



Primo Piano - Diabete e demenza, dagli SGLT-2 una nuova frontiera: gli studi indicano un possibile effetto protettivo sul

cervello

Roma - 20 ago 2026 (Prima Notizia 24) Una revisione scientifica pubblicata su *Neurology International* analizza le evidenze sul possibile ruolo neuroprotettivo degli inibitori SGLT-2, farmaci già utilizzati nel diabete di tipo 2 e sempre più importanti nella protezione cardiovascolare e renale. Alcuni grandi studi osservazionali mostrano una riduzione significativa dell'incidenza di demenza, ma gli autori invitano alla prudenza: servono trial clinici randomizzati di lunga durata prima di poter parlare di una vera strategia farmacologica preventiva.

Un farmaco nato per controllare la glicemia potrebbe avere effetti che vanno molto oltre il diabete, arrivando potenzialmente fino alla protezione del cervello. È uno degli scenari più interessanti aperti dalla ricerca sugli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2, gli SGLT-2, conosciuti anche come gliflozine. A fare il punto sulle conoscenze disponibili è la revisione scientifica “New Insights into the Role of SGLT-2 Inhibitors in the Prevention of Dementia”, firmata da Cheng-Hsien Hung e Li-Yu Lu e pubblicata il 5 dicembre 2024 su *Neurology International*. Il lavoro, indicizzato nella banca dati PubMed con PMID 39728750 e disponibile integralmente su PubMed Central, passa in rassegna studi sperimentali e clinici riguardanti il possibile rapporto tra questa classe di farmaci e il rischio di declino cognitivo e demenza. La conclusione è scientificamente prudente ma di grande interesse: le evidenze raccolte suggeriscono che farmaci come empagliflozin e dapagliflozin potrebbero esercitare effetti neuroprotettivi nei pazienti con diabete di tipo 2, attraverso meccanismi che non sembrano limitarsi alla semplice riduzione della glicemia. Il legame tra diabete e demenza Il punto di partenza dello studio è un dato ormai centrale nella ricerca internazionale: diabete e salute cerebrale sono strettamente collegati. Secondo gli studi richiamati dagli autori, nelle persone con diabete il rischio di deterioramento cognitivo e demenza risulta aumentato. Alcune precedenti revisioni sistematiche hanno stimato un incremento del rischio compreso indicativamente tra 1,25 e 1,91 volte. Anche condizioni metaboliche precedenti al diabete conclamato possono associarsi a un maggiore rischio. La spiegazione sarebbe multifattoriale. L'iperglicemia cronica, la resistenza insulinica, il danno dei piccoli e grandi vasi, l'infiammazione, lo stress ossidativo e la formazione dei cosiddetti AGE – Advanced Glycation End-products, prodotti finali della glicazione avanzata, possono concorrere nel tempo al deterioramento delle strutture e delle funzioni cerebrali. Il diabete, dunque, non interessa soltanto pancreas, cuore, reni, retina e sistema vascolare. Le alterazioni metaboliche possono coinvolgere anche il cervello, interferendo con l'utilizzo del glucosio da parte dei neuroni e con i meccanismi che garantiscono il corretto funzionamento delle cellule nervose. Cosa sono gli SGLT-2 Gli inibitori SGLT-2 sono farmaci sviluppati originariamente per il trattamento

del diabete di tipo 2. Il loro meccanismo è particolare: agiscono prevalentemente a livello renale bloccando il cotrasportatore sodio-glucosio 2, responsabile del riassorbimento di gran parte del glucosio filtrato dai reni. Riducendo questo riassorbimento, una maggiore quantità di glucosio viene eliminata attraverso le urine e la concentrazione di zucchero nel sangue diminuisce. Il primo farmaco della classe, canagliflozin, è stato approvato dalla Food and Drug Administration statunitense nel 2013; successivamente sono entrate nella pratica clinica altre molecole, tra cui empagliflozin e dapagliflozin. Negli anni, però, la ricerca ha progressivamente mostrato che gli effetti delle gliflozine non si esauriscono nel controllo glicemico. È emerso un importante ruolo nella protezione cardiovascolare e renale, tanto che oggi questa classe farmacologica occupa uno spazio molto più ampio rispetto alla sua originaria funzione antidiabetica. Ed è proprio da qui che nasce la nuova domanda: potrebbero proteggere anche il cervello? I numeri che attirano l'attenzione La revisione cita diversi grandi studi osservazionali che sembrano andare nella stessa direzione. Uno studio condotto su 106.903 pazienti diabetici di almeno 66 anni in Canada ha confrontato gli utilizzatori di SGLT-2 con quelli trattati con inibitori DPP-4, rilevando nel primo gruppo un rischio inferiore di sviluppare demenza. Un'altra ricerca condotta a Taiwan ha coinvolto 206.494 pazienti con diabete di tipo 2, riscontrando anch'essa una minore incidenza di demenza tra gli utilizzatori di SGLT-2 rispetto ai pazienti che non assumevano questa classe di farmaci. Particolarmente interessante è anche uno studio condotto su pazienti di Hong Kong. In questo caso l'utilizzo degli SGLT-2 è risultato associato a un rischio significativamente inferiore di nuova diagnosi di demenza rispetto agli inibitori DPP-4, con un hazard ratio di 0,41 e un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0,27 e 0,61. Nella popolazione analizzata sono state osservate inoltre associazioni favorevoli rispetto all'incidenza di Alzheimer e Parkinson e alla mortalità generale, cardiovascolare e cerebrovascolare. Si tratta tuttavia di associazioni osservazionali, che non equivalgono alla dimostrazione di un rapporto diretto di causa-effetto. Ancora più ampio il lavoro realizzato in Corea del Sud su adulti tra i 40 e i 69 anni affetti da diabete di tipo 2. Lo studio ha confrontato 110.885 coppie di pazienti abbinate, trattate rispettivamente con SGLT-2 e DPP-4. Dopo un follow-up medio di circa 670 giorni, nei pazienti che assumevano SGLT-2 è stata rilevata una riduzione relativa del rischio di demenza del 35%, con hazard ratio pari a 0,65 e intervallo di confidenza al 95% tra 0,58 e 0,73. Sono numeri importanti, soprattutto perché ottenuti su popolazioni molto numerose. Ma proprio la natura prevalentemente osservazionale delle evidenze impone cautela nell'interpretazione. Come potrebbero proteggere il cervello L'aspetto forse più affascinante della revisione riguarda i possibili meccanismi biologici. Il primo è relativamente intuitivo: un migliore controllo metabolico può ridurre alcune delle condizioni che favoriscono il danno neuronale. L'iperglicemia cronica contribuisce infatti alla formazione degli AGE e alla produzione di specie reattive dell'ossigeno. Si crea così un ambiente caratterizzato da stress ossidativo e infiammazione che, nel lungo periodo, può favorire processi neurodegenerativi. Gli SGLT-2, migliorando il controllo glicemico e intervenendo indirettamente su alcuni di questi meccanismi, potrebbero ridurre una parte dello stress metabolico al quale è sottoposto il cervello. Ma l'ipotesi va oltre. Gli autori prendono in considerazione possibili effetti sulla neuroinfiammazione, sulla funzione mitocondriale, sulla barriera emato-encefalica e sui meccanismi cellulari legati alla sopravvivenza neuronale.

La barriera emato-encefalica rappresenta una sorta di sistema di sicurezza del cervello, regolando il passaggio delle sostanze dal sangue al tessuto nervoso. Diabete, iperglicemia e infiammazione sistemica possono comprometterne l'integrità. Una migliore condizione metabolica e vascolare potrebbe quindi contribuire indirettamente alla sua protezione. Il possibile rapporto con Alzheimer, beta-amiloide e tau. Un altro passaggio particolarmente rilevante riguarda due dei protagonisti biologici della malattia di Alzheimer: beta-amiloide e proteina tau. L'accumulo di placche di beta-amiloide e l'alterazione della proteina tau sono tra i principali fenomeni patologici associati alla malattia. Secondo la revisione, alcuni studi preclinici su modelli animali suggeriscono che gli SGLT-2 potrebbero interferire positivamente anche con questi processi. In particolare, esperimenti con dapagliflozin in modelli animali diabetici hanno mostrato una riduzione della deposizione di beta-amiloide e dell'iperfosforilazione della tau. Gli effetti potrebbero essere collegati al miglioramento del metabolismo del glucosio e della segnalazione insulinica e alla riduzione della neuroinfiammazione. È però fondamentale sottolineare che un risultato ottenuto in un modello animale non dimostra automaticamente lo stesso effetto nell'uomo. Ed è proprio su questo passaggio che dovranno concentrarsi le future sperimentazioni. Non significa che gli SGLT-2 siano una cura contro l'Alzheimer. Il messaggio dello studio non deve essere equivocado. La revisione non dimostra che empagliflozin, dapagliflozin o altre gliflozine curino l'Alzheimer, né autorizza a utilizzare questi farmaci autonomamente per prevenire la demenza. Gli stessi autori evidenziano limiti importanti delle conoscenze disponibili. Molti studi hanno periodi di osservazione relativamente brevi; le popolazioni analizzate non sono sempre omogenee; cambiano i farmaci utilizzati, i dosaggi, le caratteristiche dei pazienti e persino la definizione degli esiti cognitivi. Alcuni lavori studiano specificamente l'Alzheimer, altri comprendono la demenza vascolare o forme miste. Questa eterogeneità rende difficile trasformare le associazioni statistiche in indicazioni cliniche universali. C'è poi un altro interrogativo fondamentale: quasi tutte le evidenze riguardano persone affette da diabete, soprattutto di tipo 2. Non sappiamo quindi se un eventuale effetto neuroprotettivo possa esistere anche nelle persone non diabetiche. Servono grandi studi randomizzati. È questo il punto centrale delle conclusioni degli autori. Per capire se gli SGLT-2 possano realmente entrare in futuro nelle strategie di prevenzione del declino cognitivo saranno necessari studi clinici randomizzati, controllati, di grandi dimensioni e con follow-up prolungati, possibilmente condotti su popolazioni differenti. Solo questo tipo di sperimentazione potrà chiarire se la riduzione della demenza osservata nei grandi database sanitari sia direttamente attribuibile ai farmaci oppure dipenda, almeno in parte, da altri fattori clinici. Gli studi futuri dovranno inoltre individuare quali pazienti potrebbero beneficiare maggiormente dell'eventuale effetto protettivo, quale molecola possa essere più efficace e per quanto tempo debba essere utilizzata. Anche gli effetti indesiderati vanno considerati. Come ogni trattamento farmacologico, anche gli SGLT-2 presentano potenziali effetti indesiderati e controindicazioni. La revisione richiama, tra gli altri, il rischio di infezioni delle vie urinarie, disidratazione, alterazioni elettrolitiche e ipoglicemia quando questi medicinali vengono associati ad altri farmaci antidiabetici. Viene inoltre ricordato il rischio di chetoacidosi in determinate condizioni cliniche. Per questo qualsiasi prescrizione deve essere valutata dal medico sulla base delle condizioni del singolo paziente. Le evidenze sulla possibile

neuroprotezione non rappresentano in alcun modo un'indicazione all'automedicazione. Dal rene al cuore, fino al cervello: la nuova sfida della ricerca. Il valore della revisione di Hung e Lu sta soprattutto nell'aprire una prospettiva. Le gliflozine sono nate come farmaci per abbassare la glicemia. Successivamente la medicina ne ha scoperto importanti benefici cardiovascolari e renali. Adesso la ricerca sta cercando di capire se esista un terzo grande territorio di protezione: il cervello. Il dato più interessante è la convergenza tra metabolismo e neurologia. Diabete, obesità, resistenza insulinica, malattie cardiovascolari e neurodegenerazione non appaiono più come compartimenti completamente separati, ma come condizioni che possono condividere diversi meccanismi biologici. Ridurre iperglicemia, stress ossidativo, infiammazione e danno vascolare potrebbe quindi significare non soltanto proteggere cuore e reni, ma contribuire, almeno in determinati pazienti, a preservare nel tempo anche le funzioni cognitive. Per ora è una prospettiva scientifica promettente, non una terapia preventiva già dimostrata. Ma i risultati raccolti dalla revisione sono sufficientemente significativi da rendere gli SGLT-2 uno dei filoni da seguire con maggiore attenzione nella ricerca sul rapporto tra diabete, invecchiamento e demenza. Ed è forse proprio questo il messaggio più importante dello studio: la prevenzione delle malattie neurodegenerative potrebbe passare anche attraverso una comprensione sempre più profonda della salute metabolica dell'intero organismo. Fonte scientifica: Cheng-Hsien Hung, Li-Yu Lu, New Insights into the Role of SGLT-2 Inhibitors in the Prevention of Dementia, *Neurology International*, 2024; 16(6):1717-1730, DOI 10.3390/neurolint16060124. Consulta lo studio integrale su PubMed Central

di Redazione Giovedì 20 Agosto 2026