

Breve descrizione progetto di ricerca

Ad oggi non esistono evidenze certe sull'effetto dell'insulina sulla capacità di riassorbimento tubulare massimale di glucosio, sia in soggetti con diabete di tipo 2 (DM2) che soggetti sani. Studi *in vitro* suggeriscono come l'insulina possa ridurre la glicosuria attraverso un maggiore riassorbimento renale, dovuto ad un'aumentata espressione dei co-trasportatori di sodio-glucosio su colture cellulari umane embrionali renali. D'altra parte l'unica evidenza in vivo proviene da uno studio di Farber e colleghi del 1951, in cui fu osservato come nel gruppo dei diabetici l'infusione di insulina in condizioni di iperglicemia (glicemia pari a circa 400 mg/dl) produceva un incremento dell'azione glicosurica, mentre nei controlli sani non era stato dimostrato un effetto conclusivo (dovuto anche al limitato numero dei partecipanti).

Sebbene i farmaci inibitori dei co-trasportatori di sodio-glucosio tipo 2 (SGLT2i) rappresentino una delle classi in espansione nella terapia del DM2 per il vantaggioso profilo di efficacia, sicurezza e per i numerosi effetti pleiotropici di protezione cardio-vascolare, sono ancora pochi gli studi fisiopatologici volti a valutarne il meccanismo di azione in vivo, da soli o in associazione con altre molecole. L'effetto sinergico tra SGLT2i e insulina sull'escrezione renale di glucosio potrebbe essere ipotizzabile, alla luce dell'azione su due siti recettoriali diversi: per i primi a livello del tubulo prossimale e per l'insulina del tubulo distale. Se l'interazione positiva fosse confermata, risulterebbe di estremo interesse clinico e potrebbe dare un fondamento fisiopatologico all'associazione terapeutica dei due farmaci nel trattamento del DM2.

Lo scopo del nostro studio, ancora in corso, è valutare quale sia A) l'azione dell'insulina e B) la sua interazione con empagliflozin, una delle molecole della classe di SGLT2i, sulla capacità massimale di riassorbimento del tubulo renale, mantenendo stabile il livello plasmatico di glucosio (valori di circa 380 mg/dl).

I risultati finora raccolti si riferiscono alla sola azione dell'insulina (punto A). Questi suggeriscono come la somministrazione di insulina in soggetti con normale tolleranza al glucosio in condizioni di iperglicemia, ovvero in condizioni in cui la soglia renale di riassorbimento sia stata certamente superata, comporti un incremento della glicosuria rispetto ad un periodo di controllo (in assenza di 'replacement' di insulina). Al contrario, in soggetti con DM2, l'azione 'facilitante' dell'insulina osservata sui parametri di velocità di filtrazione, sulla clearance renale e quindi sulla escrezione frazionata del glucosio, non si verifica. Pertanto potremmo ipotizzare come, anche a livello renale nei pazienti con DM2 in condizioni di superamento della soglia di T_{max} per il glucosio, si verifichi una resistenza all'azione dell'insulina. Se confermata in un più ampio numero di soggetti, questa sarebbe la prima evidenza di una condizione di insulino-resistenza renale descritta in vivo nell'uomo.