

ARTICOLO ORIGINALE

Inibitori di SGLT2: una nuova arma contro l'invecchiamento?

SGLT2 inhibitors: a new weapon against aging?

Chiara Frigé¹, Rosalba La Grotta¹, Francesco Prattichizzo¹, Antonio Ceriello¹

¹ IRCCS MultiMedica, Polo Scientifico e Tecnologico, Milano.

Corresponding author: antonio.ceriello@hotmail.it

Abstract

Calorie restriction promotes longevity in several animal models. Compounds that modulate nutrient sensing pathways have been suggested to reproduce some of the beneficial effect of calorie restriction on aging. However, none of the commonly studied calorie restriction mimetics actually produce a decrease in calories.

Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) are a class of drugs that lower glucose by promoting its elimination through the urine, thus inducing a net loss of calories. This effect promotes a metabolic rearrangement at a systemic level, encouraging the use of ketones and fatty acids as alternative substrates to glucose, and is accompanied by a modulation of the main pathways believed to be responsible for aging. There is a wealth of data from clinical trials, observational studies and meta-analyses that suggest a tangible effect on age-associated pathologies, such as cardiovascular disease, heart failure, kidney disease, and all-cause mortality even in patients without diabetes, in addition to the protective effect against the progression of prediabetes and the development of liver disease.

Consequently, we propose here a hypothesis in which at least part of the benefit provided by SGLT-2i is mediated by their ability to attenuate the drivers of aging.

If confirmed and extended, the available evidence could suggest the design of studies that test the potential use of this class as preventive drugs in a progressively larger audience of patients.

KEY WORDS calorie restriction; sodium glucose cotransporter 2 inhibitors; aging.

Riassunto

La restrizione calorica promuove la longevità in diversi modelli animali. È stato suggerito che i composti che modulano le vie di rilevamento dei nutrienti riproducano parte dell'effetto benefico della restrizione calorica sull'invecchiamento. Tuttavia, nessuno dei mimetici della restrizione calorica comunemente studiati produce effettivamente una diminuzione



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Frigé C, La Grotta R, Prattichizzo F, Ceriello A. Inibitori di SGLT2: una nuova arma contro l'invecchiamento? *JAMD* 26:178-183, 2023.

DOI 10.36171/jamd23.26.3.2

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received September, 2023

Accepted October, 2023

Published November, 2023

Copyright © 2023 A. Ceriello. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

ne delle calorie. Gli inibitori del co-trasportatore 2 del sodio-glucosio (SGLT2i) sono una classe di farmaci che abbassano il glucosio favorendone l'eliminazione attraverso le urine, inducendo così una perdita netta di calorie. Questo effetto promuove un riarrangiamento metabolico a livello sistemico, incentivando l'utilizzo di chetoni e acidi grassi come substrati alternativi al glucosio, ed è accompagnato da una modulazione dei principali pathway ritenuti responsabili dell'invecchiamento. Esiste una quantità di dati provenienti da trials clinici, studi osservazionali e meta-analisi che suggeriscono un effetto tangibile su patologie età-associate, come le malattie cardiovascolari, l'insufficienza cardiaca, la malattia renale, e la mortalità per tutte le cause anche nei pazienti senza diabete, oltre all'effetto protettivo nei confronti della progressione del prediabete e lo sviluppo di patologia epatica. Di conseguenza, proponiamo qui un'ipotesi in cui almeno una parte del beneficio fornito dagli SGLT-2i è mediato dalla loro capacità di attenuare i driver dell'invecchiamento. Se confermate ed estese, le evidenze disponibili potrebbero suggerire il disegno di studi che testino il potenziale impiego di questa classe come farmaci di prevenzione in una platea progressivamente più ampia di pazienti.

PAROLE CHIAVE restrizione calorica; inibitori del cotrasportatore 2 del sodio-glucosio; invecchiamento.

Introduzione

Il miglioramento dei livelli di cura, nutrizione, igiene e prevenzione ha portato a un sensibile aumento dell'aspettativa di vita, soprattutto nel mondo industrializzato. In una società sempre più longeva, è importante permettere a tutti di "invecchiare bene". Infatti, l'età rappresenta la principale causa di fragilità e disabilità e costituisce il principale fattore di rischio di patologie ad alta incidenza, tra cui quelle cardiovascolari (CVD), cancro, diabete di tipo 2 (DM2) e malattie neurodegenerative⁽¹⁾. Nonostante ciò, le agenzie regolatorie non lo considerano ancora alla stregua di una patologia da trattare, sebbene il "declino delle capacità intrinseche associato all'invecchiamento" sia stato inserito come categoria diagnostica dell'ICD (classificazione internazionale delle malattie) nella sua ultima versione (ICD-11)⁽²⁾. Il processo di invecchiamento rappresenta un declino progressivo delle funzioni fisiologiche di un

organismo dovuta all'accumulo di danno o all'alterazione progressiva dell'omeostasi dell'organismo nel tempo⁽¹⁾. Fino a poco fa, l'età veniva considerata un fattore di rischio non modificabile. Tuttavia, recenti studi hanno iniziato a delineare i meccanismi biologici che guidano l'invecchiamento⁽³⁾. Questo ha permesso di identificare diversi pathway su cui è possibile intervenire per rallentare l'età biologica, impattando di conseguenza sullo sviluppo di patologie età associate, inclusi DM2 e CVD⁽⁴⁾.

Uno dei meccanismi noti per rallentare l'invecchiamento, con solide evidenze precliniche e preliminari evidenze cliniche, è la restrizione calorica, ovvero un costante apporto ridotto di calorie tramite la dieta⁽⁵⁾. Gli inibitori del trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT-2i) sono la prima classe di farmaci ipoglicemizzanti che non prevede l'azione dell'insulina per indurre un abbassamento della glicemia. Difatti, promuovono l'eliminazione di glucosio e sodio a livello renale impedendone il riassorbimento. Questo provoca di fatto la perdita di una quota di calorie, fenomeno accompagnato da un ampio rimodellamento metabolico a livello sistemico. Alla luce di ciò, e considerando gli effetti benefici del farmaco dimostrati in molteplici trial relativi ad una lunga serie di patologie che hanno come fattore di rischio principale l'età, e.g. DM2, endpoint legati all'aterosclerosi, insufficienza cardiaca e renale, la steatosi epatica e la mortalità da ogni causa, qui ipotizziamo che parte di questi effetti sia dovuta alla sua capacità di contrastare i pathways che guidano l'invecchiamento. Se confermato, in futuro il farmaco potrebbe essere testato con lo scopo di rallentare il processo di invecchiamento, un'ipotesi provocatoria che allargherebbe la platea di pazienti per cui il farmaco può apportare un beneficio.

Restrizione calorica e invecchiamento

Non essendo l'invecchiamento una patologia a sé stante, attualmente non esistono terapie farmacologiche approvate per contrastarlo. Ad oggi, le raccomandazioni delle società di geriatria suggeriscono esercizio fisico e dieta sana come misure per massimizzare le chances di sana longevità⁽⁶⁾. Studi ormai disponibili da decenni hanno dimostrato in numerosi esperimenti su animali, l'abilità di una dieta a regime calorico ridotto di allungare la durata media della vita e diminuire l'incidenza di patologie legate all'invecchiamento^(7,8).

Con il termine “restrizione calorica” si intende uno stile alimentare caratterizzato da una riduzione dell’apporto energetico, pur mantenendo un’assunzione di proteine e micronutrienti adeguata a impedire la malnutrizione. Anche se i meccanismi di base non siano del tutto noti, è evidente che la disponibilità calorica sia in grado di influenzare lo stato di salute di un organismo⁽⁹⁾.

Un incremento nell’aspettativa di vita media e/o massima è stato osservato nel lievito, *Drosophila*, *C. elegans*, roditori e primati non umani^(7,10). Soprattutto in modelli murini oltre che nelle scimmie Rhesus, una restrizione calorica ha apportato benefici sia a livello metabolico che cardiovascolare, neurologico, renale e nell’incidenza del cancro^(11,12). Evidenze preliminari di beneficio sono state già riscontrate anche nell’uomo. Nel trial multicentrico, randomizzato e controllato di fase 2, CALERIE, si è dimostrato che due anni di dieta al 25% di restrizione calorica, rispetto ad una *ad libitum*, riduce significativamente fattori di rischio cardio-metabolico in una popolazione di adulti giovani e di mezza età (21-50 anni) non affetti da obesità. Le variabili prese in considerazione sono state il colesterolo LDL, il rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL, la pressione arteriosa sistolica e diastolica e la proteina C-reattiva⁽¹³⁾. Nell’uomo mantenere per lunghi periodi una dieta ipocalorica comporta evidenti difficoltà. Ciò ha portato all’individuazione di strategie alternative, con l’avvento dei così detti mimetici della restrizione calorica (CRM, Calorie Restriction Mimetics). Concettualmente introdotti per la prima volta da Lane et al. nel 1998⁽¹⁴⁾, i CRM sono molecole in grado di agire sugli stessi pathway attivati o inibiti dalla restrizione calorica, con evidenze precliniche di modulazione dei processi molecolari legati all’invecchiamento, simulando il medesimo effetto prodotto dalla restrizione calorica stessa o da altri regimi dietetici che prevedono periodi di digiuno⁽¹⁵⁾. La loro azione coinvolge principalmente il metabolismo del glucosio, come la metformina e il 2-deossi-D-glucosio (2DG), o il pathway AMPK-mTOR, come la rapamicina e il resveratrolo⁽¹⁶⁾. Gli inibitori del trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2i) hanno attirato recentemente l’attenzione degli studiosi come un nuovo gruppo di promettenti CRM⁽¹⁶⁾.

Inibitori di SGLT-2

Gli inibitori del SGLT2 inducono un riarrangiamento metabolico simile a quello riscontrato nelle diete a basso contenuto calorico. Infatti, la perdita di gluco-

sio attraverso le urine porta all’eliminazione di circa 200Kcal al giorno⁽¹⁷⁾ e a una risultante riduzione dei livelli di insulina, un aumento dei livelli di glucagone e il conseguente abbassamento del rapporto insulina-glucagone. Ne consegue uno stato metabolico che comporta la stimolazione della lipolisi. Quest’ultima è associata ad uno shift metabolico verso l’utilizzo degli acidi grassi liberi come fonte energetica, attraverso la beta ossidazione e la produzione di corpi chetonici⁽¹⁸⁾. Questa risposta adattativa alla glicosuria, è stata osservata sia in pazienti affetti da diabete di tipo 2 che in individui sani, a seguito del trattamento con empagliflozin, con effetto simile ma quantitativamente minore nei secondi⁽¹⁹⁾. Gli inibitori dei SGLT2 sono stati inizialmente approvati dalla FDA negli adulti con diabete di tipo 2, associati ad esercizio fisico e una dieta regolata, in monoterapia o in combinazione con altre terapie antidiabetiche, per il trattamento del DM2⁽²⁰⁾. Attualmente sono quattro i composti approvati, tutti appartenenti alla classe delle glifozine, empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin e ertugliflozin⁽²¹⁾.

In diversi trial è stata dimostrata la capacità degli inibitori del SGLT2 di ridurre i livelli di glucosio plasmatico, somministrati in monoterapia o in combinazione con altri agenti. La glicosuria indotta dall’inibizione dei SGLT2 è accompagnata da perdita di calorie e dalla conseguente riduzione di peso, da una bassa incidenza di ipoglicemia, e da un abbassamento piccolo ma significativo della pressione arteriosa, un effetto ascrivibile alla diuresi legata al farmaco⁽²²⁾.

SGLT-2i e modelli animali di invecchiamento

Il primo dato relativo all’effetto degli SGLT2i sulla durata della vita animale deriva da uno studio condotto da Sugizaki et al. nel 2017, in cui TA-1887, potente e selettivo SGLT2i non in uso nella pratica clinica, è stato somministrato a topi diabetici e cachettici sotto regime alimentare a lungo termine ad alto contenuto di grassi, con conseguente aumento della vita media⁽²³⁾.

Questi risultati sono stati estesi a topi geneticamente eterogenei sottoposti a normale dieta. In particolare, canagliflozin, testato in topi di entrambi i sessi, ha mostrato un’azione diversa in base al sesso, con un aumento della durata di vita solo nei maschi e una riduzione della massa grassa solo nel-

le femmine⁽²⁴⁾. Parallelamente, si è dimostrato che canagliflozin rallenta il processo di invecchiamento, ritardando l'insorgenza di alcune malattie legate all'età come cardiomiopatia, glomerulonefropatia, aterosclerosi, solo nei topi maschi⁽²⁵⁾. In aggiunta, in un recente studio, Rogerio N. Soares et al. hanno valutato che 6 settimane di trattamento con empagliflozin su topi anziani porta ad un miglioramento della disfunzione endoteliale e della rigidità arteriosa, due complicanze legate all'età⁽²⁶⁾.

Da un punto di vista meccanicistico, alla base di questi effetti benefici sembrerebbe esserci l'abilità dei SGLT2i di modulare le vie di rilevamento dei nutrienti, la dinamica mitocondriale, lo stress ossidativo, oltre che le vie di infiammazione ed i processi di senescenza cellulare^(18,27,28). Ad esempio in cellule del tubo prossimale renale umane (hRPTCs) esposte ad alti livelli di glucosio e nel rene di topi diabetici, empagliflozin migliora la dinamica e biogenesi mitocondriale, i livelli di ROS e regola la fosforilazione di AMPK, importante sentinella dello stato energetico cellulare⁽²⁹⁾. In modo simile, empagliflozin riduce il danno microvascolare cardiaco mediante il bilanciamento del rapporto AMP e ATP e l'inibizione della fissione mitocondriale⁽³⁰⁾.

Effetto degli SGLT-2i su patologie età-associate e prospettive future di utilizzo

I CRM sono stati suggeriti come potenziale approccio per promuovere la longevità e posticipare o limitare lo sviluppo di malattie legate all'età. Il previsto studio TAME (targeting aging with metformin) verificherà per la prima volta se la metformina, un farmaco che riduce il glucosio promuovendo principalmente la sensibilità all'insulina nel fegato, è in grado di ridurre l'incidenza delle malattie legate all'età in pazienti con almeno una malattia legata al processo di invecchiamento e senza diabete⁽³¹⁾. In caso di successo, i risultati di questa sperimentazione potrebbero rivelare l'età come fattore di rischio modificabile, anche se i modelli clinici per dimostrare un effetto anti-invecchiamento per qualsiasi farmaco sono ancora lontani dall'essere pienamente implementati. Non sappiamo se questo tipo di sperimentazione diventerà più comune in futuro. In tal caso, ipotizziamo che gli SGLT2i siano il candidato perfetto per uno studio di questo tipo, come suggerito anche da altri⁽³²⁾.

Prove solide provenienti da diversi studi hanno già dimostrato la capacità degli SGLT2i di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari, ricoveri per insufficienza cardiaca, progressione della malattia renale, steatosi epatica, diabete di nuova insorgenza e mortalità per tutte le cause⁽³³⁻³⁷⁾. Da notare che molti di questi effetti, compresi quelli sulla mortalità per tutte le cause, sono stati osservati anche in pazienti senza diabete, ma con almeno una morbilità età associata, ad esempio insufficienza cardiaca o malattie renali⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. Pertanto, il razionale e i dati disponibili, per testare l'effetto degli SGLT2i su qualsiasi endpoint legato all'invecchiamento in un'ampia popolazione, sono solidi e coerenti. D'altra parte, sono state sollevate alcune preoccupazioni relative alla sicurezza generale e in particolare all'effetto di SGLT2i sulla densità ossea, sulle complicazioni agli arti inferiori, sulla chetoacidosi e sul cancro alla vescica, anche se molti di questi eventi avversi sono stati solo parzialmente confermati^(41,42). Inoltre, va considerato che gli SGLT2i sono disponibili sul mercato da relativamente pochi anni, il che rende impraticabile l'estrapolazione dei loro effetti a lungo termine sulle patologie età associate. Ad esempio, il loro effetto sulle nuove diagnosi complessive di cancro sembra al momento neutro⁽⁴³⁾, ma con la limitazione che tutti gli studi condotti finora hanno un follow-up di pochi anni e quindi scarsa rilevanza per lo studio dell'incidenza delle malattie oncologiche. Se gli SGLT2i influenzano in modo tangibile il tasso di invecchiamento, ci si dovrebbe aspettare una riduzione del tasso di alcuni tumori maligni legati all'età, ad esempio il cancro al seno ed alla prostata. Pertanto, sono necessari studi osservazionali con follow-up più lunghi prima di impiegare gli SGLT2i in un'ampia popolazione a scopo di prevenzione. Infine, l'uso di SGLT2i è associato a un aumento dell'incidenza di infezioni genitourinarie, comunemente attribuite al loro effetto glicosurico⁽⁴⁴⁾. Tuttavia, evidenze preliminari suggeriscono che l'incidenza o gli esiti legati ad altre malattie infettive, come la polmonite, potrebbero essere ridotti dall'uso di SGLT2i⁽⁴⁵⁾, un'osservazione che potrebbe riflettere il loro beneficio sul sistema immunitario che invecchia, ma richiedente ulteriori prove.

In sintesi, proponiamo un'ipotesi che postula che parte del beneficio fornito dagli SGLT2i sia attribuibile alla loro capacità di ricapitolare l'effetto della restrizione calorica e quindi di contrastare i pathway dell'invecchiamento. Al di là dell'interesse accademico, se la moltitudine di benefici (e il limitato carico di effetti collaterali gravi) dimostrati negli studi

clinici verrà confermata in studi a lungo termine su un'ampia popolazione, gli SGLT2i potrebbero essere testati come potenziale strategia per posticipare le malattie legate all'invecchiamento e promuovere una sana longevità.

Bibliografia

- Guo J, Huang X, Dou L, Yan M, Shen T, Tang W, Li J. Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments. *Signal Transduct Target Ther* 7:391, 2022.
- Rabheru K, Byles JE, Kalache A. How "old age" was withdrawn as a diagnosis from ICD-11. *Lancet Healthy Longev* 3:e457-e459, 2022.
- Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell* 153:1194-1217, 2013.
- Yu M, Zhang H, Wang B, Zhang Y, Zheng X, Shao B, Zhuge Q, Jin K. Key. Signaling Pathways in Aging and Potential Interventions for Healthy Aging. *Cells* 10, 2021.
- Anton S, Leeuwenburgh C. Fasting or caloric restriction for healthy aging. *Exp Gerontol* 48:1003-1005, 2013.
- <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations>.
- Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span--from yeast to humans. *Science* 328:321-326, 2010.
- Fontana L, Nehme J, Demaria M. Caloric restriction and cellular senescence. *Mech Ageing Dev* 176:19-23, 2018.
- Weiss EP, Fontana L. Caloric restriction: powerful protection for the aging heart and vasculature. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 301:H1205-1219, 2011.
- Fontana L, Partridge L. Promoting health and longevity through diet: from model organisms to humans. *Cell* 161:106-118, 2015.
- Green CL, Lamming DW, Fontana L. Molecular mechanisms of dietary restriction promoting health and longevity. *Nat Rev Mol Cell Biol* 23:56-73, 2022.
- Colman RJ, Beasley TM, Kemnitz JW, Johnson SC, Weindruch R, Anderson RM. Caloric restriction reduces age-related and all-cause mortality in rhesus monkeys. *Nat Commun* 5:3557, 2014.
- Kraus WE, Bhapkar M, Huffman KM, Pieper CF, Krupa Das S, Redman LM, Villareal DT, Rochon J, Roberts SB, Ravussin E, et al. 2 years of calorie restriction and cardiometabolic risk (CALERIE): exploratory outcomes of a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7:673-683, 2019.
- Lane MA. ID, Roth GS. 2-Deoxy-d-glucose feeding in rats mimics physiologic effects of calorie restriction. *J Anti Aging Med* 1:327-337, 1998.
- Martel J, Chang SH, Wu CY, Peng HH, Hwang TL, Ko YF, Young JD, Ojcius DM. Recent advances in the field of caloric restriction mimetics and anti-aging molecules. *Ageing Res Rev* 66:101240, 2021.
- Shintani H, Shintani T, Ashida H, Sato M. Calorie Restriction Mimetics: Upstream-Type Compounds for Modulating Glucose Metabolism. *Nutrients* 10, 2018.
- Ferrannini G, Hach T, Crowe S, Sanghvi A, Hall KD, Ferrannini E. Energy Balance After Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care* 38:1730-1735, 2015.
- Hoong CWS, Chua MWJ. SGLT2 Inhibitors as Calorie Restriction Mimetics: Insights on Longevity Pathways and Age-Related Diseases. *Endocrinology* 162, 2021.
- Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, Astiarraga B, Heise T, Bizzotto R, Mari A, Pieber TR, Muscelli E. Shift to Fatty Substrate Utilization in Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Subjects Without Diabetes and Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes* 65:1190-1195, 2016.
- <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/sodium-glucose-cotransporter-2-sgl2-inhibitors>.
- Ni L, Yuan C, Chen G, Zhang C, Wu X. SGLT2i: beyond the glucose-lowering effect. *Cardiovasc Diabetol* 19:98, 2020.
- Mudaliar S, Polidori D, Zambrowicz B, Henry RR. Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitors: Effects on Renal and Intestinal Glucose Transport: From Bench to Bedside. *Diabetes Care* 38:2344-2353, 2015.
- Sugizaki T, Zhu S, Guo G, Matsumoto A, Zhao J, Endo M, Horiguchi H, Morinaga J, Tian Z, Kadomatsu T, et al. Treatment of diabetic mice with the SGLT2 inhibitor TA-1887 antagonizes diabetic cachexia and decreases mortality. *NPJ Aging Mech Dis* 3:12, 2017.
- Miller RA, Harrison DE, Allison DB, Bogue M, Debarba L, Diaz V, Fernandez E, Galecki A, Garvey WT, Jayarathne H, et al. Canagliflozin extends life span in genetically heterogeneous male but not female mice. *JCI Insight* 5, 2020.
- Snyder JM, Casey KM, Galecki A, Harrison DE, Jayarathne H, Kumar N, Macchiarini F, Rosenthal N, Sadagurski M, Salmon AB, et al. Canagliflozin retards age-related lesions in heart, kidney, liver, and adrenal gland in genetically heterogenous male mice. *Geroscience* 45:385-397, 2023.
- Soares RN, Ramirez-Perez FI, Cabral-Amador FJ, Morales-Quinones M, Foote CA, Ghiarone T, Sharma N, Power G, Smith JA, Rector RS, et al. SGLT2 inhibition attenuates arterial dysfunction and decreases vascular F-actin content and expression of proteins associated with oxidative stress in aged mice. *Geroscience* 44:1657-1675, 2022.
- Li L, Li Q, Huang W, Han Y, Tan H, An M, Xiang Q, Zhou R, Yang L, Cheng Y. Dapagliflozin Alleviates Hepatic Steatosis by Restoring Autophagy via the AMPK-mTOR Pathway. *Front Pharmacol* 12:589273, 2021.
- Xu J, Kitada M, Ogura Y, Liu H, Koya D: Dapagliflozin Restores Impaired Autophagy and Suppresses Inflammation in High Glucose-Treated HK-2 Cells. *Cells* 10, 2021.
- Lee YH, Kim SH, Kang JM, Heo JH, Kim DJ, Park SH, Sung M, Kim J, Oh J, Yang DH, et al. Empagliflozin attenuates diabetic tubulopathy by improving mitochondrial fragmentation and autophagy. *Am J Physiol Renal Physiol* 317:F767-F780, 2019.
- Zhou H, Wang S, Zhu P, Hu S, Chen Y, Ren J. Empagliflozin rescues diabetic myocardial microvascular injury via AMPK-mediated inhibition of mitochondrial fission. *Redox Biol* 15:335-346, 2018.
- <https://www.afar.org/tame-trial>.
- Kulkarni AS, Aleksic S, Berger DM, Sierra F, Kuchel GA, Barzilai N. Geroscience-guided repurposing of FDA-approved drugs to target aging: A proposed process and prioritization. *Aging Cell* 21:e13596, 2022.
- Ferrannini E. Sodium-Glucose Co-transporters and Their Inhibition: Clinical Physiology. *Cell Metab* 26:27-38, 2017.

34. Chao EC. SGLT-2 Inhibitors: A New Mechanism for Glycemic Control. *Clin Diabetes* 32:4-11, 2014.
35. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373:2117-2128, 2015.
36. Li CX, Liang S, Gao L, Liu H. Cardiovascular outcomes associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: A real-world systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 16:e0244689, 2021.
37. Rossing P, Inzucchi SE, Vart P, Jongs N, Docherty KF, Jhund PS, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, et al. Dapagliflozin and new-onset type 2 diabetes in patients with chronic kidney disease or heart failure: pooled analysis of the DAPA-CKD and DAPA-HF trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 10:24-34, 2022.
38. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 383:1436-1446, 2020.
39. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Belohlavek J, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 381:1995-2008, 2019.
40. Silverii GA, Monami M, Mannucci E. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and all-cause mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 23:1052-1056, 2021.
41. Li X, Li T, Cheng Y, Lu Y, Xue M, Xu L, Liu X, Yu X, Sun B, Chen L. Effects of SGLT2 inhibitors on fractures and bone mineral density in type 2 diabetes: An updated meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 35:e3170, 2019.
42. Lin C, Zhu X, Cai X, Yang W, Lv F, Nie L, Ji L. SGLT2 inhibitors and lower limb complications: an updated meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 20:91, 2021.
43. Tang H, Dai Q, Shi W, Zhai S, Song Y, Han J. SGLT2 inhibitors and risk of cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia* 60:1862-1872, 2017.
44. Unnikrishnan AG, Kalra S, Purandare V, Vasawala H. Genital Infections with Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: Occurrence and Management in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian J Endocrinol Metab* 22:837-842, 2018.
45. Wu MZ, Chandramouli C, Wong PF, Chan YH, Li HL, Yu SY, Tse YK, Ren QW, Yu SY, Tse HF, et al. Risk of sepsis and pneumonia in patients initiated on SGLT2 inhibitors and DPP-4 inhibitors. *Diabetes Metab* 48:101367, 2022.