

16. settembre

Gli inibitori di SGLT2 attivano la pantotenato chinasi nel cuore umano

*Cominciate col fare ciò che è necessario,
poi ciò che è possibile.
E all'improvviso vi sorprenderete a fare l'impossibile.*
(San Francesco d'Assisi)

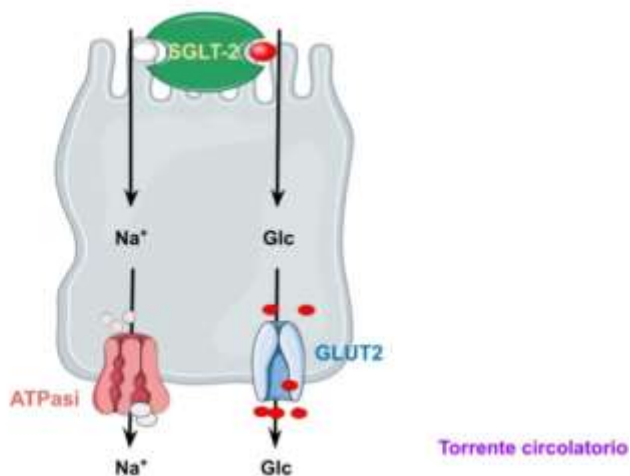
Gli inibitori del **cotrasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2i)** sono una classe di farmaci antiperglicemici orali che, sorprendentemente, sono diventati anche un elemento fondamentale della terapia medica raccomandata dalle linee guida (GDMT) per i pazienti con insufficienza cardiaca (IC)

Heidenreich PA et al. ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022 May 3;145(18):e895-e1032.

Questi farmaci sono stati originariamente sviluppati per promuovere l'eliminazione urinaria del glucosio nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DM2) inibendo il riassorbimento del glucosio mediato da **SGLT2** nei tubuli prossimali renali. Negli studi di fase III su pazienti con DM2, gli **SGLT2i** hanno ridotto i principali eventi cardiovascolari avversi, ma hanno anche dimostrato una forte protezione contro l'IC, indipendentemente dalla gravità del DM2

Zinman B et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015 Nov 26;373(22):2117-28.

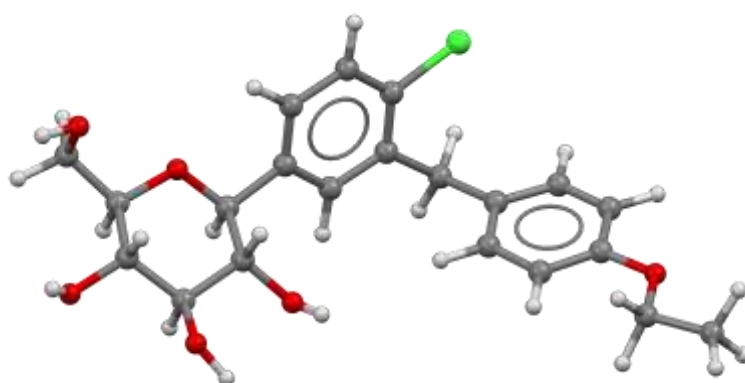
Lume tubulare (tratto S1 tubulo contorto prossimale)



Studi successivi hanno rivelato che il trattamento con **SGLT2i** riduce i tassi di mortalità e di riospedalizzazione per IC in modo equivalente nei pazienti con IC con o senza diabete

McMurray JJV et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.

SGLT2i sono ora raccomandati come farmaci di prima linea nel trattamento dell'IC.



Dapagliflozin

Gli **SGTL-2i** sono farmaci che sia in monoterapia sia in associazione con metformina o con metformina e insulina o con sola insulina nei vari schemi terapeutici, anche in soggetti anziani, anche con T2DM avanzato e anche con comorbidità cardiovascolare preesistente, ma con almeno un $\text{GFR} \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, migliorano il controllo glicemico senza un aumento del rischio ipoglicemico, promuovono la perdita di peso e il controllo della pressione arteriosa e risultano ben tollerati. Il futuro di questi nuovi farmaci nella malattia cardiovascolare del paziente diabetico è ancora tutta da scrivere.

Tuttavia, gli effetti collaterali degli inibitori di **SGLT2** non sono trascurabili, inclusi gli effetti collaterali specifici del farmaco, ovvero le infezioni micotiche genitali e delle vie urinarie, presumibilmente causate dagli elevati livelli di glucosio nelle urine. Inoltre, gli inibitori di SGLT2 e altri farmaci antiperglicemici orali vengono spesso sospesi al momento del ricovero ospedaliero, preferendo l'uso dell'insulina per il controllo glicemico, riducendo potenzialmente i loro benefici cardiovascolari nei pazienti ospedalizzati per riacutizzazioni di insufficienza cardiaca.

Il meccanismo attraverso il quale gli **SGLT2i** raggiungono la cardioprotezione e questi profondi benefici clinici rimane poco chiaro. Un meccanismo d'azione non specifico è altamente probabile perché:

(1) **SGLT2** non è espresso nel cuore, ma diversi studi hanno dimostrato effetti diretti degli SGLT2i su cardiomiociti o cuori isolati

(2) il trattamento con **SGLT2i** nei topi riduce le dimensioni dell'infarto dopo ischemia/riperfusion e migliora parzialmente la funzione dopo costrizione transaortica/infarto miocardico in modo equivalente negli animali geneticamente privi di SGLT2 e negli animali di controllo

L'identità di questo bersaglio farmacologico non-SGLT2 degli SGLT2i rimane elusiva.

Amez JH et al Acute Biomechanical Effects of Empagliflozin on Living Isolated Human Heart Failure Myocardium. Cardiovasc Drugs Ther. 2024 Aug;38(4):659-666.

Istituto Cardiovascolare, Facoltà di Medicina Perelman, Università della Pennsylvania, Filadelfia, PA.



hanno dimostrato che gli **SGLT2i** hanno un effetto diretto e profondo sul metabolismo e sulla funzione contrattile nei cuori umani e identifichiamo **l'enzima pantotenato chinasi (PANK1)** come un nuovo bersaglio degli **SGLT2i** che spiega questi benefici.

Nel report

Forelli N et al.

**SGLT2 inhibitors activate pantothenate kinase
in the human heart.**

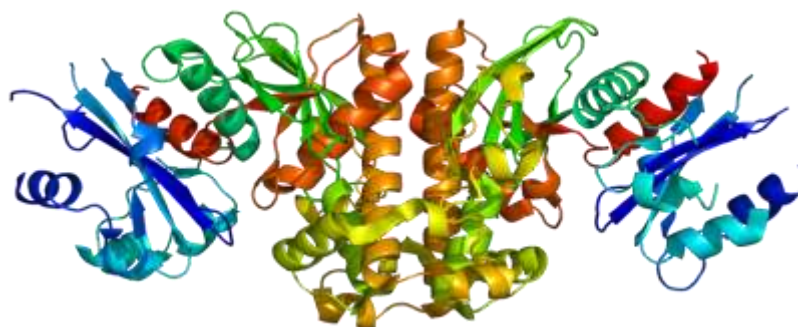
bioRxiv [Preprint].

Update in: Science. 2026 Aug 27;393(6814):895-902.

Hanno brillantemente dimostrato che, oltre alla loro attività canonica, gli inibitori dell'SGLT2 attivano la pantotenato chinasi 1, un enzima chiave per il metabolismo cardiaco, promuovendo così un utilizzo più efficiente dei substrati energetici e migliorando la contrattilità del cuore.

Gli **SGLT2i** attivano direttamente la **pantotenato chinasi 1 (PANK1)**, l'enzima limitante la velocità di sintesi del coenzima A (CoA).

La **pantotenato chinasi 1 (PANK1)** è un enzima chiave codificato dall'omonimo gene *PANK1* (situato sul cromosoma 10 nell'essere umano), responsabile della regolazione della sintesi intracellulare del Coenzima A (Co



Utilizzando infusioni di isotopi stabili, gli **SGLT2i** attivano la sintesi di CoA e stimolano ampiamente l'utilizzo di substrati energetici nel tessuto cardiaco umano.

Gli **SGLT2i** si legano a **PANK1** a concentrazioni fisiologiche, inducendo direttamente cambiamenti conformazionali e aumentando l'attività enzimatica.

La modellazione in silico ha identificato il sito di legame degli **SGLT2i** su **PANK1**, che è stato confermato dalla mutagenesi degli amminoacidi.

Infine, viene dimostrato che l'attivazione di **PANK** mediata dagli **SGLT2i** è necessaria e sufficiente per aumentare la contrattilità dei cardiomiociti umani.

L'attivazione non specifica di **PANK1** e la promozione della sintesi di CoA da parte degli inibitori di **SGLT2**, potrebbe spiegare i loro notevoli benefici clinici.

In sintesi:

L'empagliflozina e altri inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2) sono farmaci sviluppati per ridurre la glicemia nei pazienti diabetici favorendo l'eliminazione del glucosio in eccesso attraverso le urine. Successivamente, è emerso che questi farmaci miglioravano anche la funzione cardiaca e proteggevano i pazienti dall'insufficienza cardiaca, indipendentemente dalla presenza di diabete o iperglicemia. Inoltre, l'SGLT2 non è espresso nel cuore, pertanto gli effetti benefici a livello cardiaco non erano attribuibili né al controllo del diabete né a un'azione specifica sul cuore.

Il team della Facoltà di Medicina Perelman, ha dimostrato oltre alla loro attività canonica, gli inibitori dell'SGLT2 attivano la pantotenato chinasi 1, un enzima chiave per il metabolismo cardiaco, promuovendo così un utilizzo più efficiente dei substrati energetici e migliorando la contrattilità del cuore.

Inoltre ha dimostrato che gli SGLT2i attivano direttamente la pantotenato chinasi 1 (PANK1), l'enzima limitante la velocità di sintesi del coenzima A (CoA). Utilizzando infusioni di isotopi stabili, è stato stabilito che gli SGLT2i attivano la sintesi di CoA e stimolano ampiamente l'utilizzo di substrati energetici nel tessuto cardiaco umano e che gli SGLT2i si legano a PANK1 a concentrazioni fisiologiche, inducendo direttamente cambiamenti conformazionali e aumentando l'attività enzimatica.

La modellazione in silico ha identificato il sito di legame degli SGLT2i su PANK1, che è stato confermato dalla mutagenesi degli amminoacidi.

Infine, che l'attivazione di PANK mediata dagli SGLT2i è necessaria e sufficiente per aumentare la contrattilità dei cardiomiociti umani. In sintesi, dimostriamo l'attivazione non specifica di PANK1 e la promozione della sintesi di CoA da parte degli inibitori di SGLT2, il che potrebbe spiegare i loro notevoli benefici clinici.