origin of this aging-induced disorder? *Front Genet* 2021; 12: 688526.
- Giugliano D, Longo M, Caruso P i wsp. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the prevention of cardio-renal outcomes in type 2 diabetes: An updated meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 1672-1676.
- Petersson M, Friberg P, Eisenhofer G i wsp. Long-term outcome in relation to renal sympathetic activity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26: 906-913.
- Rafiq K, Fujisawa Y, Sherajee SJ i wsp. Role of the renal sympathetic nerve in renal glucose metabolism during the development of type 2 diabetes in rats. *Diabetologia* 2015; 58: 2885-2898.
- Wang XX, Levi J, Luo Y i wsp. SGLT2 protein expression is increased in human diabetic nephropathy: SGLT2 Protein inhibition decreases renal lipid accumulation, inflammation, and the development of nephropathy in diabetic mice. *J Biol Chem* 2017; 292: 5335-5348.
- Katsurada K, Nandi SS, Sharma NM i wsp. Enhanced expression and function of renal SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2) in heart failure: role of renal nerves. *Circ Heart Fail* 2021; 14: e008365.
- Al-Shamasi AA, Elkaffash R, Mohamed M i wsp. Crosstalk between sodium-glucose cotransporter inhibitors and sodium-hydrogen exchanger 1 and 3 in cardiometabolic diseases. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 12677.
- Li M, Yi T, Fan F i wsp. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on blood pressure in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21: 139.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE i wsp. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM i wsp. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128.
- Masson W, Lavalle-Cobo A, Nogueira JP. Effect of SGLT2-inhibitors on epicardial adipose tissue: a meta-analysis. *Cells* 2021; 10: 2150.
- Pan R, Zhang Y, Wang R i wsp. Effect of SGLT-2 inhibitors on body composition in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2022; 17: e0279889.
- Neuen BL, Oshima M, Agarwal R i wsp. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of hyperkalemia in people with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomized, controlled trials. *Circulation* 2022; 145: 1460-1470.
- Neuen BL, Young T, Heerspink HJL i wsp. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 845-854.
- Scholtes RA, Muskiet MHA, van Baar MJB i wsp. Natriuretic effect of two weeks of dapagliflozin treatment in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function during standardized sodium intake: results of the DAPASALT trial. *Diabetes Care* 2020; 44: 440-447.
- Opingari E, Verma S, Connelly KA i wsp. The impact of empagliflozin on kidney injury molecule-1: a subanalysis of the Effects of Empagliflozin on Cardiac Structure, Function, and Circulating Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes Cardiolink-6 trial. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35: 895-897.
- Boorsma EM, Beusekamp JC, Maaten JMT i wsp. Effects of empagliflozin on renal sodium and glucose handling in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 68-78.
- Patoulias D, Fragakis N, Rizzo M. The therapeutic role of SGLT-2 inhibitors in acute heart failure: from pathophysiologic mechanisms to clinical evidence with pooled analysis of relevant studies across safety and efficacy endpoints of interest. *Life* 2022; 12: 2062.
- Baines RJ, Brunskill NJ. Tubular toxicity of proteinuria. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 177-180.
- Mc Causland FR, Lefkowitz MP, Claggett B i wsp. Angiotensin-neprilysin inhibition and renal outcomes across the spectrum of ejection fraction in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2022; 24: 1591-1598.
- Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E i wsp. The role of inflammation in diabetes: current concepts and future perspectives. *Eur Cardiol* 2019; 14: 50-59.
- Tinti F, Lai S, Noce A i wsp. Chronic Kidney disease as a systemic inflammatory syndrome: update on me-

- chanisms involved and potential treatment. *Life* 2021; 11: 419.
23. Reina-Couto M, Pereira-Terra P, Quelhas-Santos J i wsp. Inflammation in human heart failure: major mediators and therapeutic targets. *Front Physiol* 2021; 12: 746494.
 24. Theofilis P, Sigris M, Oikonomou E i wsp. Anti-inflammatory potential of SGLT2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis of preclinical studies in rodents. *Eur Heart J* 2022; 43 (Suppl. 2).
 25. Scisciola L, Cataldo V, Taktaz F i wsp. Anti-inflammatory role of SGLT2 inhibitors as part of their anti-atherosclerotic activity: Data from basic science and clinical trials. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 1008922.
 26. Shi S, Zhang B, Li Y i wsp. Mitochondrial dysfunction: an emerging link in the pathophysiology of cardiorenal syndrome. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 837270.
 27. Yaribeygi H, Atkin SL, Butler AE i wsp. Sodium-glucose cotransporter inhibitors and oxidative stress: an update. *J Cell Physiol* 2019; 234: 3231-3237.
 28. Matsumura K, Sugiura T. Effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiac function and cardiovascular outcome: a systematic review. *Cardiovasc Ultrasound* 2019; 17: 26.
 29. Herring RA, Shojaee-Moradie F, Stevenage M i wsp. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin increases the oxidation of ingested fatty acids to ketones in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2022; 45: 1408-1415.
 30. Omar M, Jensen J, Frederiksen PH i wsp. Effect of empagliflozin on hemodynamics in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 2740-2751.
 31. Waziry R, Ryan CP, Corcoran DL i wsp. Effect of long-term caloric restriction on DNA methylation measures of biological aging in healthy adults from the CALERIE trial. *Nat Aging* 2023; 3: 248-257.
 32. Packer M. Autophagy-dependent and -independent modulation of oxidative and organellar stress in the diabetic heart by glucose-lowering drugs. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19: 62.
 33. Hornyak T. Profile: Yoshinori Ohsumi: The rise and rise of a biology superstar. *Nature* 2017; 543: S19-S19.
 34. Packer M. Role of deranged energy deprivation signaling in the pathogenesis of cardiac and renal disease in states of perceived nutrient overabundance. *Circulation* 2020; 141: 2095-2105.
 35. Fitchett D, Inzucchi SE, Zinman B i wsp. Mediators of the improvement in heart failure outcomes with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial. *ESC Heart Fail* 2021; 8: 4517-4527.
 36. Li J, Neal B, Perkovic V i wsp. Mediators of the effects of canagliflozin on kidney protection in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2020; 98: 769-777.
 37. 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; 146: 1383-1405.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Piotr Rozentryt
Katedra Chorób Przewlekłych i Zagrożeń Cywilizacyjnych
Wydział Zdrowia Publicznego
Śląski Uniwersytet Medyczny
ul. Piekarska 18
41-902 Bytom
e-mail: prozentryt@sum.edu.pl