

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i4.2776

Efecto cardioprotector de los inhibidores de sgl2 y agonistas del receptor de glp-1

Jorge Andrés Negrete Levette

jnegretel@yahoo.com

<https://orcid.org/0000-0001-5479-5679>

Médico Internista
Fundación Universitaria Juan N Corpas, Bogotá

Fanny Johanna Villabona Leal

<https://orcid.org/0000-0002-3211-8535>

Médico Familiar, Universidad El Bosque, Bogotá

Orlys Patricia Rojas Daza

<https://orcid.org/0000-0003-0051-5373>

Médico Epidemióloga
Universidad del Magdalena y Universidad Autónoma de Bucaramanga

Yuliana Cuellar Anturi

<https://orcid.org/0000-0003-3829-1987>

Médico general, Universidad del Tolima

Fernan Andres Torres Hernandez

<https://orcid.org/0000-0002-1627-861>

Médico general, Universidad de Cartagena

Ariel Joaquin Benegas Masi

<https://orcid.org/0000-0002-7319-7479>

Médico general, Universidad Católica Nuestra señora de la Asunción

David Fernando Ortiz Perez

<https://orcid.org/0000-0002-7869-0895>

Médico general, Fundación Universitaria Navarra Uninavarra

Roberto José Bonfante Villalobos

<https://orcid.org/0000-0002-6265-7994>

Médico general, Universidad de Cartagena

Javier Fernando Plata Mora

Médico General, Universidad de Cartagena

Correspondencia: jnegretel@yahoo.com

Artículo recibido: 20 julio 2022. Aceptado para publicación: 10 agosto 2022.

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

Todo el contenido de **Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar**, publicados en este sitio están disponibles bajo Licencia [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) 

Como citar: Negrete Levette, J. A., Villabona Leal, F. J., Rojas Daza, O. P., Cuellar Anturi, Y., Torres Hernandez, F. A., Benegas Masi, A. J., Ortiz Perez, D. F., & Bonfante Villalobos, R. J. (2022) Efecto cardioprotector de los inhibidores de sgl2 y agonistas del receptor de glp-1. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 6(4) 2497-2511. DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i4.2776

RESUMEN

Metodología: Se realizó una revisión narrativa a través de diversas bases de datos de Enero de 2015 a Enero de 2022; la búsqueda y selección de artículos fue llevada a cabo en revistas indexadas en idioma inglés. Se utilizaron como palabras clave: Cardioprotector, inhibidores de SGLT2, agonistas del receptor de GLP-1. **Resultados:** Los SGLT2i reducen la hemoglobina glicosilada entre un 0,5 % y un 1,0 % demostrando efectos favorables sobre el peso corporal, la presión arterial, el perfil lipídico, la rigidez arterial y la función endotelial. Los análogos del GLP-1 reducen significativamente los valores de la Presión arterial. Los mecanismos fisiológicos por los cuales se llega a una regulación aun no son del todo claras. Se han planteado diversos mecanismos, dentro de los cuales encontramos la activación directa del receptor del GLP-1 en las arterias y el sistema renal, incluida una mejora de la función endotelial, así como un efecto vasodilatador y natriurético. **Conclusiones:** La presente revisión ofrece información actualizada y detallada sobre los efectos cardioprotectores que son brindados por el uso de los inhibidores de SGLT2 y agonistas del receptor de GLP-1 en pacientes diabéticos, especialmente en aquellos con factores de riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares.

Palabras clave: cardioprotector; inhibidores de SGLT2; agonistas del receptor de GLP-1.

Cardioprotective effect of sgl2 inhibitors and glp-1 receptor agonists

ABSTRACT

Methodology: a narrative review was carried out through various databases from January 2015 to January 2022; the search and selection of articles was carried out in journals indexed in English. The following keywords were used: cardioprotective, sgl2 inhibitors, glp-1 receptor agonists.

results: sgl2i reduce glycosylated hemoglobin between 0.5% and 1.0%, showing favorable effects on body weight, blood pressure, lipid profile, arterial stiffness and endothelial function. glp-1 analogs significantly reduce blood pressure values. The physiological mechanisms by which regulation is reached are still not entirely clear. Various mechanisms have been proposed, among which we find the direct activation of the glp-1 receptor in the arteries and the renal system, including an improvement in endothelial function, as well as a vasodilator and natriuretic effect.

conclusions: this review offers updated and detailed information on the cardioprotective effects that are provided by the use of sgl2 inhibitors and glp-1 receptor agonists in diabetic patients, especially in those with risk factors for developing cardiovascular diseases.

Keywords: *cardioprotective; sgl2 inhibitors; glp-1 receptor agonists.*

1. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM) es una enfermedad metabólica compleja en la que la resistencia a la insulina concomitante y el deterioro de las células beta conducen a la hiperglucemia, que es el sello distintivo de la enfermedad. (1, 2) Su prevalencia e incidencia ha ido en aumento, al igual que una de las principales complicaciones de esta, como es el caso del desarrollo de enfermedades cardiovasculares. (3, 4)

Existe una estrecha relación entre la diabetes mellitus y la enfermedad cardiovascular, la Enfermedad cardiovascular es la causa más frecuente de mortalidad y morbilidad en las poblaciones diabéticas. (5) Estudios prospectivos han demostrado que los pacientes diabéticos tienen una propensión de dos a cuatro veces mayor a desarrollar enfermedad arterial coronaria e infarto de miocardio, estableciendo que la DM tipo 2 es un factor de riesgo independiente de accidente cerebrovascular y enfermedad cardíaca. (4, 5)

Los inhibidores de SGLT2 son una clase de medicamentos antihiper glucémicos orales independientes de la insulina que los médicos usan en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Múltiples ensayos clínicos de referencia respaldan la eficacia de los inhibidores de SGLT2 para reducir los niveles de glucosa en sangre. (6) Los inhibidores de SGLT2 son los más beneficiosos como medicación complementaria además de la metformina en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o renal. Este tipo de medicamento se ha visto que puede tener efectos cardioprotectores. (7) Al igual que el agonista del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), son una clase de medicamentos utilizados en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y la obesidad, también se ha visto que tiene efectos cardioprotectores. (8, 9)

Dado el aumento del desarrollo de factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares en pacientes que son diagnosticados con diabetes mellitus y su alta morbilidad y mortalidad asociada, se decide realizar este trabajo con el fin de mostrar una información actualizada y precisa de los efectos cardioprotectores presentes en el uso de los Inhibidores de SGLP2 y Agonistas de GLP-1.

2. ESTRATEGIAS METODOLÓGICAS

Se llevó a cabo una revisión narrativa, en la que se realizaron búsquedas en las bases de datos de PubMed, Scielo y ScienceDirect, entre otras. La recopilación y selección de artículos fue llevada a cabo en revistas indexadas en idioma inglés de los años 2015 a 2022. Como palabras clave, se emplearon en las bases de datos según la metodología

DeCS y MeSH los términos: Cardioprotector; Inhibidores de SGLT2; Agonistas del receptor de GLP-1. En esta revisión se identificaron 112 publicaciones originales y de revisión relacionadas con la temática estudiada, de los cuales, 45 artículos cumplieron con los requisitos de inclusión especificados, tales como, artículos que estuvieran en un rango no menor al año 2015, que fueran artículos de texto completo y que informaran sobre los efectos cardioprotectores de los inhibidores de SGLT2 y agonistas del receptor de GLP-1. Como criterios de exclusión se tuvo en cuenta que los artículos no contaran con información suficiente y que no presentaran el texto completo al momento de su revisión.

3. RESULTADOS

Efecto cardioprotector de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2

En condiciones normales, toda la glucosa filtrada se reabsorbe en los túbulos renales y, por lo tanto, no hay glucosa presente en la orina. (10, 11) Los SGLT2 ubicados en el segmento S1 temprano del túbulo proximal son responsables de la reabsorción del 80 % al 90 % de la glucosa filtrada, mientras que los SGLT1 ubicados en el segmento S2/S3 del túbulo proximal reabsorben el 10 % al 20 % restante. (12) La glucosa que escapa de SGLT2 es reabsorbida por SGLT1 en segmentos tubulares más distales. Los SGLT1 y SGLT2 se distribuyen en diferentes partes del cuerpo, en la Tabla 1 podemos evidenciar los lugares más frecuentes. (13)

Tabla 1. Distribución de los SGLT1 y SGLT2 asociado a su sustrato

| Transportador | Sustrato | Distribución tisular |
|---------------|---------------------|---|
| SGLT1 | Glucosa y galactosa | Riñones, Intestino, Corazón, pulmones y musculo esquelético |
| SGLT2 | Glucosa | Células A del páncreas, Cerebelo |

Existen muchas enfermedades crónicas, que han ido en aumento con el pasar de los años, por el aumento creciente en la exposición de los diferentes factores de riesgo que desencadenan a estas. (14, 15, 16) Dentro de estas enfermedades podemos encontrar una de las más frecuentes, como es la diabetes mellitus tipo 2, que se considera una enfermedad que puede ser adquirida. (17, 20, 21) La diabetes mellitus se ha visto

asociada con un alto riesgo cardiovascular, al igual que otras enfermedades como las que destacan las dislipidemias, enfermedad renal crónicas u otras. (18, 19, 22)

Dado que la diabetes es una de las principales enfermedades que están asociadas al alto riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular, el propósito es disminuir la presentación o tratar la enfermedad de base, por lo que se han implementado el uso de los cotransportadores de sodio-glucosa 2 (SGLT2i), estos son la última clase de medicación antidiabética, que a nivel del tubo proximal del riñón inhibe la absorción de glucosa. (23, 24, 33)

La canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina y ertugliflozina, son los SGLT2i que están disponibles comercialmente en muchos países. (25, 26)

Los SGLT2i reducen la hemoglobina glicosilada entre un 0,5 % y un 1,0 % demostrando efectos favorables sobre el peso corporal, la presión arterial, el perfil lipídico, la rigidez arterial y la función endotelial. (27) En la tabla 2 podemos evidenciar los mecanismos por los cuales se producen estos efectos favorables. (28, 29, 30, 31, 32, 34)

Tabla 2. SGLT2i y su efecto en el peso corporal, la presión arterial, el perfil lipídico, la rigidez arterial y la función endotelial

| | MECANISMO |
|-------------------------|---|
| Peso Corporal | Al aumentar la glucosuria promueven la pérdida de peso, (1 gr de glucosa equivale a 4 kcal), por lo que produciría una disminución en los niveles plasmáticos de glucosa y estimularía la lipólisis. El SGLT1 es un transportador de baja capacidad y de alta afinidad, este se encuentra principalmente en el tracto gastrointestinal, pero también se encuentra en el segmento S3 del túbulo proximal renal. Por lo que el bloqueo de este transportador atenuaría la absorción gastrointestinal de glucosa, ofreciendo un método para inducir la pérdida de peso. |
| Presion Arterial | La disminución de la presión arterial con estos medicamentos es por la diuresis osmótica, pérdida de peso después de una semana aproximadamente, natriuresis leve, y por los posibles efectos indirectos sobre la liberación de óxido nítrico secundarios a la reducción del estrés oxidante por un mejor control glucémico. |

| | |
|---------------------------|--|
| Perfil Lipidico | Al disminuir la acumulación de lípidos, grasa visceral y subcutánea, no solo disminuyen el peso corporal sino que también modifican la composición corporal. También regulan moléculas clave en la síntesis y transporte de lípidos, y afectan la oxidación de ácidos grasos. En particular, cambian la utilización de sustratos de carbohidratos a lípidos y cuerpos cetónicos. |
| Rigidez Arterial | La disminución de la rigidez arterial está dada por mecanismos subyacentes que pueden estar relacionados con las acciones pleiotrópicas. Debido al efecto estimulante de la hiperglucemia en el sistema nervioso central, esta podría reducir la activación neurohormonal, conduciendo a una mejor variabilidad de la frecuencia cardíaca y una disminución de la adrenalina y la noradrenalina plasmática. |
| Funcion Endotelial | En esta pueden verse implicadas acciones directas sobre las células vasculares. Estos fármacos aumentan la biodisponibilidad del óxido nítrico derivado del endotelio restaurando la vasodilatación dependiente del endotelio en la diabetes. Además, los inhibidores de SGLT2 regulan favorablemente la proliferación, migración, diferenciación, supervivencia y senescencia de las células endoteliales. Además, ejercen potentes efectos antioxidantes y antiinflamatorios en las células endoteliales. Los inhibidores de SGLT2 también inhiben la contracción de las células del músculo liso vascular y bloquean la proliferación y migración de estas células. |

Todos estos mecanismos que brinda el uso de los Inhibidores de los cotransportadores de sodio-glucosa 2, demuestran de forma directa e indirecta su efecto protector en los pacientes con enfermedades cardiovasculares. (35, 36)

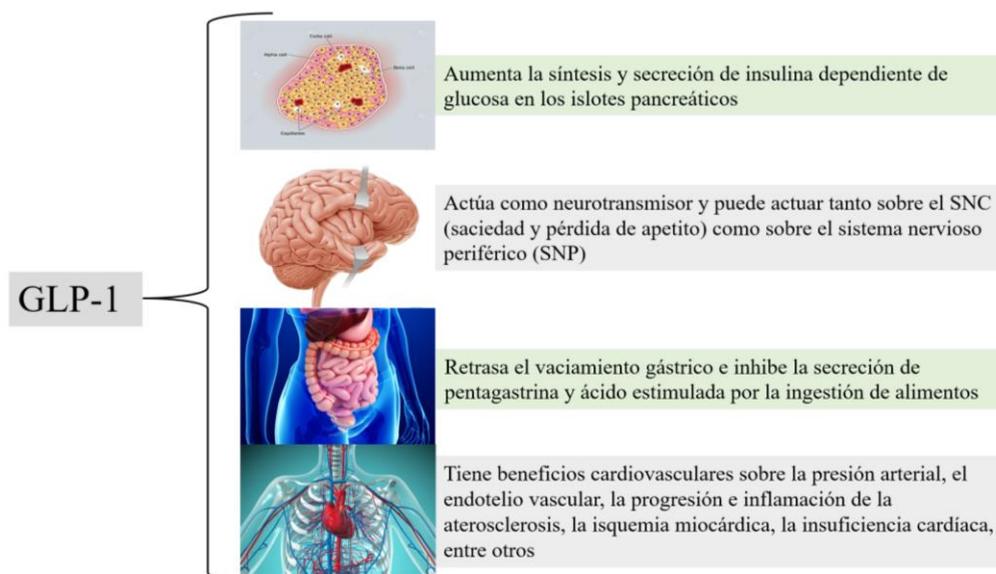
La mejora del metabolismo de las células cardíacas es un mecanismo subyacente de los efectos cardioprotectores que brindan los SGLT2i, también produce una alteración en la producción de adipocinas y citoquinas, así como reducción de la necrosis de las células cardíacas y fibrosis cardíaca. (37)

Efecto cardioprotector de los agonistas del receptor de GLP-1

Como ya hemos mencionado, la diabetes es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, aunque también se ha visto que los pacientes diabéticos tienen un riesgo de dos a cuatro veces mayor de Enfermedad cerebrovascular en comparación con pacientes no diabéticos. (38)

El Péptido similar al glucagón (GLP-1), es secretado continuamente por el organismo, ya sea en los periodos de ingesta de alimentos o en el periodo prandrial como en el interprandial. (40) Existen receptores GLP-1 que se encuentran distribuidas por todo el organismo, por lo que el efecto el GLP-1 podría tener diversas funciones, como las que destacan en la figura 1. (39)

Figura 1. Efectos del Péptido Similar al Glucagón-1



La Presión arterial es una de las complicaciones más frecuentes que se presenta en paciente con diabetes mellitus tipo 2, entre los factores que la desencadenan encontramos el sobrepeso, obesidad, la resistencia a la insulina y la hiperglucemia. (40) Por lo que un mal control tanto de la presión arterial como de los niveles glucémicos estaría predisponiendo al paciente a desarrollar un infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca o ictus. (39)

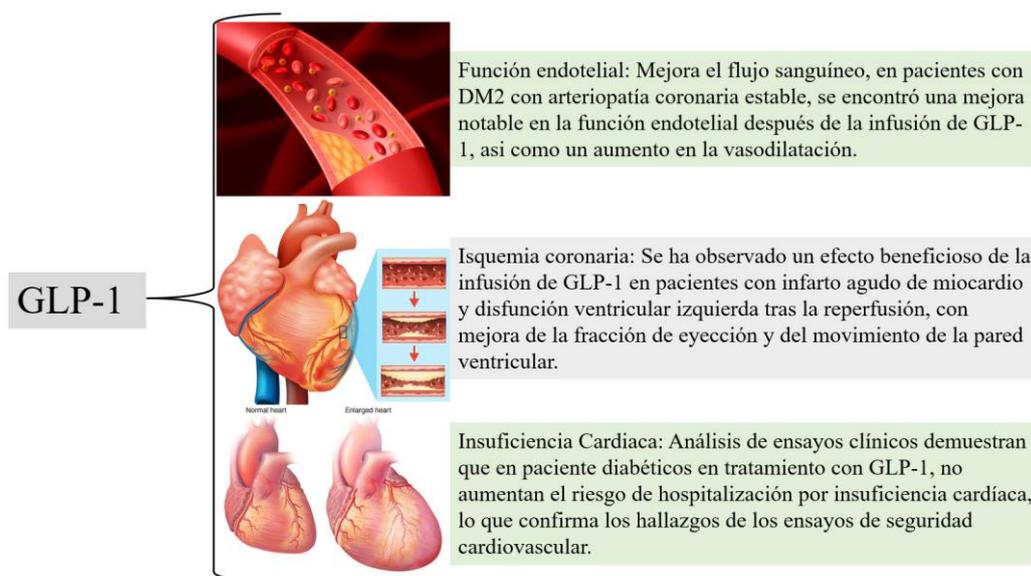
Varios estudios de análisis de ensayos clínicos, parecen llegar a la conclusión de que el tratamiento con análogos del GLP-1 reduce significativamente los valores de la Presión arterial. Los mecanismos fisiológicos por los cuales se llega a una regulación aun no son del todo claras, pero se cree que esta mediada por un mecanismo complejo. (41)

Se han planteado diversos mecanismos, dentro de los cuales encontramos la activación directa del receptor del GLP-1 en las arterial y el sistema renal, incluida una mejora de la función endotelial, así como un efecto vasodilatador y natriurético por Inhibición del Sistema renina angiotensina aldosterona. (42)

También se ha descrito que pacientes a los cuales se administra GLP-1, han presentado una mejoría en el perfil lipídico. Pero hasta la fecha aún no se han realizado ensayos clínicos que evalúen las diferentes dosis y el impacto en los perfiles lipídicos de cada Receptor de GLP-1. (38)

El control del peso también se ha visto influenciado por los GLP-1, brindado por el control glucémico. Se ha visto una pérdida de peso de entre 0,4 y 5,1 kg en pacientes Diabéticos en tratamiento con GLP-1. En la figura 2 podemos ver otros beneficios de los GLP-1 como efecto cardioprotector. (40, 41, 42, 43)

Figura 2. Otros beneficios cardioprotectores asociados al uso de GLP-1



4. DISCUSIÓN

Nuestro estudio está acorde con el realizado por Kai et al, en el cual informan de una disminución de la mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus que están en tratamiento con los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2, especialmente con la Empagliflozin, al suprimir la apoptosis de los cardiomiocitos para conferir efectos cardioprotectores, reduciendo además significativamente el infarto y la fibrosis miocárdica, conduciendo a una mejor función cardíaca. (44)

Otro estudio realizado por Sahithi et al, en el cual hacen una revisión sistemática para consolidar la evidencia de los inhibidores del cotransporte de sodio-glucosa-2, reduciendo complicaciones cardiovasculares y renales. Se evidencio que redujo la mortalidad cardiovascular y por todas las causas, el infarto de miocardio, las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, el riesgo de arritmias de nueva aparición, la insuficiencia renal, la incidencia o el empeoramiento de la nefropatía, la macro-albumina, el peso corporal más bajo y la presión arterial. (45)

Una fortaleza del estudio actual es la metodología implementada, con respecto a la búsqueda de la literatura, y pasos en la selección de artículos relevantes, evaluación de calidad y extracción de datos. Sin embargo, este estudio tiene varias limitaciones, que conviene tener en cuenta antes de llegar a una conclusión, dentro de estas se encuentran la poca evidencia de mecanismos fisiopatológicos que informen certeramente sobre los efectos cardioprotectores de los inhibidores de SGLT2 y agonistas del receptor de GLP-1, por lo que se necesitan más estudios para responder estos interrogantes.

5. CONCLUSIÓN

Los SGLT2i reducen la hemoglobina glicosilada entre un 0,5 % y un 1,0 % demostrando efectos favorables sobre el peso corporal, la presión arterial, el perfil lipídico, la rigidez arterial y la función endotelial. La mejora del metabolismo de las células cardiacas es un mecanismo subyacente de los efectos cardioprotectores que brindan los SGLT2i, también produce una alteración en la producción de adipocinas y citoquinas, así como reducción de la necrosis de las células cardiacas y fibrosis cardiaca.

El Péptido similar al glucagón (GLP-1), es secretado continuamente por el organismo. Los análogos del GLP-1 reducen significativamente los valores de la Presión arterial. Los mecanismos fisiológicos por los cuales se llega a una regulación aun no son del todo claras, pero se cree que esta mediada por un mecanismo complejo.

Se han planteado diversos mecanismos, dentro de los cuales encontramos la activación directa del receptor del GLP-1 en las arterial y el sistema renal, incluida una mejora de la función endotelial, así como un efecto vasodilatador y natriurético por Inhibición del Sistema renina angiotensina aldosterona. Existen otros beneficios cardioprotectores del GLP-1 como mejora de la función endotelial, mejora de la fracción de eyección y del movimiento de la pared ventricular, disminución de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca.

6. LISTA DE REFERENCIAS

- R. Salvatore, A. Biagio, C. Eusebio. B. Antonio, I. Ciro, P. Daniela. Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and Epigenetic Links. *Front. Endocrinol.*, 17 January 2018. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00002>
- M. Benjamin, M. Thomas. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes*. 2015 Oct 10; 6(13): 1246–1258. doi: 10.4239/wjd.v6.i13.1246
- J. Robert. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Future Cardiol*. 2018 Nov;14(6):491-509. doi: 10.2217/fca-2018-0045.
- F. Wnjun. Epidemiology in diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Cardiovascular Endocrinology*: March 2017-Vol6-Issue1-p8-16. doi: 10.1097/XCE.0000000000000116
- M. Ann. Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology*. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.310961>
- C. Bryce, G. Gordon. Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Clinician's Guide. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019; 12: 2125–2136. doi: 10.2147/DMSO.S212003
- S: Daniel, G. Owen, T. William. An Update on SGLT2 Inhibitors for the Treatment of Diabetes Mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017 Feb; 24(1): 73–79. doi: 10.1097/MED.0000000000000311
- P. Lalita, I. Diana. A clinical review of GLP-1 receptor agonists: efficacy and safety in diabetes and beyond. *Drugs Context*. 2015; 4: 212283. doi: 10.7573/dic.212283
- M. Jennifer, N. Wesley, A. Brooke. GLP-1 receptor agonists: an updated review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2021 Mar 9;12:2042018821997320. doi: 10.1177/2042018821997320
- T. Anastasios, V. Panayotis, T. Evangelia. SGLT2 Inhibitors: A Review of Their Antidiabetic and Cardioprotective Effects. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Aug 17;16(16):2965. doi: 10.3390/ijerph16162965.
- D. Theodosios, L. Angelos, P. Ioanna. SGLT2 inhibitors and cardioprotection: a matter of debate and multiple hypotheses. *Postgrad Med*. 2019 Mar;131(2):82-88. doi: 10.1080/00325481.2019.1581971.

- T. Maximilian, R. Johannes, W. Stefan. Cardioprotection by SGLT2 Inhibitors-Does It All Come Down to Na⁺?. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 26;22(15):7976. doi: 10.3390/ijms22157976.
- N. Maja, Z. Vladimir. J. Jovana. SGLT2 inhibitors: a focus on cardiac benefits and potential mechanisms. *Heart Fail Rev.* 2021 Feb 3. doi: 10.1007/s10741-021-10079-9.
- R. Asadur, H. Hirofumi, N. Akira. Cardioprotective effects of SGLT2 inhibitors are possibly associated with normalization of the circadian rhythm of blood pressure. *Hypertens Res.* 2017 Jun;40(6):535-540. doi: 10.1038/hr.2016.193.
- M. Chang, C. Sungsoo, Y. Ji, K. Hyeongseok. Cardioprotective Potential of an SGLT2 Inhibitor Against Doxorubicin-Induced Heart Failure. *Korean Circ J.* 2019 Dec;49(12):1183-1195. doi: 10.4070/kcj.2019.0180.
- S. Danubia, Z. Juliano, A. Flavio. Cardioprotection conferred by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a renal proximal tubule perspective. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2020 Feb 1;318(2):C328-C336. doi: 10.1152/ajpcell.00275.2019.
- D. Gary, V. Subodh. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors. *JACC Basic Transl Sci.* 2020 Jun; 5(6): 632–644. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.02.004
- O. Chang-Myung, C. Sungsoo, J. Ji-Yong. Cardioprotective Potential of an SGLT2 Inhibitor Against Doxorubicin-Induced Heart Failure. *Korean Circ J.* 2019 Dec; 49(12): 1183–1195. doi: 10.4070/kcj.2019.0180
- K. Keshac, B. Tapan, K. Arun, A. Sandeep. SGLT-2 Inhibitors: Ideal Remedy for Cardioprotection in Diabetes Mellitus. *Curr Mol Pharmacol.* 2021 Oct 25;14(4):487-497. doi: 10.2174/1874467213666201012161439.
- P. Giuseppe, C. Arturo, V. Erica, P. Pia, G. Raffaele. Impact of SGLT2 Inhibitors on Heart Failure: From Pathophysiology to Clinical Effects. *Int J Mol Sci.* 2021 May 30;22(11):5863. doi: 10.3390/ijms22115863.
- P. Milton. Cardioprotective Effects of Sirtuin-1 and Its Downstream Effectors: Potential Role in Mediating the Heart Failure Benefits of SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2) Inhibitors. *Circ Heart Fail.* 2020 Sep;13(9):e007197. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007197.

- D. Gary, V. Subodh. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: A State-of-the-Art Review. *JACC Basic Transl Sci.* 2020 Jun 22;5(6):632-644. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.02.004.
- L. Sarayut, C. Siriporn, C. Nipon. Potential mechanisms responsible for cardioprotective effects of sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors. *Cardiovasc Diabetol.* 2018; 17: 101. doi: 10.1186/s12933-018-0745-5.
- K. Dimos, C. David, S. Dimitrios, T. Aphrodite. Cardio-Protective Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors: Focus on Heart Failure. *Curr Pharm Des.* 2021;27(8):1051-1060. doi: 10.2174/1381612826666201103122813.
- O. Utkarsh, R. Lenisse, E. Florence. Diabetes, Heart Failure and Beyond: Elucidating the Cardioprotective Mechanisms of Sodium Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2022 Jan;22(1):35-46. doi: 10.1007/s40256-021-00486-6.
- C. Frank, O. Per. Cardioprotection with Yet Another SGLT2 Inhibitor - An Embarrassment of Riches. *N Engl J Med.* 2021 Jan 14;384(2):179-181. doi: 10.1056/NEJMe2033176.
- U. Saad, R. Faiga. Evidence-Based Clinical Review on Cardiovascular Benefits of SGLT2 (Sodium-Glucose Co-Transporter Type 2) Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus.* 2020 Aug; 12(8): e9655. doi: 10.7759/cureus.9655.
- J. Maria, W. Jan. Emerging Role of SGLT-2 Inhibitors for the Treatment of Obesity. *Drugs.* 2019 Feb;79(3):219-230. doi: 10.1007/s40265-019-1057-0.
- M. Colleen, L. George. Blood Pressure Reduction: An Added Benefit of Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, Vol 38, Issue 3, 1 March 2015. <https://doi.org/10.2337/dc14-1596>.
- S. Zsolt, T. Kalman, S. Eszter. The Effects of SGLT2 Inhibitors on Lipid Metabolism. *Metabolites.* 2021 Feb 1;11(2):87. doi: 10.3390/metabo11020087.
- B. Agnes, O. Christian, J. Susanne. How does empagliflozin improve arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus? Sub analysis of a clinical trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2019; 18: 44. doi: 10.1186/s12933-019-0839-8.
- D. William, B. Ghazaleh, J. Kelly. Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors on Vascular Cell Function and Arterial Remodeling. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug; 22(16): 8786. doi: 10.3390/ijms22168786.

- M. Sunder. Integrating cardioprotective glucose-lowering medications into clinical practice. *Cardiovasc Endocrinol Metab.* 2018 Mar; 7(1): 24–27. doi: 10.1097/XCE.000000000000142
- T. Juan. Sodium–glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Heart Failure: Potential Mechanisms of Action, Adverse Effects and Future Developments. *Eur Cardiol.* 2019 Apr; 14(1): 23–32. doi: 10.15420/ecr.2018.34.2
- G. Angus, P. Stephen, A. Karin, M. Anna. SGLT-2 Inhibition: Novel Therapeutics for Renal and Cardioprotection in Diabetes Mellitus. *Curr Diabetes Rev.* 2019;15(5):349-356. doi: 10.2174/1573399814666180417121246.
- N. Yasuaki, K. Koichiro. Sodium-Glucose Cotransporter-2 inhibitors are potential therapeutic agents for treatment of non-diabetic heart failure patients. *J Cardiol.* 2020 Aug;76(2):123-131. doi: 10.1016/j.jjcc.2020.03.009.
- T. Pongpan, S. Piangkwan, S. Sivaporn. Cardioprotection of dapagliflozin and vildagliptin in rats with cardiac ischemia-reperfusion injury. *J Endocrinol.* 2018 Feb;236(2):69-84. doi: 10.1530/JOE-17-0457.
- R. Lars, F. Giulia, M. Linda. Is cardioprotection with GLP-1 receptor agonists a class effect?. *European Journal of Preventive Cardiology*, Volume 28, Issue 1, January 2021. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa103>
- A. Asim, A. Noora, Y. Israa. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists Cardio-protective Effects: An Umbrella Review. *Curr Diabetes Rev.* 2020;16(8):820-832. doi: 10.2174/1573399816666200522214554.
- I. Maria, J. Juan. GLP-1 Receptor Agonists and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2018; 2018: 4020492. doi: 10.1155/2018/4020492
- G. Dario, S. Lorenzo, L. Miriam. GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. *Cardiovascular Diabetology.* 15 september 2021
- A. Eirini, T. Costas, A. Ioannis, L. Ioannis. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular outcome trials: An update. *Hellenic Journal of Cardiology.* Volume 60, Issue 6, November–December 2019, Pages 347-351. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2018.11.008>.

- M. Ahsan, M. Dhanwantree, B. Sanja. M. Abdul. Cardioprotective GLP-1 metabolite prevents ischemic cardiac injury by inhibiting mitochondrial trifunctional protein- α . *The Journal of Clinical Investigation*. January 27, 2020. Doi: 10.1172/JCI99934
- J. Kai, W. Dandan, C. Feng, T. Zizhuo. Cardioprotective mechanism of SGLT2 inhibitor against myocardial infarction is through reduction of autosis. *Protein Cell*. 2021 Jan 8. doi: 10.1007/s13238-020-00809-4.
- R. Sahithi, H. Tinaz, H. Hanan, A. Mahmoud. Do SGLT2 Inhibitors Improve Cardio-Renal Outcomes in Patients With Type II Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Cureus*. 2021 Sep; 13(9): e17668. doi: 10.7759/cureus.17668