

LATO, Marta, IBERSZER, Konrad, LITWINIUK, Maria, ZANIUK, Marcin, HURKAŁA, Kamil, ANTONIK, Dominika, DENYS, Barbara, GÓRA, Karolina, ZDZIENNICKI, Wojciech & ZIMNICKI, Patryk. The use of SGLT2 inhibitors in the treatment of cognitive disorders. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;25(1):27-39. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.25.01.003> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43556> <https://zenodo.org/record/7885146>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343.
Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences).
Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159.
Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023.
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 12.04.2023. Revised: 12.04.2023. Accepted: 02.05.2023. Published: 02.05.2023.

The use of SGLT2 inhibitors in the treatment of cognitive disorders Zastosowanie inhibitorów SGLT2 w leczeniu zaburzeń poznawczych

Marta Lato¹, Konrad Iberszer², Maria Litwiniuk³, Marcin Zaniuk⁴, Kamil Hurkała⁵, Dominika Antonik⁶, Barbara Denys⁷, Karolina Góra⁸, Wojciech Zdziennicki⁹, Patryk Zimnicki¹⁰

¹ Szpital Specjalistyczny im.J.Dietla w Krakowie, ul.Skarbowa 1, 31-121 Kraków, Poland

² Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, Poland

³ WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie, Al. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin, Poland

⁴ Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej MSWiA w Lublinie, ul. Grenadierów 3, 20-331 Lublin, Poland

⁵ Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II w Zamościu, ul. Aleje Jana Pawła II 10, 22-400 Zamość, Poland

⁶ 5 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Krakowie, ul. Wrocławska 1/3, 30-901 Kraków, Poland

⁷ WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie, Al. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin, Poland

⁸ Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, Poland

⁹ Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu - ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, Poland

¹⁰ Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej MSWiA w Lublinie, ul. Grenadierów 3, 20-331 Lublin, Poland

Marta Lato, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4121-3400>; e-mail: coronarysulcus@gmail.com

Konrad Iberszer, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4290-9883>; e-mail: konrad.iberszer@gmail.com

Maria Litwiniuk, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5396-7482>; e-mail: litwiniuk.mm@gmail.com

Marcin Zaniuk, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4643-0594>; e-mail: marcin.zaniuk@gmail.com

Kamil Hurkała, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5961-9894>; e-mail: kamilhurkala@gmail.com

Dominika Antonik, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7575-8016>; e-mail: antonikdominika97@gmail.com

Barbara Denys, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1951-1142>; e-mail: barbaradenys11@gmail.com

Karolina Góra, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5377-3010>; e-mail: gora.karolina7@gmail.com

Wojciech Zdziennicki, ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1254-9740>; e-mail: wojtekdzdzienicki@gmail.com

Patryk Zimnicki, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5808-8661>; e-mail: patryk.zimnicki.97@o2.pl

Abstract

Background: Dementia is a progressive and irreversible disease entity that affects memory, verbal fluency, thinking and the performance of daily activities. The most common type of dementia is Alzheimer's disease (AD). Currently, there are no specific therapies with established efficacy against cognitive decline or AD.

Objective: The aim of this study is to summarize the current knowledge about the effectiveness of SGLT2 inhibitors (SGLT2i) in the treatment of cognitive disorders.

Method and material: The article was created based on the PubMed database and the Polish Journal of Endocrinology. Articles were searched in English using the following keywords: SGLT2 inhibitors; dementia; Alzheimer type 3 diabetes mellitus.

State of knowledge: Patients with type 2 diabetes (TD2) are 1.5-2 times more likely to develop dementia than the general population. Dementia among diabetic patients is characterized by an earlier age of onset, slightly worse overall cognitive status and a higher prevalence of cognitive impairment in male patients. Diabetes and pre-diabetes shorten the time from the onset of mild cognitive impairment (MCI) to the development of full-blown dementia.

Conclusions: The use of SGLT2i is associated with reduced mortality from dementia, in contrast to insulin and sulfonylurea derivatives. SGLT2 inhibitors prevent cognitive impairment more potently than dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. Taking empagliflozin for one month, is associated with improved cognitive function and increased scores on the Montreal Cognitive Assessment scale.

Keywords: SGLT2 inhibitors; type 2 diabetes mellitus; neuroprotection; oxidative stress; mTOR; Alzheimer disease; Parkinson disease.

1. Wstęp

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2i), są lekami przeciwcukrzycowymi dostępnymi od dekady o wielokierunkowym działaniu. Obniżają one stężenie glukozy, niezależnie od zdolności komórek komórek β do produkcji insuliny. Początkowo stosowane były wyłącznie w przypadku nietolerancji metforminy lub w połączeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi takimi jak pochodne sulfonilomocznika.[1] W ostatnich latach wykazano dodatkowe korzyści wynikające ze stosowania inhibitorów SGLT2 (flozyn) w chorobach układu sercowo-naczyniowego i przewlekłej chorobie nerek.[2] W ciągu ostatnich lat w literaturze naukowej pojawia się coraz więcej dowodów na to, że inhibitory SGLT2 wykazują ponadto znaczny potencjał neuroprotekcyny. Zdolność do spowalniania procesu demencji przez SGLT2i jest niezwykle istotna, ponieważ prawdopodobieństwo rozwoju demencji u pacjentów z cukrzycą typu 2 (TD2) jest 1,5-2 razy większe niż w populacji ogólnej.[3] Długoterminowe badanie populacyjne przeprowadzone w Sztokholmie, wykazało, że cukrzyca oraz stan przedcukrzycowy skracają czas od pojawienia się łagodnych zaburzeń poznawczych (MCI) do rozwinięcia pełnoobjawowej demencji. Badania potwierdzają, że pacjenci z cukrzycą typu 2, którzy zażywają inhibitory SGLT2 mają niższe ryzyko wystąpienia zaburzeń poznawczych w porównaniu z pacjentami, którzy ich nie stosują.[4] Efekt ten jest silniej widoczny podczas stosowania dapagliflozyny, niż kanagliflozyny.[5] Ze względu na wspólne zaburzenia metaboliczne w ośrodkowym układzie nerwowym towarzyszące cukrzycy typu 2 i chorobie Alzheimera (AD), zwanej inaczej „cukrzycą mózgu” istnieje duże zainteresowanie znalezieniem odpowiedzi na pytanie czy leki przeciwcukrzycowe mogą przynosić korzyści w leczeniu AD.[6,7] Aktualnie prowadzone są również badania nad zastosowaniem inhibitorów SGLT2 w leczeniu choroby Parkinsona i innych zaburzeń neurologicznych.

2. Metodologia

Zamysłem poniższej pracy jest omówienie neuroprotekcynnego potencjału działania inhibitorów SGLT2 w leczeniu zaburzeń poznawczych i chorób neurologicznych. W tym celu wnikliwie przeanalizowaliśmy trwające i zakończone badania naukowe z ostatnich 4 lat oraz przeanalizowaliśmy liczne artykuły znalezione za pomocą głównej bazy naukowej (PubMed). Artykuły wyszukiwano w języku angielskim z użyciem następujących słów „SGLT2inhibitors”; „type 3 diabetes

mellitus’’; „dementia treatment’’; „parkinson disease’’; „alzheimer disease antidiabetics agents’’. Podczas tworzenia publikacji korzystaliśmy również z czasopisma „Endokrynologia Polska’’ i kwartalnika „Diabetes Care’’.

3. Charakterystyka inhibitorów SGLT2

Inhibitory SGLT obejmują dapagliflozynę, kanagliflozynę, empagliflozynę, luseogliflozynę, ertugliflozynę, tofogliflozynę.[3] W 2023 roku do rodziny inhibitorów SGLT2 dołączyła Beksagliflozyna pod marką Brenzavvy.[8] Flozyny swoją nazwę zawdzięczają wyizolowanej z miększu jabłka floryzynie, która jest naturalnym inhibitorem receptora SGLT1 i SGLT2.[9]

Receptory SGLT1 zlokalizowane są w jelicie, tchawicy, nerce, mózgu, jądrach, prostatie natomiast SGLT2 w nerce, mózgu, wątrobie, tarczycy, mięśni sercowym.[8]

RECEPTOR	EXPRESSED IN HUMAN TISSUES
SGLT1	Intestine, trachea, kidney, heart, testis, prostate, Purkinje cerebellum cells hippocampus pyramidal, pyramidal cells of the brain cortex, granular cells
SGLT2	Kidney, liver, thyroid, muscle heart, microvessels of the blood-brain barrier, amygdala, hypothalamus, periaqueductal gray

Figura 1. Rozmieszczenie receptorów SGLT1 i SGLT2.[6,8]

Pierwszą flozyną zarejestrowaną do leczenia w Unii Europejskiej w 2012 roku była dapagliflozyna. W Polsce dostępne są głównie empagliflozyna (Jardiance), dapagliflozyna (Forxiga) i kanagliflozyna (Invocana), refundowane w cukrzycy typu 2 w której cele terapeutyczne nie są osiągnięte mimo leczenia dwoma lekami przeciwcukrzycowymi.[2,9] Głównym i najczęściej opisywanym mechanizmem działania flozyn jest blokada receptora SGLT2 w dystalnym kanaliku nefronu, co zmniejszają wychwyty zwrotny glukozy i nasila jej wydalanie z moczem. Nasilenie diurezy osmotycznej z natriurezą, zmniejszenie objętości krążącego osocza i obniżenie ciśnienia w kłębuszku nerkowym jest najsilniej udowodnionym mechanizmem ochrony nerek. Glukozeria wywoływana przez flozyny nie wiąże się ze zwiększeniem ryzyka hipoglikemii. Kardioprotekcyjny efekt działania tych leków polega na zahamowaniu układu renina-angiotensyna-aldosteron, który jest zwiększony w niewydolności serca oraz zmniejszeniu obciążenia wstępnego poprzez wywołanie diurezy osmotycznej.[1] Inhibitory SGLT2 istotnie wpływają na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego tj. masę ciała, ciśnienie tętnicze, funkcję nerek, stężenie LDL, kwasu moczowego oraz sztywność tętnic.[2] Ponadto flozyny powodują wzrost hematokrytu i ciał ketonowych, oraz poprawę aktywności enzymów wątrobowych w stłuszczeniu i zwłóknieniu wątroby u pacjentów z cukrzycą typu 2.

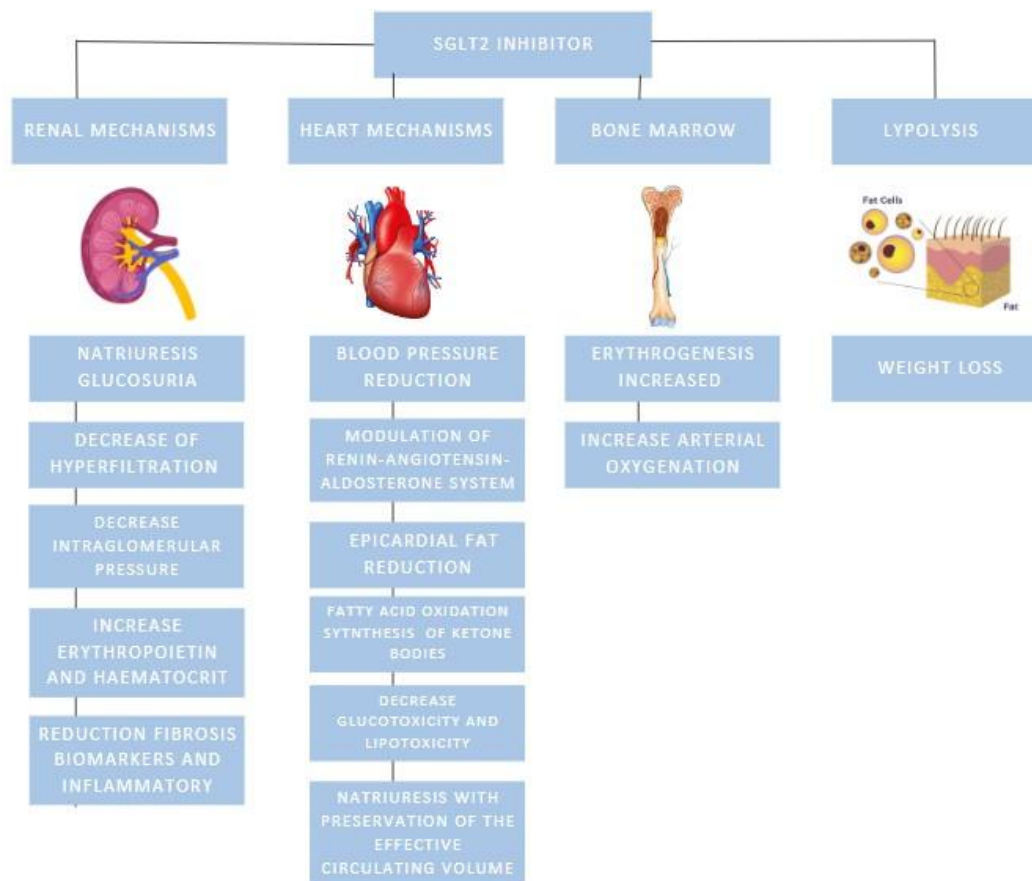


Figura 2. Mechanizmy działania inhibitorów SGLT2.[1,2,6]

Ograniczeniami w stosowaniu flozyn są zaawansowana niewydolność nerek, odwodnienie, ciężka niewydolność wątroby.[2,10] Głównymi działaniami niepożądanymi inhibitorów SGLT2 są zakażenia układu moczowego szczególnie grzybicze, hipotensja, omdlenia, zawroty głowy oraz normoglikemiczna kwasica ketonowa. [2,8] Działania niepożądane związane ze stosowaniem inhibitorów SGLT2 są rzadkie i występują częściej u pacjentów w podeszłym wieku, przyjmujących duże dawki diuretyków i z dysfunkcją nerek.

4. Neuroprotecyjne działanie inhibitorów SGLT2

Mechanizmy neuroprotecyjne działania inhibitorów SGLT2 można podzielić na receptorowe- odbywające się poprzez hamowanie receptorów SGLT1 i SGLT2 w OUN oraz niereceptorowe. Do mechanizmów niereceptorowych zaliczamy ich wpływ na ilość reaktywnych form tlenu (ROS), parametry stanu zapalnego w OUN, aterogenezę, oraz poziom BDNF (czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego). Właściwości te przynoszą korzyści u pacjentów chorych na padaczkę, chorobę Alzheimera, chorobę Parkinsona, demencję i chorych po udarze niedokrwiennym.[7]

4.1 Wpływ flozyn na OUN poprzez hamowanie receptorów SGLT1 i SGLT2 oraz ilość BDNF (czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego)

W ośrodkowym układzie nerwowym wyróżniamy receptory SGLT1 i w mniejszej ilości SGLT2. Występują one licznie w obszarach warunkujących regulację autonomiczną, sercowo-naczyniową i kontrolę przyjmowania pokarmu.[7] Receptory SGLT1 w ośrodkowym układzie nerwowym zlokalizowane są głównie w komórkach piramidalnych kory mózgu, komórkach ziarnistych i komórkach mózdzku Purkinjego. W hipokampie, mózdzku i barierze krew-mózg obecne są natomiast receptory SGLT2. Zablokowanie SGLT1 zmniejsza ryzyko incydentów niedokrwienia OUN, natomiast zmniejszenie stresu oksydacyjnego, stanu zapalnego i apoptozy odbywa się dzięki zablokowaniu SGLT2.[6] Największe powinowactwo do SGLT1 przy jednoczesnym hamowaniu SGLT2 wykazuje sotagliflozyna, natomiast najsilniejszą selektywność do SGLT2 wykazuje

empagliflozyna (2500-krotnie)> dapagliflozyna (1200-krotnie)> kanagliflozyna (250-krotnie).[7] Pierwszy eksperyment oceniający wpływ empagliflozyny na podniesienie poziomu mózgowego BDNF (czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego) przeprowadzono na myszach. Empagliflozyna znacząco złagodziła zaburzenie funkcji poznawczych u myszy otyłych z cukrzycą typu 2.[11] BDNF odgrywa kluczową rolę we wzroście i plastyczności neuronów, a ocena jego stężenia w surowicy pacjentów chorujących na cukrzycę potwierdza, że neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF) odgrywa istotną rolę w regulowaniu neuroplastyczności związanej z pamięcią w hipokampie. Badanie opisane przez Yan Feng Zhen i wsp. potwierdza pozytywny związek między obniżonym poziomem BDNF w surowicy, a opóźnienie zapamiętywania w grupie chorych na cukrzycę.[12]

4.2 Wpływ flozyn na pracę mitochondriów i produkcję reaktywnych formy tlenu (ROS)

Dobrze poznanym mechanizmem wpływającym na zapobieganie chorobom neurologicznym, kardiologicznym i cukrzycy jest przeciwutleniające działanie kanagliflozyny, dapagliflozyny i empagliflozyny.[13] Utlenianie zachodzi w mitochondriach występujących w dużej ilości w tkance nerwowej, a zaburzenia ich funkcji odgrywają kluczową rolę w patomechanizmie neurodegeneracji. Inhibitory SGLT2 powodują wzrost stężenia katalazy i glutationu przez co redukują ilość reaktywnych form tlenu (ROS) oraz zmniejszają stężenie dialdehydu malonowego (MDA).[14] Skuteczność inhibitorów SGLT2 w stabilizacji funkcji mitochondriów potwierdzają badania w modelu szczurzym. Podaż dapagliflozyny szczurom poprawia funkcję mitochondriów zmniejszając ich obrzęk i stabilizując ładunek błony komórkowej.[7]

4.3 Rola flozyn w regulacji parametrów stanu zapalnego oraz aterogenezy- jako pozostałe niereceptorowe mechanizmy neuroprotektyjne

Badanie prospektywne kontrolne kohorty pacjentów z cukrzycą typu drugiego Francesca Iannantuoni i wsp. wykazało zwiększenie w leukocytach po 24 tygodniach leczenia empagliflozyną ekspresji s-reduktazy i katalazy glutationu oraz spadek poziomu interleukiny 10 (IL-10), białka ostrej fazy (CRP) i mieloperoksydazy (MPO) co dowodzi jej przeciwutleniającego działania oraz zdolności do zmniejszania stanu zapalnego w ośrodkowym układzie nerwowym.[14] Właściwości przeciwzapalne inhibitorów SGLT2 głównie przypisywane są zmniejszeniu poziomu NF- κ B, co zmniejsza ekspresję IL-1 β i TNF- α . Innym mechanizmem działania inhibitorów SGLT2, który zmniejsza ryzyko otyłości i pogorszenia funkcji poznawczych jest ich działanie przeciwmiażdżycowe, zwłaszcza w tętnicach szyjnych zewnątrzczaszkowych.[15] Do głównych czynników prozapalnych biorących udział w aterogenezy obniżanych przez inhibitory SGLT2 należą: czynnik martwicy nowotworów (TNF), interleukina 6 (IL-6), białko chemotaktyczne monocytów-1 (MCP-1), a także waskularna cząsteczka adhezyjna komórek 1 (VCAM-1). Ganbaatar i in. w swoim badaniu wykazali, że leczenie empagliflozyną zmniejsza wielkość zmian miażdżycowych w łuku aorty przez odkładanie lipidów i ekspresję MCP-1. W innych badaniach natomiast kanagliflozyna wykazała zdolność hamowania aterogenezy poprzez hamowanie proliferacji komórek śródbłonna (EC). Efekt ten wykazano w komórkach śródbłonna ludzi i myszy i był on specyficzny dla kanagliflozyny, z wyłączeniem innych inhibitorów SGLT2 biorących udział w badaniu takich jak empagliflozyna i dapagliflozyna.[16]

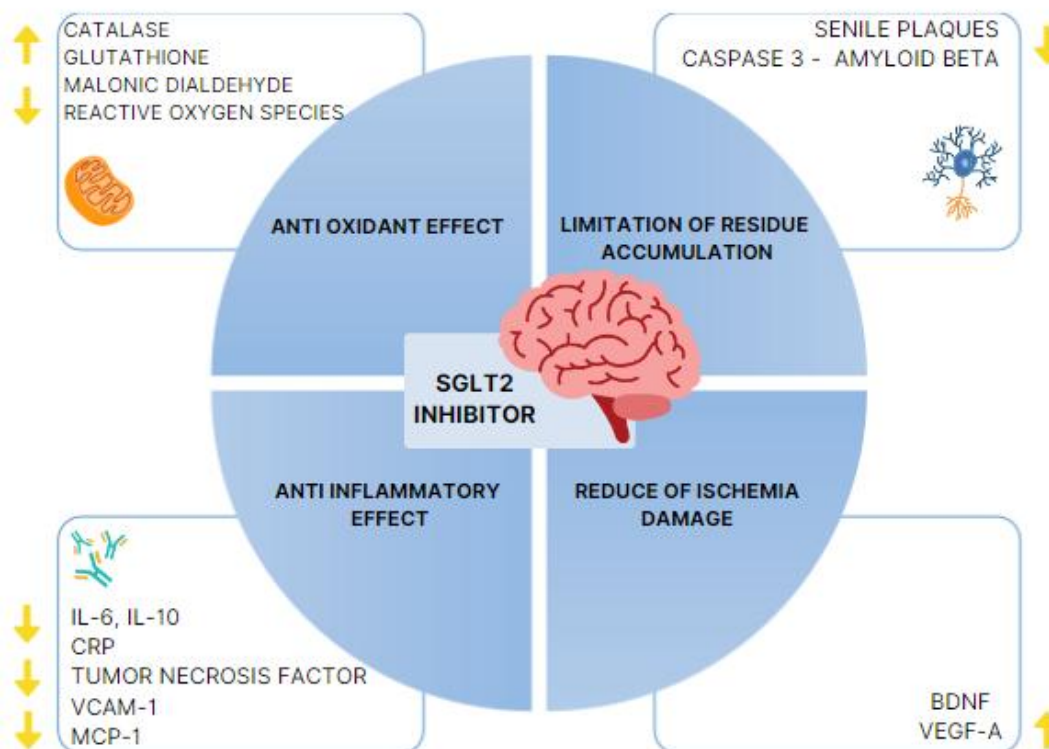


Figura 3. Pozareceptorowe mechanizmy neuroprotektoryjne działania inhibitorów SGLT2.[[6,7,14,15,16]

BDNF-Czynnik wzrostu śródbłonia naczyniowego, CRP-C Reactive Protein, Interleukina 6 (IL-6), Interleukina 10 (IL-10), Białko chemotaktyczne monocytów-1 (MCP-1), Waskularna cząsteczka adhezyjna komórek 1 (VCAM-1), VEGF-A-czynnik wzrostu śródbłonia naczyniowego A.

5. Wspólne mechanizmy patofizjologiczne łączące chorobę Alzheimera z cukrzycą typu 2

Choroba Alzheimera jest najczęstszym powodem demencji na świecie. Powoduje ona utratę funkcji poznawczych na skutek gromadzenia blaszek amyloidowych w wyniku agregacji peptydów amyloidu β ($A\beta$) i uszkodzenia neuronów przez sploty neurofibrylarne NFT - agregatów białka tau, wiążącego się z mikrotubulami.[3] Najbardziej znanym wczesnym objawem choroby są zaburzenia pamięci dotyczące teraźniejszości i orientacji przestrzennej. Według metaanalizy przeprowadzonej przez Zhang J. i wsp. pacjenci z cukrzycą typu 2 mają o 53% większe względne ryzyko choroby Alzheimera niż osoby bez cukrzycy.[7] Badania wykazały, że AD i T2DM mają wiele wspólnych mechanizmów patofizjologicznych związanych z opornością na insulinę, zaburzeniami sygnalizacji szlaku PIK/AKT, szlaku mTOR, dysfunkcją mitochondriów oraz nasilonym stanem zapalnym.

5.1 Alzheimer jako choroba metaboliczna spowodowana opornością na insulinę w mózgu

Insulinooporność towarzyszy 80% pacjentów chorujących na AD i zwiększa ryzyko otępienia, nawet u osób bez cukrzycy.[7,16] Związek między szlakami insuliny i IGF a zdolnością do zapamiętywania udowodniły liczne badania epidemiologiczne i obrazowe mózgu. Mózgi pacjentów z „wczesną postacią” AD w badaniach pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) nazywane są „cukrzycą typu 3”.[3] Pojęcie cukrzycy typu 3 naukowcy niedawno zdefiniowali jako postępującą oporność na insulinę w mózgu, która przyczynia się do nagromadzenia neurotoksyn sprzyjających neurodegeneracji. Osłabienie wiązania insuliny jest najsilniejsze w miejscach gdzie jest ona najsilniej wiązana tj. w opuszcze węchowej, korze mózgowej i hipokampie czyli w strukturach które odpowiadają za konsolidację pamięci.[16] Insulinooporność w ośrodkowym układzie nerwowym, stan zapalny i stres oksydacyjny nasilają fosforylację, agregację i polimeryzację białka $A\beta$ i tau.[7,16] Kumulację $A\beta$ w mózgu tłumaczy również zależność klirensu $A\beta$ od obecności insuliny w mózgu.[16]

5.2 Zaburzenia funkcji mitochondriów w Alzheimerze

Stres oksydacyjny jest kluczowym czynnikiem patogennym zarówno w chorobach neurodegeneracyjnych, jak i metabolicznych. Jednymi z najwcześniejszych nieprawidłowości oraz najważniejszych cech progresji Alzheimerza są niewydolne mechanizmy oksydacyjne mitochondriów w neuronach. W badaniach Ronnback A. i in. na transgenicznym modelu myszy AD potwierdzono związek między dysfunkcją mitochondriów, a odkładaniem ludzkiego białka prekursorowego amyloidu (APP). W innych badaniach wykazano, że insulinooporność u myszy wiązała się ze wzrostem markerów uszkodzeń oksydacyjnych w komórkach kory mózgowej, co dowodzi że insulinooporność sprzyjający stresowi oksydacyjnemu prowadzący do neurodegeneracji.[17]

5.3 Zaburzenia szlaków metabolicznych w Chorobie Alzheimerza

W patogenezie choroby Alzheimerza główną rolę odgrywają zaburzenia szlaku PIK/AKT oraz mTOR. Szlak PIK/AKT w warunkach prawidłowych jest pobudzany przez insulinę do wzmocnienia aktywności neuroprzekazników za pośrednictwem receptora kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA) biorącego udział w procesach poznawczych. Hamowanie aktywacji kinazy 3-fosfatydyloinozytolu-4,5-bisfosforanu PIK/AKT przez insulinooporność prowadzi do nasilonej aktywacji kinazy syntazy glikogenu 3β (GSK3- β), która jest mediatorem śmierci komórki i zwiększa fosforylację białka tau i odkładanie beta amyloidu. Oprócz szlaków sygnałowych insuliny PI3K/AKT, na szczególne uwzględnienie w patogenezie otępienia nie tylko w chorobie Alzheimerza zasługuje sygnalizacja mTOR.[3] Szlak ten pobudzany jest przez aminokwasy, glukozę oraz czynniki wzrostu.[18] Jego główną funkcją jest udział w magazynowaniu energii za pośrednictwem insuliny, hamowanie katabolizmu i aktywowanie odpowiedzi zapalnej. Sygnalizacja mTOR (mTOR, ang. mammalian target of rapamycin) jest ponadto kluczowa w powstawaniu i progresji cukrzycy, chorób neurologicznych, nowotworów i chorób układu sercowo-naczyniowego.[18,19] W ośrodkowym układzie nerwowym za pośrednictwem szlaku mTOR zachodzi rozwój wypustek aksonalnych i dendrytycznych, synaptogeneza, plastyczność synaptyczna oraz uczenie się i formowanie pamięci. [19] Hipotezę zapalną choroby Alzheimerza związaną z aktywacją szlaku mTOR potwierdza podwyższony poziom cytokin zapalnych i prostaglandyn wydzielanych przez astrocyty w badaniach pośmiertnych zwłok mózgow pacjentów chorych na AD.[20] Aktywacja szlaku mTOR powoduje progresję chorób neurodegeneracyjnych, które związane są z odkładaniem się białka, takich jak choroba Alzheimerza, Parkinsona oraz Płąsawica Huntingtona. [7,19]

6. Zastosowanie inhibitorów SGLT2 w chorobie Alzheimerza (AD)

Obecnie zatwierdzone metody leczenia choroby Alzheimerza ograniczone są do inhibitorów cholinoesterazy i memantyny lub kombinacji tych środków. Memantyna antagonistą receptora N-metylo-D-asparaginianu, zalecana jest u pacjentów z chorobą Alzheimerza o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.[21] Duże kontrowersje budzi stosowanie Aducanumabu przeciwciała monoklonalnego, skierowanego przeciwko agregatom amyloidu beta ($A\beta$), w terapii choroby Alzheimerza.[22] W ostatnich latach próba wprowadzenia nowych leków kończyła się niejednokrotnie niepowodzeniem w większych badaniach fazy III. Wysoki wskaźnik nieskuteczności opracowywanych terapii dla choroby Alzheimerza wynika w dużej mierze z niepełnego poznania złożonych patomechanizmów choroby.[23] Wobec niskiej skuteczności powyższych leków, wciąż poszukiwane są nowe leki mogące wpływać na zahamowanie progresji choroby. Biorąc pod uwagę wyraźny związek zaburzeń metabolicznych w AD i T2D, możliwe wydaje się być leczenie AD za pomocą leków przeciwcukrzycowych. Mózgi osób przyjmujących leki przeciwcukrzycowe, wykazują mniejszą liczbę płytek amyloidowych w badaniach sekcyjnych, niż osób nie stosujących leków hipoglikemizujących.[24] Mechanizmy działania inhibitorów SGLT2 które mogą wpływać na zahamowanie rozwoju choroby Alzheimerza zostały przedstawione na Figurze 3 i zostały szczegółowo omówione w pierwszej części tego artykułu.

Role of SGLT2 inhibitors connected to Alzheimer disease treatment

MECHANISM	SOTAGLIFLOZIN	CANAGLIFLOZIN	DAPAGLIFLOZIN	EMPAGLIFLOZIN
Affinity for receptors	most affinity to SGLT1 receptors	most affinity to SGLT1 receptors	SGLT2 > SGLT1 affinity	most selective for SGLT2
Ability to inhibit acetylcholinesterase	Ki 5.6 μ M	Dual inhibitor of SGLT2 and AChE Ki 0.13 μ M	Ki 25.02 μ M	Ki 0.177 μ M
Anti-inflammatory	Not	✓	✓	✓
Oxidative stress reduction	✓	✓	✓	✓
Nervous system remodeling	Not	Not	Not	✓
mTOR pathway	Not	✓	✓	✓
BDNF level increase	Not	Not	Not	✓

Figura 4. Mechanizmy neuroprotektcyjne inhibitorów SGLT2 odgrywające kluczową rolę w leczeniu choroby Alzheimera.[13]

Naukowcy skupiają się głównie na wpływie inhibitorów SGLT2 na funkcję mitochondriów i szlak mTOR. Nasilenie utraty glukozy z moczem, przywraca nocny katabolizm, dzięki czemu inhibitory SGLT2 zmniejszają nieograniczoną aktywację szlaku mTOR. Szlak ten jest dobrze poznanym celem leczenia AD, a zahamowanie przekazywania mTOR zmniejsza hiperfosforylację białka tau i tworzenie blaszek amyloidowych w mózgu oraz nasila mitofagię i degradację lizosomów.[3,25] Zmniejszenie hiperaktywacji szlaku mTOR przejawia się łagodzeniem funkcji poznawczych i zmniejszeniem stanu zapalnego w ośrodkowym układzie nerwowym.[7] W pracy Lin i in. na myszach potwierdzono skuteczność empagliflozyny w redukcji stresu oksydacyjnego, a ponadto wykazano że podnosi ona stężenie mózgowego czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF), zapobiegając utracie funkcji poznawczych. Inhibitory SGLT2 podobnie jak najważniejsza grupa leków stosowanych w leczeniu Choroby Alzheimera, przyczyniają się do poprawy funkcji poznawczych poprzez hamowanie acetylcholinoesterazy (AChE). Kanagliflozyna wykazuje największy potencjał w badaniach *in silico* do hamowania acetylcholinoesterazy i określana jest mianem „podwójnego inhibitora SGLT2 i acetylcholinoesterazy”. [7] Znacznie słabszą zdolność do hamowania AChE posiada empagliflozyna, która w badaniach na myszach potwierdziła bezpośredni wpływ inhibitorów SGLT2 na zmniejszenie gęstości płytki starczej i nierozpuszczalnego amyloidu beta w korze mózgu i hipokampie myszy, prezentującej zmiany charakterystyczne dla AD.[3,16] Wyniki tegorocznych badań *in silico* i *in vivo* wykazały, ponadto że Emagliflozyna oraz Linagliptyna mogą być inhibitorami MARK4-kinazy regulującej powinowactwo do mikrotubul 4. Wykazano, że zahamowanie nadmiernej aktywacji kinazy MARK4 może zmniejszyć rozwój choroby Alzheimera oraz zahamować rozwój nowotworów.[26] Aktualnie oczekujemy na wyniki pilotażowego randomizowanego badania kontrolowanego (NCT03801642) przeprowadzanego przez University of Kansas Alzheimer's Disease Center oceniającego wpływ dapagliflozyny na pacjentów dorosłych z łagodną lub umiarkowaną chorobą Alzheimera.[27]

7. Korzystne działanie inhibitorów SGLT2 w leczeniu Choroby Parkinsona

Drugą najczęstszą chorobą neurodegeneracyjną po chorobie Alzheimera jest choroba Parkinsona (PD), która dotyczy 1% populacji. Mechanizm neurodegeneracji jest konsekwencją uszkodzenia neuronów dopaminergicznych w istocie czarnej, co powoduje wyraźny spadek poziomu dopaminy (DP) w

prążkowi. Istnieją liczne dowody, że cukrzyca sprzyja wystąpieniu PD i wiąże się z cięższym fenotypem i szybszą progresją choroby Parkinsona.[25] Zaburzenia tolerancji glukozy dotyczą 50-80% pacjentów z PD, a długotrwała hiperglikemia w badaniach na zwierzętach nasila neurodegenerację dopaminergiczną w prążkowi. Dysfunkcja funkcji poznawczych jest jednym z najbardziej rozpowszechnionych pozamotorycznych objawów choroby Parkinsona i dotyczy ona 20-30% pacjentów.[28] Głównymi patomechanizmami wspólnymi dla PD i TD2 są insulinooporność, stres oksydacyjny, dysfunkcja mitochondriów oraz zapalenie w ośrodkowym układzie nerwowym. Jedną z niedawnych hipotez dotyczących choroby Parkinsona związana jest ponadto z akumulacją toksycznego produktu pośredniego, 3,4-dihydroksyfenyloacetaldehydu (DOPAL), powstającego w wyniku utleniania dopaminy katalizowanego przez MAO. Potencjalne działanie neuroprotektoryjne inhibitorów SGLT2 w PD udokumentowano w szczurzym modelu PD indukowanym rotenonem. Badania wykazały, że podaż empagliflozyny prowadzi do obniżenia DOPAL, co hamuje reakcję DOPAL z α -synukleina i syntezę głównego składnika ciał Lewy'ego.[29] Dapagliflozyna podana szczurom w dawce 150mg/kg znacząco zmniejsza ekspresję α -synukleiny oraz zaburzenia motoryki, zwiększając jednocześnie poziom dopaminy.[30,31] Lek ten w tej samej dawce ponadto łagodzi neuronalny stres oksydacyjny poprzez redukcję nadtlenków lipidów. W badaniu Ahmed i in. podaż empagliflozyny w dawce 10mg/kg mc./dobę u szczurów po indukcji PD wiązała się z poprawą ich funkcji motorycznych oraz ze zwiększeniem liczby nienaruszonych neuronów oraz osłabieniem astroglizy i mikroglejozy w badaniu histopatologicznym.[31,33] Badania nad stosowaniem leków przeciwcukrzycowych (inhibitorów SGLT2, agonistów receptora glukagonopodobnego peptydu 1, peptydazy dipeptydylowej-4) w leczeniu PD u ludzi dopiero rozpoczęły się, niemniej jednak istnieje wiele przesłanek że mogą one opóźniać lub zmniejszać występowanie PD w cukrzycy.[28,34]

8. Cukrzyca jako czynnik ryzyka zaburzeń poznawczych

Demencja (otępienie starcze) to postępująca i nieodwracalna jednostka chorobowa, która wpływa na pamięć, płynność werbalną, myślenie oraz wykonywanie codziennych czynności. Szacuje się, że na świecie żyje około 55 miliona osób z demencją. Choroba ta dotyczy przede wszystkim kobiet w wieku starszym i często współwystępuje z innymi stanami wieku podeszłego.[35] Cukrzyca towarzyszy co szóstemu pacjentowi ze zdiagnozowanym otępieniem.[36] Demencja wśród pacjentów chorych na cukrzycę charakteryzuje się wcześniejszym wiekiem zachorowania, nieco gorszym ogólnym stanem poznawczym i częstszym występowaniem zaburzeń poznawczych u pacjentów płci męskiej. Niższy odsetek kobiet wśród grupy pacjentów chorujących na demencję, może być związany z częstszym występowaniem cukrzycy u mężczyzn.[37] Obecnie nie jest dostępny żaden lek modyfikujący przebieg otępienia, dlatego jakość opieki diabetologicznej staje się kluczowa. Korzyści z leczenia cukrzycy i zaburzeń poznawczych są obustronne - unikanie hipoglikemii zapobiega pogarszaniu funkcji poznawczych, a prawidłowa pamięć umożliwia prawidłowe kontrolowanie glikemii i stosowanie leków przeciwcukrzycowych. Ocena skuteczność leków obniżających glukozę wśród pacjentów diabetologicznych z towarzyszącą demencją wykazała, że stosowanie inhibitorów SGLT2 i analogów GLP-1, wiąże się z niższym ryzykiem śmiertelności, niż stosowanie insuliny i pochodnych sulfonilomocznika. Neutralne pod względem przeżycia u pacjentów z cukrzycą i otępieniem są inhibitory dipeptydylopeptydazy IV. [38]

9. Badania nad skutecznością inhibitorów SGLT2 w zaburzeniach poznawczych

Sa-Nguanmoo i in. zbadali wpływ inhibitorów SGLT2 (dapagliflozyny) i inhibitorów dipeptydylopeptydazy IV (DPP-4) (wildagliptyny) na otępienie i zaburzenia poznawcze u myszy z cukrzycą typu 2. Dapagliflozyna i wildagliptyna wykazały podobną skuteczność w zapobieganiu zaburzeniom poznawczym, jednakże tylko dapagliflozyna wykazywała zdolność do poprawy plastyczności synaptycznej hipokampa u szczurów karmionych dietą wysokotłuszczową.[39] Podobne badanie dotyczące wpływu tych samych grup leków na otępienie przeprowadzono wśród mieszkańców Ontario ≥ 66 lat, którzy byli nowymi użytkownikami inhibitora SGLT2 lub inhibitora DPP-4 w okresie od 2016- 2021 r. Demencję rozpoznawano poprzez algorytm zatwierdzony dla choroby Alzheimer'a. Podobnie jak w badaniach na myszach potwierdzono, że SGLT2i wiążą się z niższym ryzykiem demencji przy czym dapagliflozyna wykazywała najniższe ryzyko (aHR 0,67 [95% CI 0,53–0,84]), następnie empagliflozyna (aHR 0,78 [95% CI 0,69–0,89]), podczas gdy kanagliflozyna nie wykazywała związku (aHR 0,96 [95% CI 0,80–1,16]).[40]

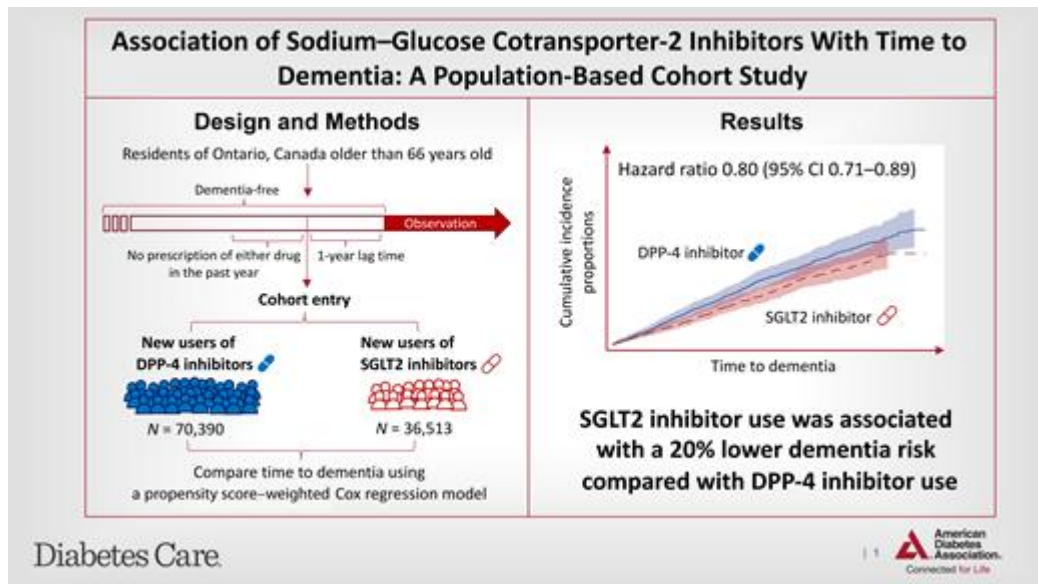


Figura 5. Wpływ inhibitorów SGLT2 i DPP-4 inhibitorów na ryzyko rozwoju demencji.[40]

Niedawno opublikowano wyniki badań oceniające wpływ inhibitorów SGLT2, insuliny i metforminy na zaburzenia poznawcze u pacjentów z cukrzycą i niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową. Badanie przeprowadzono wśród osób >65 roku życia z punktacją w skali Montrealskiej Oceny Poznawczej (MoCA) <26 punktów. Po miesiącu stosowania jedynie w grupie zażywającej empagliflozynę zauważono poprawę funkcji poznawczych, fizycznych oraz odnotowano wzrost punktacji w skali Montrealskiej Oceny Poznawczej.[41] Zrozumienie roli SGLT2i w leczeniu otępienia jest wciąż na bardzo wczesnym etapie i pozostawia wiele niejasności, dlatego ze zniecierpliwieniem oczekujemy na wyniki pierwszego randomizowanego badania klinicznego EMPA-ELDERLY, badającego wpływ empagliflozyny m.in na zaburzenia poznawcze u pacjentów cukrzycą typu 2 w wieku podeszłym.[42]

10. Wnioski

Inhibitory SGLT2 w ostatnim czasie dołączyły do zaleceń Polskich Towarzystw Diabetologicznych, Kardiologicznych i Nefrologicznych. Szerokie rozpowszechnienie receptorów SGLT1 i 2 w ośrodkowym układzie nerwowym, czyni je również potencjalnym celem leczenia chorób układu nerwowego. Opisane mechanizmy działania inhibitorów SGLT2 udowadniają ich skuteczność w modyfikacji chorób związanych z postępującą demencją i neurodegeneracją. Obecnie nie ma konkretnych terapii, które skutecznie przeciwdziałyby pogorszeniu funkcji poznawczych w AD, jednakże wyniki badań na zwierzętach wpływu inhibitorów SGLT2 na chorobę Alzheimera wydają się być obiecujące. Wciąż pozostaje wiele pytań, dotyczących wpływu SGLT2 na cofanie się zaburzeń poznawczych u ludzi, jednakże wnioski z powyższych doświadczeń można wykorzystać do konstruowania przyszłych badań i strategii terapeutycznych. Różnice w przeżywalności pacjentów chorych na otępienie w zależności od stosowanego leku przeciwcukrzycowego, mogą stanowić wskazówki dotyczące przyszłej farmakoterapii. Aktualnie trwa kilka badań, które sprawdzają korzystne działanie tych leków w chorobie Alzheimera i leczeniu demencji. W chorobie Parkinsona, badania w tym kierunku dopiero rozpoczynają się.

Piśmiennictwo

- [1].Wróbel M, Rokicka D, Strojek K. Flozins - in the light of the latest recommendations. *Endokrynol Pol.* 2021;72(6):589-591. doi: 10.5603/EP.a2021.0098. PMID: 34970990.
- [2].Kowalska, K.; Walczak, J.; Femlak, J.; Młynarska, E.; Franczyk, B.; Rysz, J. Empagliflozin—A New Chance for Patients with Chronic Heart Failure. *Pharmaceuticals* **2022**, *15*, 47. <https://doi.org/10.3390/ph15010047>
- [3].Sim AY, Barua S, Kim JY, Lee YH, Lee JE. Role of DPP-4 and SGLT2 Inhibitors Connected to Alzheimer Disease in Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Neurosci.* 2021 Aug 11;15:708547. doi: 10.3389/fnins.2021.708547. PMID: 34489627; PMCID: PMC8417940.

- [4].Siao WZ, Lin TK, Huang JY, Tsai CF, Jong GP. The association between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and incident dementia: A nationwide population-based longitudinal cohort study. *Diab Vasc Dis Res.* 2022 May-Jun;19(3):14791641221098168. doi: 10.1177/14791641221098168. PMID: 35549730; PMCID: PMC9109279.
- [5].Wu CY, Iskander C, Wang C, Xiong LY, Shah BR, Edwards JD, Kapral MK, Herrmann N, Lanctôt KL, Masellis M, Swartz RH, Cogo-Moreira H, MacIntosh BJ, Rabin JS, Black SE, Saskin R, Swardfager W. Association of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors With Time to Dementia: A Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care.* 2023 Feb 1;46(2):297-304. doi: 10.2337/dc22-1705. PMID: 36508692.
- [6].Jasleen B, Vishal GK, Sameera M, Fahad M, Brendan O, Deion S, Pemminati S. Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors: Benefits Versus Risk. *Cureus.* 2023 Jan 18;15(1):e33939. doi: 10.7759/cureus.33939. PMID: 36819350; PMCID: PMC9937770.
- [7].Pawlos, A.; Broncel, M.; Woźniak, E.; Gorzelak-Pabiś, P. Neuroprotective Effect of SGLT2 Inhibitors. *Molecules* **2021**, *26*, 7213. <https://doi.org/10.3390/molecules26237213>
- [8].Strona internetowa https://en.wikipedia.org/wiki/SGLT2_inhibitor dostęp 6.03.2023
- [9].Strona interenetowa <https://podyplomie.pl/kardiologia/28177,nowoczesne-leczenie-cukrzycy-typu-2-inhibitory-sgl2-dapagliflozyna?page=3> dostęp 7.03.2023
- [10].Jardiance (empagliflozin) package insert. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Ridgefield 2016
- [11].Lin B, Koibuchi N, Hasegawa Y, Sueta D, Toyama K, Uekawa K, Ma M, Nakagawa T, Kusaka H, Kim-Mitsuyama S. Glycemic control with empagliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor, ameliorates cardiovascular injury and cognitive dysfunction in obese and type 2 diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol.* 2014 Oct 26;13:148. doi: 10.1186/s12933-014-0148-1. PMID: 25344694; PMCID: PMC4219031.
- [12].Zhen YF, Zhang J, Liu XY, Fang H, Tian LB, Zhou DH, Kosten TR, Zhang XY. Low BDNF is associated with cognitive deficits in patients with type 2 diabetes. *Psychopharmacology (Berl).* 2013 May;227(1):93-100. doi: 10.1007/s00213-012-2942-3. Epub 2012 Dec 22. PMID: 23263460.
- [13].Nakhil MM, Aburuz S, Sadek B, Akour A. Repurposing SGLT2 Inhibitors for Neurological Disorders: A Focus on the Autism Spectrum Disorder. *Molecules.* 2022 Oct 23;27(21):7174. doi: 10.3390/molecules27217174. PMID: 36364000; PMCID: PMC9653623.
- [14].Iannantuoni, F.; M. de Marañon, A.; Diaz-Morales, N.; Falcon, R.; Bañuls, C.; Abad-Jimenez, Z.; Victor, V.M.; Hernandez-Mijares, A.; Rovira-Llopis, S. The SGLT2 Inhibitor Empagliflozin Ameliorates the Inflammatory Profile in Type 2 Diabetic Patients and Promotes an Antioxidant Response in Leukocytes. *J. Clin. Med.* **2019**, *8*, 1814. <https://doi.org/10.3390/jcm8111814>
- [15].Bos D, Vernooij MW, de Bruijn RF, Koudstaal PJ, Hofman A, Franco OH, van der Lugt A, Ikram MA. Atherosclerotic calcification is related to a higher risk of dementia and cognitive decline. *Alzheimers Dement.* 2015 Jun;11(6):639-47.e1. doi: 10.1016/j.jalz.2014.05.1758. Epub 2014 Aug 20. PMID: 25150731.
- [16].Nguyen, T.T.; Ta, Q.T.H.; Nguyen, T.K.O.; Nguyen, T.T.D.; Van Giau, V. Type 3 Diabetes and Its Role Implications in Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 3165. www.doi.org/10.3390/ijms21093165
- [17].Michailidis M, Moraitou D, Tata DA, Kalinderi K, Papamitsou T, Papaliagkas V. Alzheimer's Disease as Type 3 Diabetes: Common Pathophysiological Mechanisms between Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 28;23(5):2687. doi: 10.3390/ijms23052687. PMID: 35269827; PMCID: PMC8910482.
- [18].Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2011 Jan;12(1):21-35. doi: 10.1038/nrm3025. Epub 2010 Dec 15. PMID: 21157483; PMCID: PMC3390257.
- [19].Mao, Z.; Zhang, W. Role of mTOR in Glucose and Lipid Metabolism. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19*, 2043. <https://doi.org/10.3390/ijms19072043>
- [20].Burillo, J.; Marqués, P.; Jiménez, B.; González-Blanco, C.; Benito, M.; Guillén, C. Insulin Resistance and Diabetes Mellitus in Alzheimer's Disease. *Cells* **2021**, *10*, 1236. <https://doi.org/10.3390/cells10051236>
- [21].Winslow BT, Onysko MK, Stob CM, Hazlewood KA. Treatment of Alzheimer disease. *Am Fam Physician.* 2011 Jun 15;83(12):1403-12. Erratum in: *Am Fam Physician.* 2014 Aug 15;90(4):209. PMID: 21671540.
- [22].Reich N, Hölscher C. The neuroprotective effects of glucagon-like peptide 1 in Alzheimer's and Parkinson's disease: An in-depth review. *Front Neurosci.* 2022 Sep 1;16:970925. doi: 10.3389/fnins.2022.970925. PMID: 36117625; PMCID: PMC9475012.
- [23].Cummings JL, Tong G, Ballard C. Treatment Combinations for Alzheimer's Disease: Current and

- Future Pharmacotherapy Options. *J Alzheimers Dis.* 2019;67(3):779-794. doi: 10.3233/JAD-180766. PMID: 30689575; PMCID: PMC6398562.
- [24].Bendlin BB. Antidiabetic therapies and Alzheimer disease. *Dialogues Clin Neurosci.* 2019 Mar;21(1):83-91. doi: 10.31887/DCNS.2019.21.1/bblendin. PMID: 31607783; PMCID: PMC6780353.
- [25].Lin, K.-J.; Wang, T.-J.; Chen, S.-D.; Lin, K.-L.; Liou, C.-W.; Lan, M.-Y.; Chuang, Y.-C.; Chuang, J.-H.; Wang, P.-W.; Lee, J.-J.; Wang, F.-S.; Lin, H.-Y.; Lin, T.-K. Two Birds One Stone: The Neuroprotective Effect of Antidiabetic Agents on Parkinson Disease—Focus on Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors. *Antioxidants* **2021**, *10*, 1935. <https://doi.org/10.3390/antiox10121935>
- [26].Atiya A, Das Gupta D, Alsayari A, et al. Linagliptin and Empagliflozin Inhibit Microtubule Affinity Regulatory Kinase 4: Repurposing Anti-Diabetic Drugs in Neurodegenerative Disorders Using In Silico and In Vitro Approaches. *ACS Omega.* 2023 Feb;8(7):6423-6430. DOI: 10.1021/acsomega.2c06634. PMID: 36844587; PMCID: PMC9948186
- [27].Strona internetowa <https://www.alzheimers.gov/clinical-trials/dapagliflozin-alzheimers-disease-dostep> (5.04.23)
- [28].Roheger M, Kalbe E, Liepelt-Scarfone I. Progression of Cognitive Decline in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2018;8(2):183-193. doi: 10.3233/JPD-181306. PMID: 29914040; PMCID: PMC6004891
- [29].Ahmed S, El-Sayed MM, Kandeil MA, Khalaf MM. Empagliflozin attenuates neurodegeneration through antioxidant, anti-inflammatory, and modulation of α -synuclein and Parkin levels in rotenone-induced Parkinson's disease in rats. *Saudi Pharm J.* 2022 Jun;30(6):863-873. doi: 10.1016/j.jsps.2022.03.005. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35812142; PMCID: PMC9257853.
- [30].Nakhal, M.M.; Aburuz, S.; Sadek, B.; Akour, A. Repurposing SGLT2 Inhibitors for Neurological Disorders: A Focus on the Autism Spectrum Disorder. *Molecules* **2022**, *27*, 7174. <https://doi.org/10.3390/molecules27217174>
- [31].Arab HH, Safar MM, Shahin NN. Targeting ROS-Dependent AKT/GSK-3 β /NF- κ B and DJ-1/Nrf2 Pathways by Dapagliflozin Attenuates Neuronal Injury and Motor Dysfunction in Rotenone-Induced Parkinson's Disease Rat Model. *ACS Chem Neurosci.* 2021 Feb 17;12(4):689-703. doi: 10.1021/acchemneuro.0c00722. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33543924.
- [32].Motawi TK, Al-Kady RH, Abdelraouf SM, Senousy MA. Empagliflozin alleviates endoplasmic reticulum stress and augments autophagy in rotenone-induced Parkinson's disease in rats: Targeting the GRP78/PERK/eIF2 α /CHOP pathway and miR-211-5p. *Chem Biol Interact.* 2022 Aug 1;362:110002. doi: 10.1016/j.cbi.2022.110002. Epub 2022 May 30. PMID: 35654124.
- [33].Ahmed S, El-Sayed MM, Kandeil MA, Khalaf MM. Empagliflozin attenuates neurodegeneration through antioxidant, anti-inflammatory, and modulation of α -synuclein and Parkin levels in rotenone-induced Parkinson's disease in rats. *Saudi Pharm J.* 2022 Jun;30(6):863-873. doi: 10.1016/j.jsps.2022.03.005. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35812142; PMCID: PMC9257853.
- [34].Sharma T, Kaur D, Grewal AK, Singh TG. Therapies modulating insulin resistance in Parkinson's disease: A cross talk. *Neurosci Lett.* 2021 Apr 1;749:135754. doi: 10.1016/j.neulet.2021.135754. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33610666.
- [35].Strona internetowa <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia> dostę 08.04.23
- [36].Secnik J, Xu H, Schwertner E, Hammar N, Alvarsson M, Winblad B, Eriksdotter M, Garcia-Ptacek S, Religa D. Dementia Diagnosis Is Associated with Changes in Antidiabetic Drug Prescription: An Open-Cohort Study of ~ 130,000 Swedish Subjects over 14 Years. *J Alzheimers Dis.* 2020;76(4):1581-1594. doi: 10.3233/JAD-200618. PMID: 32741836; PMCID: PMC7504989.
- [37].Secnik J, Cermakova P, Fereshtehnejad SM, Dannberg P, Johnell K, Fastbom J, Winblad B, Eriksdotter M, Religa D. Diabetes in a Large Dementia Cohort: Clinical Characteristics and Treatment From the Swedish Dementia Registry. *Diabetes Care.* 2017 Sep;40(9):1159-1166. doi: 10.2337/dc16-2516. Epub 2017 Jun 27. PMID: 28655740; PMCID: PMC5566285.
- [38].Secnik J, Xu H, Schwertner E, Hammar N, Alvarsson M, Winblad B, Eriksdotter M, Garcia-Ptacek S, Religa D. Glucose-Lowering Medications and Post-Dementia Survival in Patients with Diabetes and Dementia. *J Alzheimers Dis.* 2022;86(1):245-257. doi: 10.3233/JAD-215337. PMID: 35034902; PMCID: PMC9028644.
- [39].Sa-Nguanmoo P, Tanajak P, Kerdphoo S, Jaiwongkam T, Pratchayasakul W, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. SGLT2-inhibitor 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 Oct 15;333:43-50. doi: 10.1016/j.taap.2017.08.005. Epub 2017 Aug 12. PMID: 28807765.
- [40].Che-Yuan Wu, Carina Iskander, Christa Wang, Lisa Y. Xiong, Baiju R. Shah, Jodi D. Edwards, Moira K. Kapral, Nathan Herrmann, Krista L. Lanctôt, Mario Masellis, Richard H. Swartz, Hugo

Cogo- Moreira, Bradley J. MacIntosh, Jennifer S. Rabin, Sandra E. Black, Refik Saskin, Walter Swardfager; Związek inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 z czasem do demencji: populacyjne badanie kohortowe. *Opieka nad cukrzycą* 1 lutego 2023; 46 (2): 297–304. <https://doi.org/10.2337/dc22-1705>

[41].Mone P, Lombardi A, Gambardella J, Pansini A, Macina G, Morgante M, Frullone S, Santulli G. Empagliflozin Improves Cognitive Impairment in Frail Older Adults With Type 2 Diabetes and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Diabetes Care*. 2022 May 1;45(5):1247-1251. doi: 10.2337/dc21-2434. PMID: 35287171; PMCID: PMC9174954.

[42].Yabe D, Shiki K, Suzaki K, Meinicke T, Kotobuki Y, Nishida K, Clark D, Yasui A, Seino Y. Rationale and design of the EMPA-ELDERLY trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, 52-week clinical trial of the efficacy and safety of the sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor empagliflozin in elderly Japanese patients with type 2 diabetes. *BMJ Open*. 2021 Apr 7;11(4):e045844. doi: 10.1136/bmjopen-2020-045844. PMID: 33827843; PMCID: PMC8031078.