

# Beyond Glycemia

Trimestrale a carattere scientifico

[www.beyondglycemia.com](http://www.beyondglycemia.com)

Anno III - N. 2, 2014  
ISSN 2279-9729

## EDITORIALE

**3** a cura del Board Scientifico

## LEADING ARTICLE

**Il rene come target della terapia nel DM2  
Meccanismo d'azione e rationale per l'uso dei farmaci SGLT2 inibitori**

Agostino Consoli

## AGGIORNAMENTI DALLA LETTERATURA

**5 La metformina non preserva la funzione del miocardio in seguito  
ad infarto acuto in pazienti non diabetici**

Angelo Cignarelli

Effect of Metformin on Left Ventricular Function After Acute Myocardial Infarction in Patients Without Diabetes  
The GIPS-III Randomized Clinical Trial  
Lexis CPH, MD et al. for the GIPS-III Investigators. *JAMA* (2014) 311(15):1526-35

**7 Ruolo del GLP-1R nella nefropatia diabetica**

Patrizia Di Fulvio

The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential  
Fujita H et al. *Kidney International* (2014) 85: 579-589

**9 Quale rischio di aritmie cardiache è correlato al trattamento  
glicemico intensivo?**

Ilaria Dicembrini

Relationship Between Hypoglycemic Episodes and Ventricular Arrhythmias in Patients With Type 2 Diabetes  
and Cardiovascular Diseases: Silent Hypoglycemia and Silent Arrhythmias  
Stahn A et al. *Diabetes Care* 2014 ;37:516-520

**11 Nuovi dati sperimentali suggeriscono possibili approcci terapeutici  
innovativi per il trattamento dell'obesità e delle malattie metaboliche  
ad essa correlate**

Marta Letizia Hribal

Vascular rarefaction mediates whitening of brown fat in obesity  
Shimizu I et al. *J Clin Invest.* 2014;124(5):2099-2112

**13 Confronto di efficacia e sicurezza tra la nuova insulina basale  
LY2605541 e glargine**

Mauro Rigato

Lower Glucose Variability and Hypoglycemia Measured by Continuous Glucose Monitoring With Novel Long-Acting Insulin LY2605541  
Versus Insulin Glargine  
Bergenstal RM et al. *Diabetes Care* Volume 37, March 2014

# Beyond Glycemia

---

Anno III - N. 2, 2014  
Periodico trimestrale a carattere scientifico  
Registrazione Tribunale di Milano n. 383 del 13/07/2011

---

[www.beyondglycemia.com](http://www.beyondglycemia.com)

**Editore** SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.  
Via la Spezia, 1 - 20143 Milano  
Tel. 02 58118054 - Fax 02 8322004  
E-mail: [redazione@edizionisinergie.com](mailto:redazione@edizionisinergie.com)  
[www.edizionisinergie.com](http://www.edizionisinergie.com)

**Direttore Responsabile** Mauro Rissa

**Board Scientifico** Marco Comaschi  
Agostino Consoli  
Paola Fioretto  
Davide Lauro  
Edoardo Mannucci  
Gianluca Perseghin  
Giorgio Sesti

**Board Specialisti** Giuseppe Paolisso  
Roberto Pontremoli  
Paolo Verdecchia

**Redazione Scientifica** Riccardo Candido  
Angelo Cignarelli  
Patrizia Di Fulvio  
Ilaria Dicembrini  
Marta Letizia Hribal  
Mauro Rigato

**Redazione** Sinergie Edizioni Scientifiche S.r.l.

**Impaginazione** Sinergie Edizioni Scientifiche S.r.l.

**Stampa** Galli Thierry Stampa S.r.l.  
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

**Tiratura** 4.000 copie

---

Copyright ©2014 SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.  
Tutti i diritti sono riservati.  
Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata  
o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.

# EDITORIALE

Cari Lettori,

Beyond Glycemia prosegue il suo cammino ed è arrivato al n. 2 del terzo anno, che rappresenta il decimo fascicolo. Per i figli del sistema decimale, in numero DIECI è comunque un traguardo: lo "festeggiamo" in questo numero con un leading article relativo ad un organo, il rene, da sempre indicato come uno dei più pericolosi bersagli della iperglicemia, ma solo di recente diventato un target di terapie ipoglicemicizzanti. Il leading article di oggi descrive infatti il ruolo del rene nella omeostasi del metabolismo glicidico, sintetizzando la moderna rilettura di dati ben noti di fisiologia e fisiopatologia e tracciando un riassunto di come proprio il coinvolgimento del rene nella conservazione del glucosio renda quest'organo un appetibile target per le terapie del diabete mellito. L'articolo descrive infatti anche il meccanismo di azione di alcuni farmaci inibitori dei recettori SGLT2 renali che si stanno rendendo disponibili per la terapia del diabete e ne commenta i primi dati che emergono dagli studi registrativi.

Gli aggiornamenti dalla letteratura proposti in questo numero non sono meno interessanti: Angelo Cignarelli commenta i dati dello studio GIPS (Glycometabolic Intervention as Adjunct to Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction) che smentiscono la speranza che la metformina possa avere (indipendentemente dal suo effetto sul controllo glicemico) un effetto diretto protettivo sulla funzione

ventricolare sinistra. Patrizia Di Fulvio, invece, riporta un lavoro su modello animale apparso su *Kidney International* che suggerisce un ruolo protettivo della attivazione del recettore del GLP-1 nei confronti dello sviluppo di nefropatia diabetica, indicando anche dei possibili meccanismi molecolari per questo potenziale effetto positivo. Sempre di meccanismi molecolari si occupa l'articolo commentato da Marta Hribal, che riporta dei dati molto originali circa la possibilità che molecole come il VEGF possano intervenire nei meccanismi di differenziazione del tessuto adiposo "migliorandone" le caratteristiche metaboliche. Infine, Ilaria Dicumbrini relaziona su ancora un altro articolo che stressa i rischi cardiovascolari legati alla ipoglicemia, in particolare relativamente alla possibilità che la ipoglicemia possa innescare aritmie cardiache gravi. Proprio la pericolosità delle ipoglicemia, documentata ancora una volta in relazione alla aritmie cardiache nell'articolo citato, fornisce una ulteriore chiave di lettura all'ultimo articolo di questo numero, dove Mauro Rigato commenta i dati di uno studio che mette a confronto il trattamento con insulina glargine verso il trattamento con una nuova insulina ad azione prolungata (insulina PegLispro). L'uso di insulina PegLispro risulta, in questo studio, vantaggioso rispetto a glargina in quanto associato ad un minor numero di episodi di ipoglicemia.

Fiduciosi che anche questo numero riscuota il Vostro interesse ed incontri la Vostra approvazione, Vi auguriamo buona lettura.

*Il Board Scientifico*

## La scheda del Board

MAURO RIGATO



*Mauro Rigato nato a Treviso nel 1983, si è laureato in Medicina e Chirurgia con 110/110 e lode presso l'Università degli Studi di Padova nel 2008, discutendo la tesi: "Caratteristiche e mortalità a lungo termine dell'ipoglicemia iatrogena grave".*

*In luglio 2014 ha conseguito la Specializzazione in Endocrinologia e Malattie del ricambio presso la stessa Università, presentando la seguente tesi: "Fenotipizzazione molecolare delle ulcere diabetiche: identificazione delle vie cellulari coinvolte nei processi di guarigione e focus su SerpinaB3".*

*Nel corso della specializzazione ha frequentato il reparto di Malattie del Metabolismo, diretto dal Prof. Angelo Avogaro, acquisendo competenze cliniche sulla gestione delle principali emergenze diabetologiche e complicanze croniche della malattia, con particolare attenzione alla gestione del piede diabetico. Ha partecipato a lavori di analisi proteomica, finalizzati ad individuare nuovi predittori di guarigione delle ulcere diabetiche.*

*E' autore e coautore di pubblicazioni scientifiche sulle seguenti riviste internazionali: Diabetes Research and Clinical Practice; Diabetologia; Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy; Journal of Endocrinological Investigation.*

# La metformina non preserva la funzione del miocardio in seguito ad infarto acuto in pazienti non diabetici

## Effect of Metformin on Left Ventricular Function After Acute Myocardial Infarction in Patients Without Diabetes The GIPS-III Randomized Clinical Trial

Lexis CPH, MD, van der Horst ICC, MD, PhD, Lipsic E, MD, PhD, Wieringa WG, MD, de Boer RA, MD, PhD, van den Heuvel AFM, MD, PhD, van der Werf HW, MD, Schurer RAJ, MD, Pundziute G, MD, PhD, Tan ES, MD, PhD, Nieuwland W, MD, PhD, Willemsen HM, MD, Dorhout B, PhD, Molmans BHW, PharmD, van der Horst-Schrivers ANA, MD, PhD, Wolffenbuttel BHR, MD, PhD, ter Horst GJ, PhD, van Rossum AC, MD, PhD, Tijssen JGP, PhD, Hillege HL, MD, PhD, de Smet BJGL, MD, PhD, van der Harst P, MD, PhD, van Veldhuisen DJ, MD, PhD  
*for the GIPS-III Investigators. JAMA (2014) 311(15):1526-35*

Angelo Cignarelli

La metformina, farmaco di prima linea nel trattamento del diabete mellito tipo 2, potrebbe determinare effetti favorevoli sulla funzione ventricolare cardiaca in seguito ad insulti ischemici; studi di ricerca di base hanno infatti dimostrato che il trattamento con metformina è associato ad una maggiore fosforilazione della chinasi attivata da AMP (AMPK), tale aumentata fosforilazione si riflette in una modificazione della funzione mitocondriale in numerose linee cellulari che potrebbe essere alla base di un miglioramento della funzione sistolica e diastolica cardiaca. In linea con tali osservazioni, dati provenienti da studi sperimentali suggeriscono che la somministrazione di metformina prima e durante il danno da ischemia-riperfusion potrebbe influenzare positivamente l'attivazione di meccanismi di protezione, preservando la funzione ventricolare sinistra indipendentemente dallo stato glicometabolico pre-esistente.

Pertanto, gli Autori dello studio GIPS (Glycometabolic Intervention as Adjunct to Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction) si sono posti l'obiettivo di valutare se l'impiego di metformina potesse essere in grado di preservare la funzione ventricolare sinistra (LVEF) dopo infarto miocardico associato a sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) in pazienti non diabetici; ipotizzando che l'effetto della metformina sulla LVEF non fosse attribuibile esclusivamente al controllo glicemico, ma anche ad un effetto diretto della molecola sulle vie di segnale intracellulare.

Per tale studio sono stati arruolati 380 pazienti colpiti da STEMI, e sottoposti ad impianto di almeno uno stent (PCI) e conseguente trombolisi. I principali criteri di esclusione erano rappresentati da pregresso infarto

In pazienti non diabetici, il trattamento con metformina in seguito ad infarto acuto del miocardio non è in grado di preservare la funzione ventricolare sinistra (LVEF).

del miocardio, diabete noto, necessità di un intervento chirurgico di bypass coronarico, disfunzione renale grave e controindicazioni standard per la risonanza magnetica (MRI).

Dopo l'arrivo in unità coronarica, i pazienti sono stati randomizzati ad un trattamento di 4 mesi con metformina (500 mg) o placebo (191 assegnati al trattamento con metformina e 189 al placebo), entrambi somministrati due volte al giorno, in doppio cieco.

La somministrazione del farmaco è stata effettuata appena possibile dopo PCI, in modo che i pazienti ricevessero la prima dose entro 3 ore dalla procedura.

L'endpoint primario dello studio è stata la valutazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) misurata mediante MRI quattro mesi dopo l'infarto; mentre, come endpoint secondario, sono stati considerati i livelli di NT-proBNP ed il compenso glicemico a 4 mesi. Tra gli altri endpoint secondari è stata considerata anche l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (MACE) entro 4 mesi dall'infarto.

Al termine dello studio, il trattamento con metformina non ha determinato un effetto statisticamente significativo rispetto al placebo su nessuno degli endpoint analizzati (Tab. 1).

Nel dettaglio, il livello di LVEF è risultato del 53,1% nel gruppo metformina e di 54,8% nel gruppo placebo. Anche la concentrazione di NT-proBNP non era differente tra i 2 gruppi, con una mediana di 167 ng/L per entrambi

Esito	Metformina	Placebo	p
<b>Endpoint primario, % (IC 95%)</b>			
LVEF	53,10 (51,6-54,6)	54,80 (53,5-56,1)	0,10
<b>Endpoint secondario, mediana (range interquartile)</b>			
NT-proBNP, ng/l	167,00 (65-393)	167,00 (74-375)	0,66
Glicemia, mmol/l	5,70 (5,2-6,3)	5,60 (5,2-6,2)	0,96
HbA1c, %	5,90 (5,6-6,1)	5,90 (5,7-6,1)	0,15
<b>Outcome clinici, N (%)</b>			
MACE	6,00 (3,1)	2,00 (1,1)	0,16
Morte	0,00	0,00	1
Reinfarto	5,00 (2,6)	2,00 (1,1)	0,26
STEMI	1,00 (0,5)	1,00 (0,5)	0,99
Non-STEMI	4,00 (2,1)	1,00 (0,5)	0,18
Trombosi da stent	2,00 (1,0)	1,00 (0,5)	0,57
Reinterventi per ischemia	8,00 (4,2)	7,00 (3,7)	0,82
Diabete	32,00 (18,5)	27,00 (15,3)	0,56

### Esiti a 4 mesi

Tabella 1

i gruppi. Questo dato non ha mostrato variazione neanche in seguito ad un'analisi aggiustata per età, sesso, e concentrazione basale di NT-proBNP. Infine, anche per quanto riguarda i MACE non è stata registrata alcuna differenza significativa tra il gruppo trattato con metformina ed il gruppo placebo (3 % vs 1 %, rispettivamente).

In questo studio è stata condotta per la prima volta un'analisi prospettica degli effetti della metformina in aggiunta alla terapia medica ottimale sulla LVEF dopo STEMI. Pertanto, poiché la LVEF è attualmente considerata come il più importante predittore di morbilità e mortalità dopo STEMI, è improbabile che la metformina possa avere un effetto significativo sui risultati a lungo termine dopo STEMI nei pazienti senza diabete. Gli Autori, tuttavia, suggeriscono delle ipotesi per spiegare come mai non è stato osservato un effetto significativo della metformina sugli endpoint stabiliti, come sarebbe stato prevedibile sulla base dei precedenti dati ottenuti in

Non è da escludere che in pazienti diabetici e/o già infartuati, trattati più precocemente con un dosaggio di metformina più elevato, il trattamento con metformina possa preservare la LVEF post-infarto.

modelli animali o ricavati da trial retrospettivi. Innanzitutto, l'esclusione di categorie di pazienti ad alto rischio, ovvero di pazienti con precedente infarto miocardico, o affetti da diabete, potrebbe aver selezionato soggetti con un rischio cardiovascolare talmente basso da non riuscire a beneficiare dell'effetto positivo della metformina sulla LVEF.

Un'altra potenziale ragione per la mancanza di efficacia della metformina potrebbe essere rappresentata dall'intervallo di tempo intercorso tra occlusione coronarica e raggiungimento di livelli plasmatici efficaci di metformina. La somministrazione della prima dose del farmaco ha avuto luogo in media 101 minuti dopo l'intervento coronarico; considerando un tempo di raggiungimento del picco della concentrazione plasmatica di metformina dopo somministrazione orale di circa 180 minuti, il tempo medio tra l'esecuzione della PCI e il raggiungimento di livelli plasmatici efficaci è stato quindi di circa 4 ore. Pertanto, lo studio non escluderebbe un potenziale effetto benefico nel caso in cui concentrazioni efficaci di metformina nel plasma fossero raggiunte durante la riperfusione o addirittura prima.

Inoltre, la mancanza di efficacia della metformina in questo studio potrebbe essere imputabile alla dose somministrata. La dose selezionata di metformina (500 mg due volte al giorno) è stata scelta perché generalmente ben tollerata e poiché avrebbe consentito il trattamento in aperto con metformina qualora il diabete fosse stato diagnosticato dopo l'arruolamento nello studio. Un altro motivo per cui non è stata scelta una dose maggiore, è stata la pregressa segnalazione di episodi di acidosi lattica indotti da metformina, soprattutto in presenza di insufficienza renale. I pazienti con STEMI sottoposti a cateterizzazione acuta con dosi elevate di mezzo di contrasto sono infatti maggiormente predisposti allo sviluppo di nefropatia, e tuttora non sono disponibili sufficienti dati di sicurezza sul trattamento con metformina ad alte dosi; anche se nel corso dello studio non vi è stata alcuna evidenza di acidosi lattica o di grave alterazione della funzione renale. Pertanto, non è possibile escludere sulla base del presente studio un potenziale effetto benefico sulla LVEF a seguito di trattamento con metformina a dosi maggiori.

In conclusione, tra i pazienti colpiti da STEMI e non affetti da diabete mellito, l'impiego di metformina non è in grado di preservare la LVEF rispetto al placebo. Pertanto, il ruolo della metformina come farmaco per la prevenzione dell'insufficienza cardiaca in seguito ad infarto del miocardio resta ancora da dimostrare.

# Ruolo del GLP-1R nella nefropatia diabetica

## The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential

Fujita H, Morii T, Fujishima H, Sato T, Shimizu T, Hosoba M, Tsukiyama K, Narita T, Takahashi T, Drucker DJ, Seino Y, Yamada Y  
*Kidney International (2014) 85: 579-589*

Patrizia Di Fulvio

La nefropatia diabetica (ND) è la principale causa di insufficienza renale terminale nei paesi industrializzati e lo stress ossidativo sembra giocare un ruolo centrale nello sviluppo e nella progressione di questa complicanza. L'iperglicemia cronica aumenta infatti l'attività della NADPH ossidasi (la principale fonte di anione superossido), mentre gli agenti in grado di aumentare l'AMP ciclico (AMPC) e attivare la proteina chinasi A (PKA) la riducono, alleviando in tal modo lo stress ossidativo. Tra questi agenti c'è il GLP-1 che, interagendo con il suo recettore (GLP-1R), attiva una via di segnale post-recettoriale che porta proprio all'aumento dell'AMPC e dell'attività di PKA; pertanto è verosimile ritenere che questo ormone incretinico sia in grado di proteggere tessuti come il rene dai danni provocati dallo stress ossidativo. Fino ad oggi non era però noto se il GLP-1R fosse presente nel rene e quali fossero gli effetti a livello renale della sua attivazione, gli Autori di questo studio hanno perciò valutato in un modello murino il ruolo del signaling del GLP-1R nello sviluppo e nella progressione del danno renale in condizioni di iperglicemia cronica. A questo scopo hanno innanzitutto dimostrato, mediante ibridazione in situ e RT-PCR, che il GLP-1R è espresso solo nella parete vascolare, e non in quella dei tubuli e dei dotti collettori, del rene di topi C57BL/6. Quindi hanno studiato il legame tra GLP-1R e ND generando topi knock-out per questo recettore (GLP1R<sup>-/-</sup>), sia controllo (C57BL/6WT) sia diabetici (C57BL/6-Akita) resistenti alla ND. Mentre il fenotipo dei topi di controllo GLP-1R<sup>-/-</sup> era del tutto sovrapponibile a quello dei topi che esprimevano il recettore, i diabetici Akita GLP1R<sup>-/-</sup> presentavano: livelli significativamente più elevati di albuminuria e velocità di filtrazione glomerulare (VFG), un aumento dell'espansione mesangiale, della deposizione di fibronectina nella parete vasale dei capillari (marker del danno glomerulare diabetico), riduzione del numero dei podociti ed un inspessimento irregolare

della membrana basale glomerulare. L'assenza del GLP-1R comportava inoltre in tutti i topi (diabetici e di controllo) una riduzione significativa dei livelli di AMPC e dell'attività di PKA, evidentemente regolati dalla presenza o assenza del recettore in maniera indipendente dai livelli di glicemia. Nei topi diabetici, rispetto al controllo, erano presenti livelli più elevati di superossido e stress ossidativo (legati ad un aumento dell'espressione di NOX4 e dell'attività della NADPH ossidasi) accompagnati da una diminuzione dei livelli glomerulari di ossido nitrico (NO) e queste caratteristiche erano significativamente più marcate nei topi knock-out per il recettore. Infine la mancanza del GLP-1R nei topi diabetici esaltava l'espressione glomerulare delle citochine fibrogeniche implicate nell'espansione mesangiale tipica della nefropatia diabetica, ma non aveva effetto nei topi controllo. Per chiarire se l'attivazione del recettore GLP-1 fosse in grado di rallentare la progressione della ND grazie al miglioramento dello stress ossidativo, topi diabetici KkTa-Akita, un modello murino suscettibile a ND progressiva, sono stati trattati per 4 settimane con liraglutide, da sola o in combinazione con un inibitore dell'adenilato-ciclastasi (SQ22536) o della PKA (H-89). Le caratteristiche dei topi nei tre gruppi di trattamento erano sovrapponibili rispetto al controllo (Tab. 1); i topi trattati con la sola liraglutide tuttavia presentavano una riduzione del rapporto urinario albumina/creatinina e della VFG, ed un peso inferiore del rene, ciò suggerisce che l'attivazione del GLP-1R sia in grado di attenuare lo sviluppo delle modificazioni renali indotte dal diabete (come albuminuria, iperfiltrazione

Lo stress ossidativo è un importante fattore patogenetico della nefropatia diabetica.

Il signaling AMPC-PKA inibisce l'attività della NADPH ossidasi.

Gli agonisti del recettore per il GLP-1, mediante AMPc-PKA, riducono la progressione della ND grazie ad una azione antiossidante.

gressione della nefropatia diabetica in vivo utilizzando un modello animale di topi con diabete genetico, resistenti o suscettibili alla ND, privi del recettore per il GLP-1. È stato quindi chiarito come la mancanza del signaling del GLP-1R determini un aumento dello stress ossidativo associato ad una riduzione delle difese antiossidanti, che comporta lo sviluppo di tutti i segni istologici della ND, senza alterare la morfologia insulare né i parametri metabolici. Questi dati andranno approfonditi e confermati sull'uomo per avvalorare gli effetti positivi dell'attivazione delle vie di segnale del GLP-1R sul rene; rappresentano tuttavia un esempio di come la ricerca di base sia in grado di offrire un grande supporto alla clinica.

Parametro	Controllo	Lira+S022536	Lira+H-89	Liraglutide
n	6	6	6	6
Peso (g)	21,5±1,4	22,0±0,5	22,6±0,4	20,1±0,7
SBP (mmhg)	116±3	112±7	114±4	115±6
Glicemia (mg/dL)	504±41	481±31	507±39	492±22
Insulinemia (ng/mL)	0,06±0,04	0,08±0,02	0,07±0,02	0,06±0,05
Azotemia (mg/dL)	38,0±1,4	40,3±2,6	40,0±2,6	32,2±1,5
Creatinemia (mg/dL)	0,94±0,08	0,94±0,08	0,95±0,07	0,73±0,04
Colesterolo tot (mg/dL)	136±14	128±10	122±8	135±4
Trigliceridi (mg/dL)	229±21	238±20	272±30	268±20
Albumina/creatinina urinario (µg/mg)	603±56	618±100	760±84	<b>201±26</b>
VFG (µl/min/g)	16,4±0,8	ND	ND	<b>10,8±1,1</b>
Peso rene sn/peso (g/kg)	14,9±1,5	12,3±0,5	12,1±0,3	<b>10,6±0,5</b>

**Parametri fisiologici e biochimici dopo 4 settimane di trattamento con liraglutide da sola o in combinazione con S022536 o H-89 in topi maschi KK/Ta-Akita. In grassetto i valori significativamente diversi nel gruppo trattato con Liraglutide**

SBP= pressione sistolica; VFG= velocità filtrazione glomerulare

Tabella 1

glomerulare e ipertrofia renale) in maniera indipendente dagli effetti metabolici. Nel gruppo trattato con liraglutide si evidenziava anche una riduzione dell'espansione mesangiale, dell'accumulo di fibronectina nella parete dei capillari glomerulari e dell'ispessimento della membrana basale glomerulare associati ad un aumento del numero dei podociti; inoltre, rispetto ai topi non trattati, si registrava un aumento sia dei livelli di AMPc sia dell'attività di PKA, con una diminuzione significativa dell'espressione di NOX4 e dell'attività della NADPH ossidasi, dei livelli di superossido e dello stress ossidativo generale a livello renale ed un aumento dell'NO glomerulare. Tutti gli effetti positivi indotti dal trattamento con liraglutide erano assenti nei topi trattati contemporaneamente anche con gli inibitori. Tutti insieme questi dati supportano l'idea che l'attivazione del GLP-1R porti ad effetti antiossidanti e protettivi sul rene diabetico per mezzo della via di segnale AMPc-PKA (Fig. 1). In questo lavoro gli Autori hanno dimostrato per la prima volta il ruolo del signaling del GLP-1R e dello stress ossidativo nella patogenesi e nella pro-

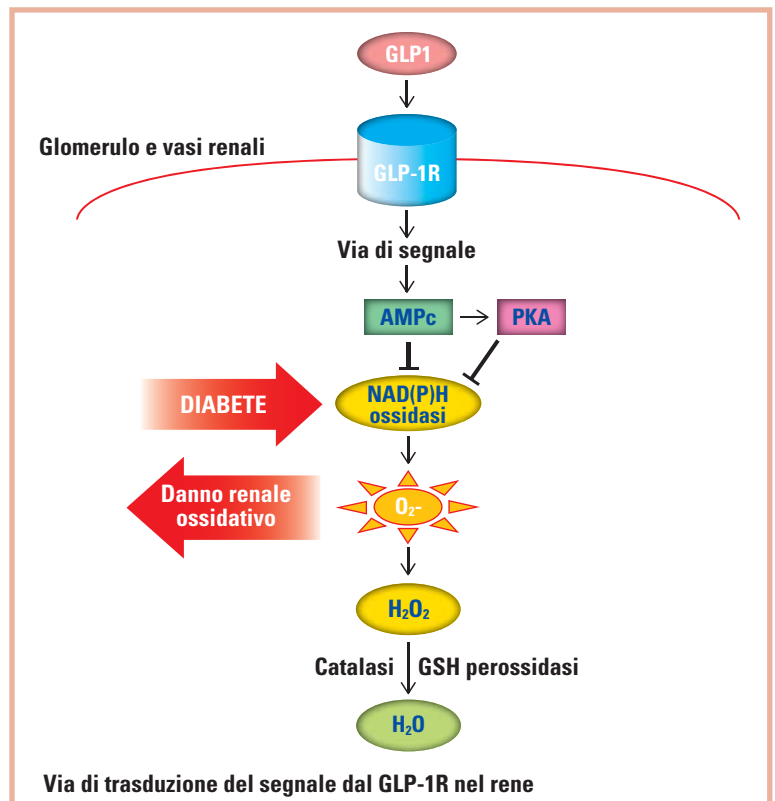


Figura 1



## Il rene come target della terapia nel DM2 Meccanismo d'azione e rationale per l'uso dei farmaci SGLT2 inibitori

Agostino Consoli

*Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento  
Università di Chieti*

### INTRODUZIONE

Il diabete mellito è caratterizzato dalla presenza di iperglicemia ed a tutte le terapie "anti-diabete" è richiesto in primis di ridurre (e possibilmente normalizzare) i livelli glicemici. Nel diabete di tipo 2 in particolare nella maggior parte dei pazienti alterazioni di grado variabile della azione insulinica (insulino-resistenza) coesistono con diversi gradi di insufficienza, o meglio di inadeguatezza, di secrezione insulinica (1). Un numero sempre maggiore di terapie, che hanno come target diversi meccanismi fisiopatologici putativamente implicati nello sviluppo di diabete mellito di tipo 2, sono state sviluppate e sono attualmente a disposizione del clinico. L'effetto ultimo di queste terapie è di stimolare/migliorare la secrezione di insulina e/o migliorare l'azione periferica dell'ormone e/o modulare il metabolismo (in particolare epatico e molecolare) perché venga migliorato il "milieu metabolico", sicuramente alterato nel diabete mellito di tipo 2, assicurando grazie a ciò una migliore risposta beta-cellulare ed una riduzione della insulino-resistenza. Tutti questi interventi terapeutici (realizzabili oggi grazie all'impiego di metformina, sulfoniluree, pioglitazone, DPP-IV inibitori e GLP-1 agonisti) mirano quindi sostanzialmente a correggere eventualmente alcuni dei difetti me-

tabolici caratteristici del diabete mellito di tipo 2 ed ambirebbero (specialmente quelli divenuti più recentemente disponibili) a modificare o quantomeno a rallentare la progressione della malattia. Tutti questi interventi risulterebbero alla fine in una maggiore "azione insulinica", vuoi perché l'ormone è secreto in maniera più efficiente, vuoi perché in virtù del trattamento funziona meglio o per entrambe le ragioni.

Occorre tuttavia considerare che la iperglicemia di per se stessa esercita azioni negative sia sulla secrezione insulinica sia sulla sensibilità all'ormone: quindi "svuotare" il sistema dal glucosio in eccesso o impedendo al glucosio di entrare o favorendone l'uscita attraverso l'emuntorio renale rappresentano teoricamente un approccio insulino-indipendente alla riduzione della glicemia che ha poi di riflesso anche conseguenze indirette sui meccanismi patogenetici della malattia. L'approccio di far entrare meno glucosio nel sistema è stato tentato ed è ancor oggi in uso attraverso la utilizzazione degli inibitori delle alfa-glucosidasi (acarbiosio): è però di efficacia non soddisfacente visto che è solo l'accesso al circolo del glucosio esogeno introdotto con la dieta che viene limitato e visto che anche questo viene poi ridotto in misura non superiore al 10-15%. Recentemente quindi si è rivolta

una maggiore attenzione all'emuntorio renale ed il rene comincia ad essere considerato come un target privilegiato per favorire lo "svuotamento" del sistema dal glucosio in eccesso.

**RUOLO DEL RENE NELLA OMEOSTASI GLICIDICA**

Il rene è coinvolto nella regolazione della omeostasi glicidica attraverso 3 meccanismi: rilascio di glucosio in circolo (gluconeogenesi), captazione di glucosio dal circolo per soddisfare i propri bisogni energetici e riassorbimento di glucosio dal filtrato glomerulare (2). Il rene esprime il corredo di enzimi necessario per realizzare la gluconeogenesi ed è di fatto l'unico tessuto, oltre al fegato, in cui sia espressa la glucosio-6-fosfatasi: questo rende il rene capace di contribuire glucosio al circolo. Tuttavia, con l'eccezione delle condizioni di digiuno prolungato, il contributo renale di glucosio al circolo sistemico è modesto e generalmente molto simile alla quantità di glucosio che l'organo estrae dal circolo: di conseguenza, il bilancio netto di glucosio a cavallo del tessuto renale è generalmente prossimo a zero e la gluconeogenesi renale non può, nella maggioranza delle condizioni fisiologiche, essere considerata un importante driver della omeostasi glicidica (3).

Molto diverso ed assai più importante è invece il contributo alla omeostasi glicidica della filtrazione e del riassorbimento renale del glucosio in virtù dei quali il rene gioca un ruolo unico nel mantenimento della omeostasi glicidica. In condizioni normali, considerando che il filtrato glomerulare ammonta in genere a 180 litri nelle 24 ore e che la concentrazione media di glucosio si aggira intorno ad 1 g/L, il rene filtra circa 180 g di glucosio al giorno. In condizioni fisiologiche tutto il glucosio presente nel filtrato viene completamente riassorbito, e questo rappresenta un importante meccanismo di conservazione dell'energia da parte dell'organismo. Parafrasando Homer William Smith" ...ogni giorno circa 200

g. di glucosio devono essere salvati dal perdersi attraverso le urine per cui alla fine, nel determinismo dell'omeostasi del glucosio, più di quello che la bocca ingerisce conta quello che il rene trattiene...." (4). Le membrane cellulari, formate da uno strato lipidico, non sono liberamente permeabili a composti polari come il glucosio: quindi il trasporto di glucosio attraverso le membrane cellulari deve essere facilitato da proteine carrier. Nel tubulo renale queste proteine carrier appartengono alla famiglia dei co-transportatori sodio-glucosio (SGLT) che facilitano il passaggio del glucosio attraverso la porzione apicale (o luminale) della membrana cellulare delle cellule epiteliali del tubulo prossimale e che accoppiano il riassorbimento del glucosio a quello del sodio (Fig. 1) (5).

Gli SGLT che provvedono al trasporto (e quindi al riassorbimento) del glucosio nel tubulo renale sono il SGLT1 ed il SGLT2. Il primo è un trasportatore a bassa capacità ed alta affinità che è responsabile di non più del 10% del riassorbimento del glucosio nel tubulo renale. Il secondo (SGLT2) è principalmente espresso nel segmento S1 del tubulo convoluto prossimale, è un trasportatore ad alta capacità e bassa affinità ed è responsabile per oltre il 90% del rias-

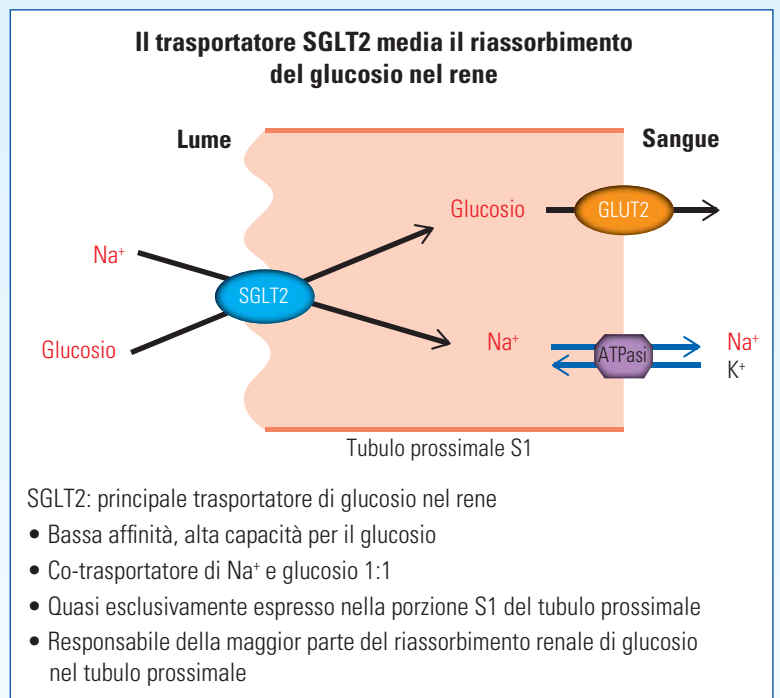
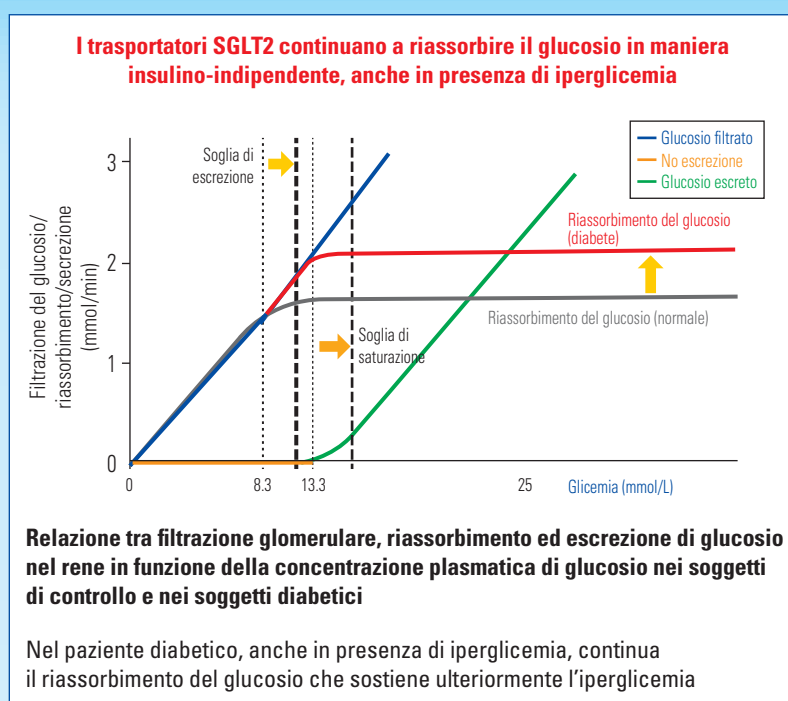


Figura 1

sorbimento tubulare del glucosio. Siccome il glucosio è liberamente filtrato, la sua concentrazione nel filtrato glomerulare sarà uguale alla concentrazione plasmatica e ad un aumento di quest'ultima conseguirà un lineare incremento del riassorbimento tubulare. Questo fino a che la capacità massima dei trasportatori SGLT (soglia renale per il riassorbimento del glucosio) non viene saturata. A quel punto il riassorbimento sarà massimo e resterà costante anche per successivi aumenti della concentrazione di glucosio nel plasma (e quindi nel filtrato) che saranno accompagnati quindi da permanenza nel tubulo del glucosio non riassorbito con conseguente perdita di glucosio nelle urine.

Figura 2



Questa perdita che sarà tanto maggiore quanto più alta è la glicemia. In genere la concentrazione plasmatica di glucosio alla quale la soglia renale viene raggiunta è, negli individui adulti sani, intorno ai 200 mg/dl (che corrispondono ad una filtrazione di glucosio di circa 260 – 350 mg/min) ma è abbastanza variabile da individuo ad individuo oltre ad essere modestamente variabile nello stesso individuo in diverse condizioni (6).

Nel soggetto diabetico in fase di scompenso glicemico la soglia renale per il riassorbimento del glucosio è facilmente ecceduta ed in questi individui compare la glicosuria (in realtà proprio la glicosuria era l'elemento che consentiva nell'antichità di fare diagnosi di diabete mellito e che ha dato il nome alla malattia, visto che l'etimologia della malattia può essere ricondotta ad una espressione in greco antico traducibile con: "emissione di copiose urine dolci"). Tuttavia, nel diabetico, i meccanismi adattativi renali invece di favorire la escrezione di glucosio sembra che, al contrario, tendano a limitarla. Almeno 2 studi (uno di vecchia data che risale al 1951 (7), ed uno di circa venti anni dopo (8)) hanno dimostrato che nel diabete la soglia renale per il riassorbimento del glucosio è aumentata. Questo

sembrerebbe essere legato ad una maggiore espressione e ad una maggiore attività di SGLT2 ed SGLT1 dimostrata in cellule epiteliali tubulari umane (9) e da studi in roditori che hanno dimostrato una maggiore espressione di questi trasportatori in reni di animali in cui era stato indotto il diabete (10). Questa aumentata efficienza del riassorbimento tubulare di glucosio nel diabete sembrerebbe essere secondaria ed indotta dalla iperglicemia cronica e potrebbe essere interpretata come un meccanismo adattativo teso a limitare la perdita di calorie. Di fatto, tuttavia, il meccanismo diventa maladattativo e contribuisce a perpetuare una condizione di iperglicemia plasmatica.

Le relazioni fisiologiche tra filtrazione, riassorbimento ed escrezione di glucosio a seconda della glicemia prevalente e della soglia renale sono illustrate in Fig. 2.

## IL RIASSORBIMENTO RENALE DEL GLUCOSIO COME TARGET DI TERAPIA

Da quanto finora discusso si evince che se fosse possibile abbassare la soglia renale per il riassorbimento del glucosio nei diabetici verrebbe magnificata la glicosuria, con

conseguente maggiore perdita di glucosio dal sistema circolatorio che verrebbe in questo modo "svuotato" della molecola. Si realizzerebbe, di fatto una sorta di dialisi selettiva per il glucosio. Nel 1835 un chimico francese isolava dalla corteccia di un melo un principio attivo, la florizina, che cominciava empiricamente ad essere usata per il trattamento della malaria. Qualche decennio più tardi, nel 1886, il fisiologo Van Mering osservava che il composto induceva glicosuria nel cane e la florizina continuò ad essere usata come strumento di analisi fisiologiche per i successivi 150 anni (11). Nel 1975 DeFronzo et al. dimostrarono che l'infusione di florizina nel cane aumentava la estrazione frazionale del glucosio del 60% pur restando inalterate la filtrazione glomerulare ed il flusso plasmatico renale (12). Infine, negli anni '80, Rossetti et al., lavorando su un modello animale di diabete di tipo 2, dimostravano che la profonda riduzione della glicemia ottenuta inducendo glicosuria massiva con florizina era in grado di migliorare profondamente la risposta insulinica allo stimolo glicidico e di ridurre sensibilmente la insulino-resistenza a livello dei tessuti periferici, introducendo così il concetto di "glucotossicità" (13). Si dimostrava cioè con solidi esperimenti che la riduzione del glucosio plasmatico, ottenuta anche senza modificare il metabolismo ma semplicemente "svuotando la vasca" attraverso la apertura del "rubinetto renale", aveva profonde implicazioni positive per il metabolismo glicidico.

La florizina tuttavia non può trovare applicazione terapeutica nell'uomo per una serie di ragioni: non è un inibitore selettivo di SGLT2 ma blocca anche efficacemente SGLT1 (che è il trasportatore responsabile dell'assorbimento di glucosio da parte dell'intestino) e può provocare quindi profondo malassorbimento di glucosio e galattosio e diarrea (14), e può inoltre essere nell'intestino idrolizzata a floretina, una molecola capace di bloccare GLUT1 e quindi potenzialmente capace di interferire con la captazione di glucosio nei tessuti periferici (15). Queste problematiche hanno stimolato la ricerca di molecole che potessero su-

perare gli ostacoli all'uso clinico presentate dalla florizina e che fossero in primis più selettive verso SGLT2 ma che presentassero anche una maggiore stabilità ed una maggiore biodisponibilità dopo assunzione orale. Sono stati sviluppati quindi composti della classe delle gliflozine.

Le prime gliflozine, sergliflozina e remogliflozina, avevano maggiore potenza e selettività rispetto a florizina, ma presentavano legame O-glicosidici che le rendevano suscettibili ad una rapida degradazione da parte delle  $\beta$ -glicosidasi del tratto gastro-intestinale e ne riducevano quindi la biodisponibilità. Inoltre studi pre-clinici non ne supportavano la piena tollerabilità ed il loro ulteriore sviluppo veniva quindi abbandonato. Gli SGLT2 inibitori che hanno invece conosciuto uno sviluppo clinico completo e sono stati o stanno per essere approvati per l'uso clinico, hanno aggirato l'ostacolo della degradazione intestinale sostituendo il legame O-glicosidico con un legame C-arylico. Alle gliflozine di questa classe appartengono composti come Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin, Ipragliflozin che hanno completato lo sviluppo clinico e che sono stati approvati dalle autorità regolatorie degli USA (Canagliflozin), dell'Europa (Dapagliflozin ed Empagliflozin) e del Giappone (Ipragliflozin) o che sono in Fase 3 di sviluppo (Ertugliflozin) o in fasi ancora precedenti.

Gli SGLT2 inibitori sono tra loro simili per farmacocinetica e si prestano alla monosomministrazione giornaliera, avendo un tempo di dimezzamento in circolo che va dalle 10 alle 17 ore

Il trattamento con questi farmaci comporta la eliminazione giornaliera di circa 60-80 grammi di glucosio attraverso l'emuntorio renale. La quantità di glucosio che viene escreta rappresenta quindi circa un terzo della quantità totale filtrata. Piccole differenze nella quantità di glicosuria indotta possono essere in relazione al dosaggio dell'inibitore ed alle sue caratteristiche di farmacocinetica e di affinità per il recettore: l'inibizione del riassorbimento non è tuttavia mai totale. Siccome però il riassorbimento renale del glucosio non è insulino-dipendente, né è insulino-dipen-

dente la inibizione della attività di SGLT2 e siccome entrambi i meccanismi non risentono quindi del progressivo declino della funzione  $\beta$ -cellulare, l'inibizione di SGLT2 dovrebbe risultare efficace nel migliorare il controllo della glicemia in tutti i diversi momenti di progressione della malattia diabetica e dovrebbe risultare efficace non solo in monoterapia, ma anche in aggiunta a qualunque altro trattamento ipoglicemizzante in uso (15, 16).

### **EFFICACIA CLINICA E VANTAGGI DELLA TERAPIA CON SGLT2 INIBITORI**

I diversi trial registrativi effettuati con SGLT2 inibitori hanno documentato che questi farmaci inducono una rapida e durevole diminuzione della glicemia, con conseguente riduzione della HbA1c. Non esiste ancora una sistematica metanalisi di tutti gli studi condotti con tutti gli SGLT2 inibitori, ma l'impressione generale è che la riduzione della glicata (sottratto il placebo) oscilla da 0,5 a 1,0 punti percentuali (15-19). L'efficacia clinica dei farmaci di questa classe sembra quindi decisamente non inferiore rispetto ad altri farmaci orali (sulfoniluree, pioglitazone, DPP-IV inibitori) e sembra avvicinarsi ad alcuni farmaci iniettivi, come gli agonisti del GLP-1. Inoltre, la diminuzione della glicemia è molto rapida ed in una ampia maggioranza di pazienti sostanziali miglioramenti della glicemia a digiuno o del profilo glicemico giornaliero sono già osservabili nelle primissime settimane o addirittura nei primi giorni del trattamento.

Un ulteriore vantaggio della terapia con SGLT2 inibitori è relativo al fatto che il trattamento con questi farmaci si è dimostrato associato ad una significativa perdita di peso. La perdita di peso sembra legata alla dispersione di calorie nelle urine sotto forma di glucosio, anche se nei primi giorni di trattamento una parte del calo ponderale va ricondotta ad una perdita di fluidi. La perdita di peso è tuttavia duratura nel tempo ed associata ad una significativa riduzione della massa grassa. L'entità della perdita di peso varia ovviamente nei diversi studi, ma studi con durata tra

le 24 e le 52 settimane hanno consistentemente dimostrato una perdita di peso rispetto a placebo che va da 1,5 a 3,0 Kg (17-19). È dubbio che una perdita di peso di simile entità possa avere un indiscutibile significato clinico: tuttavia nel contesto del trattamento di pazienti per i quali nella stragrande maggioranza il calo ponderale è tra i principali obiettivi da raggiungere, l'uso di farmaci con un documentato effetto positivo sul peso corporeo sarà sicuramente un fattore facilitante la compliance ed utile nel conseguimento dell' "empowerment" del paziente nei confronti della sua malattia.

Dal momento che la inibizione di SGLT2 aumenta la concentrazione di glucosio nelle porzioni distali del nefrone e che questo comporta necessariamente un richiamo di acqua con aumento della diuresi, sotto certi aspetti gli SGLT2 inibitori si comportano come diuretici osmotici. Non è quindi sorprendente che un altro effetto della terapia con questi farmaci consistentemente osservato nei trial sia quello di una riduzione della pressione arteriosa. La riduzione della pressione arteriosa va dai 3 ai 5 mmHg per la sistolica ed appare essere tra 1,5 e 2,5 mmHg per la diastolica (15). Si tratta è vero di una riduzione di entità apparentemente modesta. Occorre però considerare che da un lato importanti trial di intervento sulla pressione arteriosa hanno dimostrato un effetto positivo ai fini del rischio cardiovascolare per decrementi pressori di entità anche minore (20) rispetto a quanto osservato nei trial con SGLT2 inibitori. Dall'altro lato, considerata la prevalenza della ipertensione arteriosa nei soggetti con diabete di tipo 2, l'effetto di riduzione della pressione arteriosa può essere considerato un vantaggio in più della terapia con SGLT2 inibitori.

Infine, visto il meccanismo di azione attraverso il quale l'inibizione degli SGLT2 è in grado di ridurre la glicemia e visto che la quantità di glucosio filtrato dal rene è comunque direttamente proporzionale alla concentrazione plasmatica del glucosio stesso, l'uso degli SGLT2 inibitori in terapia non sarà associato con un significativo aumento del

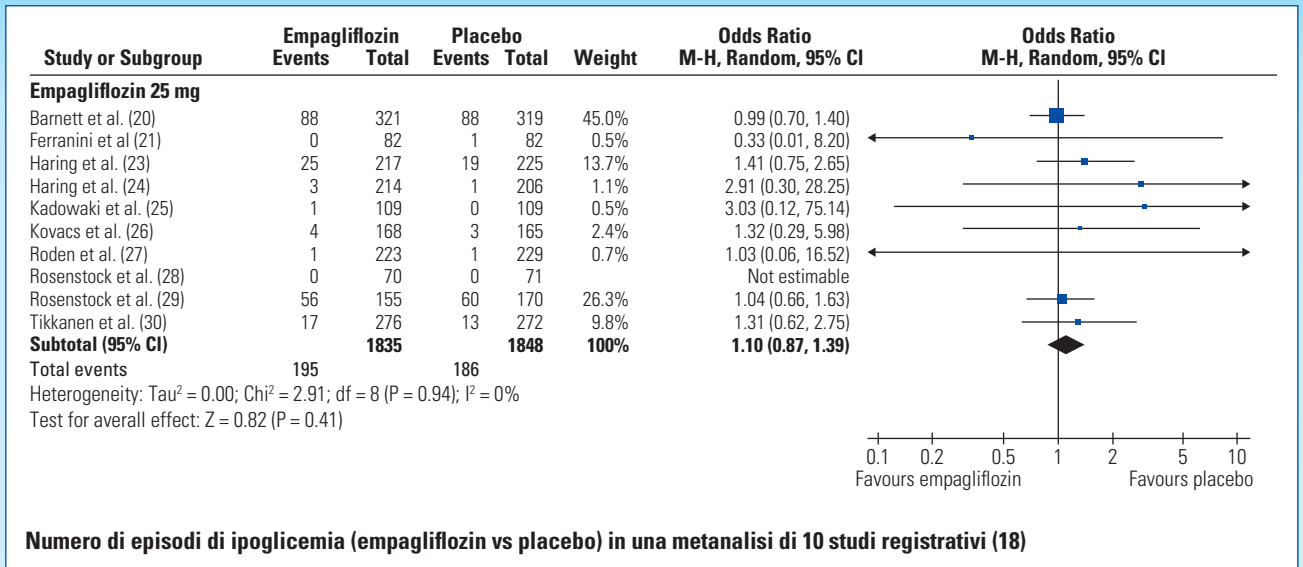


Figura 3

rischio di ipoglicemia. Come si può osservare in Fig. 3, in una metanalisi di studi condotti con empagliflozin [18] il rischio di ipoglicemia non appare diverso nei pazienti esposti ad empagliflozin verso pazienti esposti a placebo. Ovviamente il rischio di ipoglicemia può aumentare quando questi farmaci sono somministrati in associazione a sulfoniluree o insulina: in questo caso tuttavia non è la aumentata escrezione renale di glucosio a predisporre alla ipoglicemia, bensì il fatto che farmaci sicuramente ipoglicemizzanti (sulfoniluree o insulina) si trovano ad agire in un contesto in cui la glicemia media è decisamente più bassa. Il ridotto (o quasi nullo) rischio di ipoglicemia rappresenta un altro apprezzabile vantaggio della terapia con SGLT2 inibitori, che aggiunge un ulteriore elemento di sicurezza alla terapia con questi farmaci e che contribuisce anch'esso a favorire la compliance dei pazienti.

**SVANTAGGI ED EFFETTI COLLATERALI DELLA TERAPIA CON SGLT2 INIBITORI**

A giudicare dalla trialistica disponibile, gli SGLT2 inibitori sono farmaci molto ben tollerati e la incidenza di eventi avversi gravi sembra, nei diversi studi, sovrapponibile a quella osservata nei pazienti esposti a placebo. Ovviamente il meccanismo di azione presuppone una funzionalità

renale discretamente conservata e questi farmaci non troverebbero indicazione in soggetti con GFR < 60 ml/min, non per problemi di tossicità, ma per una significativa riduzione della efficacia.

La aumentata escrezione urinaria di glucosio susseguente alla inibizione di SGLT2 potrebbe teoricamente comportare un aumento delle infezioni urinarie e genitali, mentre la deplezione di fluidi indotta dalla diuresi osmotica potrebbe teoricamente causare ipovolemia, ipotensione e disidratazione. Questi sono dunque i principali effetti collaterali attesi della terapia con SGLT2 inibitori.

Una serie di trial pubblicati relativi allo sviluppo clinico di questi farmaci documenta in effetti una incidenza circa doppia di infezioni genitali (15-19). Queste erano in numero maggiore nelle donne, ma molto inferiori nei maschi ed in particolare nei maschi circoncisi. Le infezioni genitali risultavano inoltre più prevalenti in soggetti che avevano avuto episodi anche prima del trattamento e per la maggior parte regredivano in seguito ad auto-trattamento da parte del paziente o rispondevano bene ad interventi anti-micotici convenzionali. La frequenza di queste infezioni tendeva a diminuire nel corso dei trial e la recidiva appariva molto rara. Per quello che riguarda le infezioni urinarie, la frequenza sembra aumentare di un 20-30% rispetto al tratta-

mento con placebo, ma i trial differiscono molto nei risultati e con alcune delle molecole si potrebbero avere prevalenze inferiori rispetto ad altre. Inoltre le infezioni riportate rispondevano comunque bene al trattamento ed il rischio di infezioni severe (pielonefriti) non risultava aumentato in alcun trial (15).

Ipovolemia, ipotensione e disidratazione sono stati osservati sporadicamente e raramente nel corso dei trial. Del resto, individui affetti glicosuria renale familiare (un disordine genetico autosomico legato ad una mutazione del gene che codifica per SGLT2), caratterizzato dalla permanente escrezione urinaria di quantità di glucosio che vanno dai 20 ai 120 g. al giorno, hanno una normale aspettativa di vita e solo molto raramente lamentano ipovolemia (21). In generale quindi un modesto aumento di infezioni genitali di facile trattamento e non ricorrenti, tipicamente nelle donne, potrebbe essere considerato l'unico effetto collaterale della terapia con SGLT2 inibitori.

## CONCLUSIONI

Il riassorbimento renale del glucosio è oggi un interessantissimo target del trattamento farmacologico in soggetti affetti da diabete mellito. I farmaci inibitori di SGLT2, riducendo il riassorbimento renale del glucosio, riducono la iperglicemia nei pazienti diabetici attraverso un meccanismo insulino-indipendente: al contempo favoriscono la perdita di peso ed aiutano il controllo della ipertensione arteriosa. Il loro originale meccanismo d'azione rende il trattamento con questi farmaci vantaggioso in tutti gli stadi della evoluzione della malattia diabetica, provvisto, ovviamente, che la filtrazione renale sia adeguatamente conservata.

Il meccanismo d'azione dei SGLT2 inibitori non è mirato specificamente (come il trattamento con farmaci di altre classi) a tentare di correggere le principali alterazioni fisiopatologiche che caratterizzano il diabete mellito di tipo 2 (se non lo scarsamente documentato eventuale modesto aumento paradossale del riassorbimento renale del gluco-

sio nel diabete suggerito da alcune evidenze sperimentali e cliniche). Tuttavia, la riduzione della glucotossicità assicurata dalla diminuzione della iperglicemia ha di per se stessa un effetto positivo su dette alterazioni fisiopatologiche, limitando i danni indotti direttamente dall'elevato glucosio sulla azione insulinica, sulla funzione  $\beta$ -cellulare e sulle strutture vascolari.

Il bassissimo rischio di ipoglicemia associato all'uso dei farmaci di questa classe nonché la buona tollerabilità di essi li rende sicuramente maneggevoli e ne permette una utilizzazione facile in una ampia popolazione di pazienti

L'unico svantaggio della terapia con SGLT2 inibitori appare per ora legato ad un modesto incremento delle infezioni genitali e, forse, ad un ancor più modesto incremento delle infezioni urinarie minori. Ulteriori confronti tra questi farmaci e farmaci di altre classi saranno comunque necessari per definire più compiutamente il loro posto nelle strategie di trattamento del diabete di tipo 2. Dette strategie appaiono sempre più orientate verso combinazioni efficaci ed intelligenti di farmaci con diverso meccanismo di azione, ma i dati pre-clinici ed i dati dai trial registrativi fanno pensare che gli SGLT2 inibitori troveranno un posto non secondario negli algoritmi terapeutici del diabete mellito.

## Bibliografia

1. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009 Apr;58(4):773-95.
2. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med*. 2010 Feb;27(2):136-42.
3. Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, Stumvoll M. Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care*. 2001 Feb;24(2):382-91.
4. Smith H. The evolution of the kidney. Lectures on the kidney, Porter Lectures - Series IX, University of Kansas. 1943.
5. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev*. 2011 Apr;91(2):733-94.

6. Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med.* 2007 Jan;261(1):32-43.
7. Farber SJ, Berger EY, Earle DP. Effect of diabetes and insulin of the maximum capacity of the renal tubules to reabsorb glucose. *J Clin Invest.* 1951 Feb;30(2):125-9.
8. Mogensen CE. Maximum tubular reabsorption capacity for glucose and renal hemodynamics during rapid hypertonic glucose infusion in normal and diabetic subjects. *Scand J Clin Lab Invest.* 1971 Sep;28(1):101-9.
9. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, et al. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes.* 2005 Dec;54(12):3427-34.
10. Vestri S, Okamoto MM, de Freitas HS, Aparecida Dos Santos R, Nunes MT, et al. Changes in sodium or glucose filtration rate modulate expression of glucose transporters in renal proximal tubular cells of rat. *J Membr Biol.* 2001 Jul 15;182(2):105-12.
11. Ehrenkranz JR, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005 Jan-Feb;21(1):31-8.
12. DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2012 Jan;14(1):5-14.
13. Rossetti L, Smith D, Shulman GI, Papachristou D, DeFronzo RA. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest.* 1987 May;79(5):1510-5.
14. Wright EM. I. Glucose galactose malabsorption. *Am J Physiol.* 1998 Nov;275(5 Pt 1):G879-82.
15. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013 Oct;1(2):140-51.
16. Hasan FM, Alsahli M, Gerich JE. SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Mar 11.
17. Balakumar P, Sundram K, Dhanaraj SA. Dapagliflozin: Glucuretic action and beyond. *Pharmacol Res.* 2014 Apr;82C:34-9.
18. Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, Sarigianni M, Mainou M, et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2014 Apr 26.
19. Cada DJ, Ingram KT, Levien TL, Baker DE. Canagliflozin. *Hosp Pharm.* 2013 Nov;48(10):855-67.
20. Leal J, Hayes AJ, Gray AM, Holman RR, Clarke PM. Temporal validation of the UKPDS outcomes model using 10-year posttrial monitoring data. *Diabetes Care.* 2013 Jun;36(6):1541-6.
21. Chao EC. A paradigm shift in diabetes therapy--dapagliflozin and other SGLT2 inhibitors. *Discov Med.* 2011 Mar;11(58):255-63.



# Quale rischio di aritmie cardiache è correlato al trattamento glicemico intensivo?

## Relationship Between Hypoglycemic Episodes and Ventricular Arrhythmias in Patients With Type 2 Diabetes and Cardiovascular Diseases: Silent Hypoglycemia and Silent Arrhythmias

Stahn A, Pistrosch F, Ganz X, Teige M, Koehler C, Bornstein S, Hanefeld M  
*Diabetes Care* 2014 ;37:516-520

Ilaria Dicembrini

I pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 e malattie cardiovascolari rappresentano una tipologia di pazienti ad elevato rischio per eventi ipoglicemici e, conseguentemente, per insorgenza di aritmie e morte improvvisa. In letteratura sono riportati diversi casi di correlazione tra episodi ipoglicemici e insorgenza di aritmie cardiache, tuttavia questa relazione è difficilmente documentabile in mancanza di un monitoraggio glicemico in continuo, anche in considerazione della possibile assenza di sintomatologia per alcuni episodi ipoglicemici e della possibile insorgenza di aritmie cardiache non riconosciute durante il sonno. Nello studio Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), l'aumento di mortalità per eventi cardiovascolari registrato nel gruppo sottoposto a trattamento antidiabetico intensivo risultava correlato all'aumentata incidenza di ipoglicemie rispetto al gruppo di controllo. Recenti studi osservazionali retrospettivi hanno dimostrato che l'ipoglicemia severa si associa, anche dopo correzione per i principali fattori di rischio e comorbidità associate, ad un aumento del rischio di morte per eventi cardiovascolari pari a 3,4 volte. Questo studio si propone di valutare in parallelo la relazione tra variabilità glicemica e aritmie cardiache mediante monitoraggio glicemico ed elettrocardiogramma (ECG) in continuo per 5 giorni. Nello studio

sono stati arruolati 30 pazienti diabetici tipo 2 con malattia cardiovascolare nota (coronaropatia, ictus, arteriopatia periferica o malattia cerebrovascolare) in trattamento con sulfaniluree e/o insulina. Il 57% dei pazienti risultava in trattamento con insulina, il 13% con sola sulfanilurea ed il 30% in trattamento combinato insulina+sulfanilurea. Come controlli sono stati arruolati 12 pazienti diabetici tipo 2 con malattia cardiovascolare, di età omogenea ai controlli ed in trattamento con farmaci che non aumentano il rischio di ipoglicemia, quali metformina ed inibitori della DDP-4. Sono stati definiti come episodi di ipoglicemia severa quelli nei quali i valori di glicemia interstiziale scendevano al di sotto di 56 mg/dL, come lievi quelli con valori di glicemia compresi tra 56 e 70 mg/dL. La glicemia interstiziale media, l'ampiezza media delle escursioni glicemiche (MAGE), l'area sotto la curva per la glicemia (AUC) ed i valori minimi e massimi di glicemia interstiziale sono stati considerati come parametri per valutare la variabilità glicemica, mentre per i tracciati ECG sono stati valutati: la frequenza cardiaca, le extrasistoli ventricolari, gli episodi di doppiette o triplete e le extrasistoli ventricolari. Come parametro di variabilità del ritmo cardiaco è stata considerata la deviazione standard del normale intervallo RR del tracciato.

I due gruppi di pazienti analizzati non presentavano differenze significative in termini di emoglobina glicata (HbA1c), profilo pres-

Il profilo di rischio ipoglicemico del trattamento antidiabetico deve essere attentamente valutato, in particolare in pazienti diabetici con malattia cardiovascolare.

Gli episodi ipoglicemici gravi nei diabetici tipo 2 in trattamento con sulfaniluree e/o insulina si associano ad un aumento significativo di incidenza di aritmie ventricolari gravi.

	HE	Media	SD	p
VES per paziente (n)	Si (12)	3,377	7,219	0,688
	No (30)	2,371	6,416	
Doppiette per paziente (n)	Si (12)	41,7	81,8	0,024
	No (30)	5,5	16,7	
Triplette per paziente (n)	Si (12)	2,36	4,3	0,597
	No (30)	1,33	5,8	
VT per paziente (n)	Si (12)	1,0	1,9	0,017
	No (30)	0,1	0,3	

**Correlazioni tra episodi ipoglicemici gravi ed aritmie cardiache durante i 5 giorni di registrazione dello studio**

HE= episodio ipoglicemico grave; VES= extrasistole ventricolare; VT= tachicardia ventricolare

Tabella 1

sorio, lipidico e funzione renale. Non sono state rilevate differenze in termini di glicemia interstiziale media, valore massimo e deviazione standard della glicemia interstiziale, MAGE ed AUC per glicemia interstiziale nelle 24 ore. Sono stati invece rilevati valori minimi di glicemia interstiziale significativamente più bassi nel gruppo trattato con insulina e/o sulfaniluree ( $59 \pm 16$  vs.  $90 \pm 18$  mg/dL,  $p < 0.01$ ) con un'incidenza di ipoglicemie severe pari a 1.0

$\pm 1.6$  episodi per paziente nei 5 giorni di registrazione (nessuna ipoglicemia severa documentata nel gruppo di controllo) ed una maggiore incidenza di ipoglicemie lievi rispetto al gruppo di controllo ( $2.6 \pm 3.1$  versus  $0.2 \pm 0.4$ ;  $p < 0.05$ ). Di tutti gli episodi ipoglicemici soltanto 1/3 è stato avvertito dal paziente. Le ipoglicemie asintomatiche si sono verificate con frequenza doppia nel periodo notturno versus quello diurno. Nei pazienti in trattamento con sulfaniluree e/o insulina con episodi gravi di ipoglicemia ( $n=12$ ) è stato riscontrato un aumento significativo dell'incidenza di aritmie ventricolari gravi (coppiette ventricolari  $41.7 \pm 81.8$  versus  $5.5 \pm 16.7$ ; tachicardia ventricolare  $1.0 \pm 1.9$  versus  $0.1 \pm 0.3$ ),

anche queste per la maggior parte asintomatiche ed a insorgenza notturna. Non sono state rilevate associazioni tra aritmie ventricolari ed altri parametri di variabilità glicemica, fatta eccezione per valori di MAGE  $> 101$  mg/dL. Nei pazienti in trattamento con sulfaniluree e/o insulina un'oscillazione così marcata della glicemia si associa ad un aumento significativo delle extrasistoli ventricolari ( $p=0.04$ ), probabilmente mediato da un aumento dello stress ossidativo.

# Nuovi dati sperimentali suggeriscono possibili approcci terapeutici innovativi per il trattamento dell'obesità e delle malattie metaboliche ad essa correlate

## Vascular rarefaction mediates whitening of brown fat in obesity

Shimizu I, Aprahamian T, Kikuchi R, Shimizu A, Papanicolaou KN, MacLauchlan S, Maruyama S, Walsh K  
*J Clin Invest.* 2014;124(5):2099-2112

Marta Letizia Hribal

Il tessuto adiposo bruno (BAT), a differenza del tessuto adiposo bianco (WAT), possiede la capacità di aumentare la termogenesi dissipando energia; questo tipo di grasso rappresenta quindi un target estremamente attraente per ricerche inerenti la prevenzione e/o la terapia della obesità. Mentre fino a qualche tempo fa si credeva che il BAT, abbondante in numerose specie animali, quali i roditori, nell'uomo fosse presente solo nei neonati, recentemente è stato dimostrato che esistono depositi di BAT anche negli adulti. Poiché tali depositi si riducono con l'età e all'aumentare del peso si è ipotizzato che una ridotta funzionalità del BAT potesse avere un ruolo nelle alterazioni metaboliche associate a queste condizioni, ma fino ad ora tale ipotesi non era mai stata dimostrata. In questo studio Shimizu e colleghi hanno osservato che in un modello sperimentale di obesità, rappresentato da topi nutriti con una dieta ad elevato contenuto di grassi e zuccheri (HFHS), si verifica una trasformazione, che gli autori definiscono sbiancamento ("whitening"), del fenotipo del BAT il quale perde alcune delle sue caratteristiche fondamentali. Si assiste infatti ad una riduzione della funzionalità mitocondriale accompagnata da un aumento delle gocce lipidiche intracellulari (Fig. 1 A). Tali modificazioni sembrano essere dovute ad una riduzione della vascolarizzazione del tessuto adiposo, evidente sia nel WAT che

Il tessuto adiposo bruno (BAT) subisce delle importanti modifiche strutturali in presenza di obesità assumendo caratteristiche simili al WAT (sbiancamento).

nel BAT (Fig. 1B); per dimostrare questa ipotesi gli autori hanno generato un modello murino privo del fattore di crescita specifico dei vasi sanguigni (VEGF-A) ed hanno osservato sia nel WAT che, in modo molto più evidente, nel BAT, modifiche strutturali che mimavano quelle osservate nel modello di topi obesi. Specularmente quando si utilizzava un costrutto adenovirale contenente il VEGF-A per aumen-

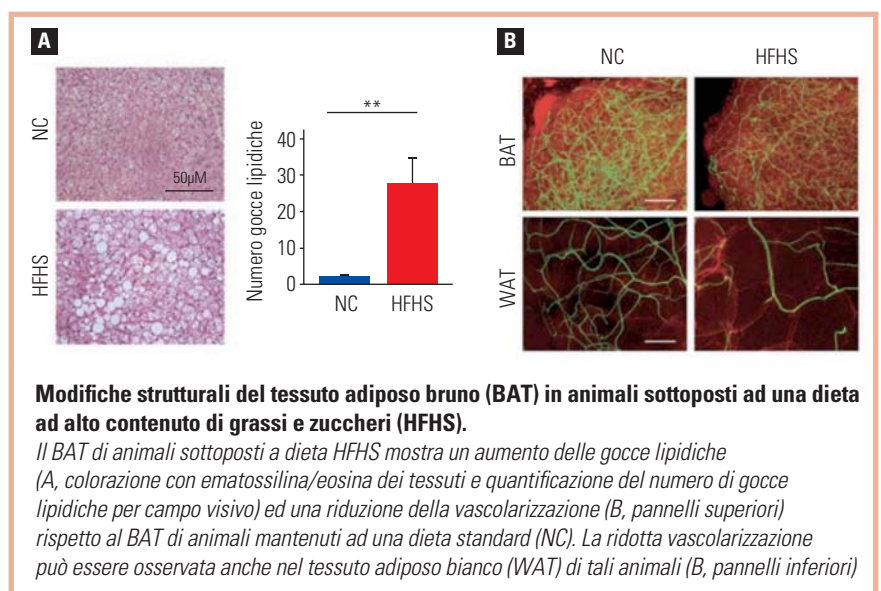


Figura 1

tare l'espressione di tale fattore di crescita a livello degli adipociti, si osservava la ricostituzione del classico fenotipo del BAT nel modello sottoposto a dieta HFHS. Il ripristino della funzione del BAT era accompagnato da un significativo miglioramento dell'omeostasi glucidica; infatti, mentre negli animali di controllo la dieta HFHS causava insulino-resistenza ed alterata tolleranza glucidica, gli animali trattati con l'adenovirus contenente il VEGF-A e sottoposti ad HFHS erano più insulino-sensibili ed avevano una migliore tolleranza al glucosio (Fig. 2). Da un punto di vista molecolare gli Autori hanno osservato che nel BAT degli animali sottoposti a dieta HFHS e negli animali privi di VEGF-A i livelli di ione superossido risultavano aumentati con conseguente alterazione del potenziale di membrana dei mitocondri e quindi della funzionalità di tali organelli intracellulari. Si osservava inoltre un significativo incremento della proteina LC3B, che ha un ruolo centrale nei processi di autofagia. Per valutare se tali modifiche strutturali fossero una conseguenza diretta delle condizioni di ipossia alle quali era esposto il BAT in animali obesi, Shimizu e colleghi hanno isolato il BAT da topi di controllo e lo hanno sottoposto ad ipossia ex-vivo. Utilizzando questo trattamento sono stati in grado di riprodurre le alterazioni osservate nei modelli animali precedentemente caratterizzati; queste alterazioni possono perciò essere considerate una conseguenza diretta dell'ipossia. L'esposizione delle cellule di BAT ad ipossia causava inoltre l'inibizione della via del segnale mediata dai recettori  $\beta$ -adrenergici, che, in condizioni normali, ha un ruolo centrale nel regolare la capacità del BAT di dissipare energia. Infine gli Autori si sono chiesti quali fossero i fattori metabolici che causa-

Lo sbiancamento del BAT peggiora l'omeostasi glucidica globale.

E' possibile contrastare gli effetti metabolici dell'obesità impedendo lo sbiancamento del BAT.

vano l'ipossia e il conseguente sbiancamento del BAT. Poiché in presenza di obesità si riscontra un notevole aumento della concentrazione plasmatica degli acidi grassi liberi (FFA) Shimizu e collaboratori hanno ipotizzato che gli FFA potessero avere un ruolo nello sbiancamento del BAT. Hanno quindi trattato cellule di BAT in vitro con FFA ed hanno osservato una significativa riduzione dei livelli di espressione di VEGF-A; il trattamento con FFA non aveva invece alcun effetto sui livelli di espressione e sull'attivazione dei recettori  $\beta$ -adrenergici; quest'ultima osservazione suggerisce che debbano esistere altri fattori, non ancora identificati, coinvolti nel mediare gli effetti dell'obesità sul BAT.

I risultati di questo studio assumono particolare rilievo se interpretati alla luce di recenti pubblicazioni che suggeriscono che si possa sfruttare la capacità dell'ormone irisina, prodotto dal muscolo in risposta all'esercizio fisico, di favorire il differenziamento del BAT per promuovere l'imbrunimento ("browning") del WAT in soggetti obesi. Lo studio qui commentato, che descrive il fenomeno speculare di sbiancamento del BAT, da un lato avvalorava l'ipotesi che, anche nell'adulto, possa avvenire una transizione tra i due tipi di tessuto adiposo, dal-

l'altro, dimostrando che lo sbiancamento del BAT ha un effetto sull'omeostasi glucidica dell'intero organismo, offre sostegno all'idea che sia utile esplorare le possibilità terapeutiche offerte dalla capacità dell'irisina di favorire l'imbrunimento del WAT. Infatti quando agli animali sottoposti a dieta HFHS veniva iniettato l'adenovirus contenente VEGF-A si assisteva non solo ad un ripristino della funzionalità del BAT, ma anche ad un significativo miglioramento della sensibilità insulinica e della tolleranza glucidica. Questi dati suggeriscono che le alterazioni metaboliche causate dall'obesità non siano irreversibili, ma possano al contrario essere curate aumentando la quantità di BAT e riducendo quella di WAT.

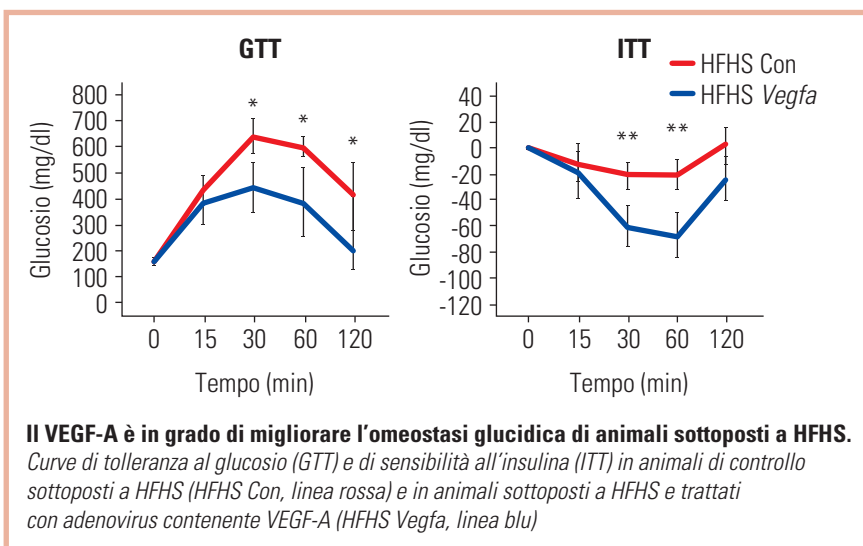


Figura 2

# Confronto di efficacia e sicurezza tra la nuova insulina basale LY2605541 e glargine

## Lower Glucose Variability and Hypoglycemia Measured by Continuous Glucose Monitoring With Novel Long-Acting Insulin LY2605541 Versus Insulin Glargine

Bergental RM, Rosenstock J, Bastyr III EJ, Prince MJ, Qu Y, Jaber SJ  
*Diabetes Care* Volume 37, March 2014

Mauro Rigato

I sistemi di monitoraggio continuo della glicemia (CGM, continuous glucose monitoring) forniscono una stima dettagliata dell'andamento glicemico nictemerale, permettendo di quantificare con elevata accuratezza sia il numero e la durata degli episodi ipoglicemici che l'entità della variabilità glicemica giornaliera. L'ipoglicemia è una complicanza comune del trattamento farmacologico del diabete, e rappresenta il principale fattore in grado di sconsigliare l'implementazione di un trattamento intensivo, limitando perciò la possibilità di raggiungere obiettivi glicemici ottimali. Un'elevata variabilità glicemica giornaliera si associa a un aumento del rischio di sviluppare ipoglicemie gravi. Per tale motivo, le terapie in grado di ridurre la variabilità glicemica determinano anche una riduzione del rischio di ipoglicemie severe. L'analogo insulinico lento LY2605541 (LY) è costituito da una molecola di insulina lispro pegilata a lunga durata d'azione, disegnata con un'ampia componente idrodinamica che ne ritarda l'assorbimento e ne riduce il catabolismo, prolungandone gli effetti.

Il presente studio multicentrico, randomizzato di fase II, condotto in aperto e in parallelo, si è posto l'obiettivo di valutare l'incidenza di ipoglicemie e l'entità della variabilità glicemica, stimate mediante CGM, in una popolazione di pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2, randomizzati a ricevere LY (n=51) o insulina glargine (n=25). Tutti i soggetti sono stati sottoposti a CGM per tre giorni consecutivi (da 72 a 84 ore) nella settimana precedente le visite 0, 6 e 12 dello studio. L'ipoglicemia è stata definita come valori di

I sistemi di monitoraggio continuo della glicemia forniscono una stima accurata dell'incidenza di ipoglicemia e della variabilità glicemica giornaliera.

glicemia interstiziale (IG) < 70 mg/dl in almeno tre punti temporali, o con durata di almeno 15 minuti. La variabilità glicemica diurna e notturna è stata ricavata dal calcolo della deviazione standard (DS) delle misurazioni glicemiche intra e inter-giornaliere.

I risultati dello studio hanno evidenziato che l'incidenza complessiva di episodi ipoglicemici nelle 24 ore, rilevati dalla misurazione per tre giorni con CGM nella settimana precedente la visita 12, è risultata significativamente inferiore nel gruppo trattato con insulina LY rispetto a glargine (50.5% vs 78.3%, p=0.036) (Fig. 1). I pazienti in terapia con LY presentavano inoltre un'incidenza inferiore di ipogli-

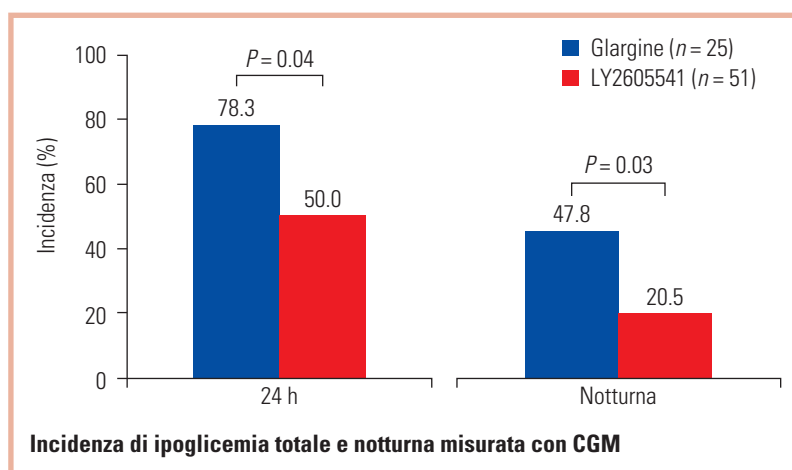


Figura 1

cemie notturne rispetto a glargine (20.5 % vs 47.8 %,  $p=0.027$ ), trascorrendo meno tempo in ipoglicemia (IG < 70 mg/dl), sia nel corso della 24 ore ( $25 \pm 6$  min vs  $83 \pm 16$  min,  $p=0.012$ ) che durante le ore notturne ( $11 \pm 5$  min vs  $38 \pm 13$  min,  $p=0.024$ ). La durata media degli episodi ipoglicemici è risultata simile tra i due gruppi di trattamento; tale osservazione suggerisce che il maggior tempo trascorso in ipoglicemia dai soggetti trattati con glargine, sia da imputare ad una maggiore frequenza degli episodi ipoglicemici, piuttosto che ad una maggiore durata degli stessi. Il valore del LBGI (Low Blood Glucose Index), un predittore di ipoglicemia severa, è risultato significativamente più basso nei soggetti trattati con LY rispetto a glargine, sia nel corso delle 24 ore ( $0.6 \pm 0.1$  vs  $1.6 \pm 0.3$ ,  $p=0.01$ ),

L'ipoglicemia rappresenta il principale fattore che impedisce il raggiungimento degli obiettivi glicemici ottimali.

Il nuovo analogo lento dell'insulina LY2605541 si associa ad un minor rischio ipoglicemico rispetto a glargine.

che durante le ore notturne ( $0.9 \pm 0.3$  vs  $2.7 \pm 0.7$ ,  $p=0.01$ ). La variabilità glicemica intra-giornaliera (DS) nelle 24 ore e durante i periodi notturni, è risultata significativamente inferiore nei soggetti trattati con insulina LY rispetto a glargine (Fig. 2). Non si sono regi-

strate differenze significative della variabilità glicemica inter-giornaliera.

Il presente studio, condotto su una popolazione di diabetici di tipo 2, ha dimostrato che il trattamento con il nuovo analogo lento dell'insulina LY2605541, è in grado di ridurre l'incidenza di episodi ipoglicemici nelle 24 ore e notturni, riducendo inoltre il tempo speso in ipoglicemia e il rischio di ipoglicemie severe stimato dal LBGI. Tali differenze rispetto a glargine si realizzano a parità di efficacia in termini di riduzione della glicemia a digiuno e dei valori di emoglobina glicata. Se da un lato la solidità dello studio è derivata dall'utilizzo della misurazione continua della glicemia, le principali limitazioni sono rappresentate dalla misurazione delle glicemie solo a intervalli di tre giorni e dall'impossibilità di convalidare con metodo alternativo gli episodi ipoglicemici identificati dal CGM.

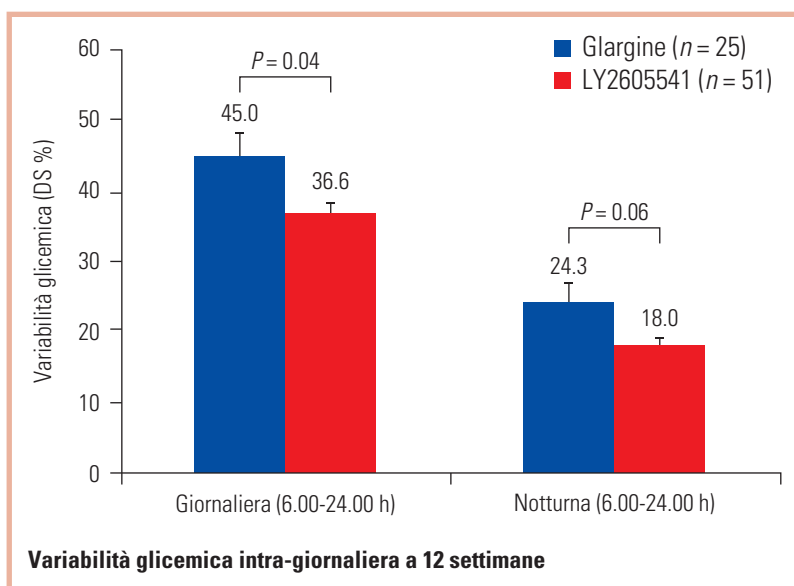


Figura 2