



Dottore, ho l'insulino-resistenza:
to treat or not to treat?

To treat

Dott.ssa Valeria Cambria
SSD Endocrinologia e Diabetologia



A.S.L. VERCCELLI

Dichiaro di NON aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche.

Dichiaro, altresì, l'impegno ad astenermi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).



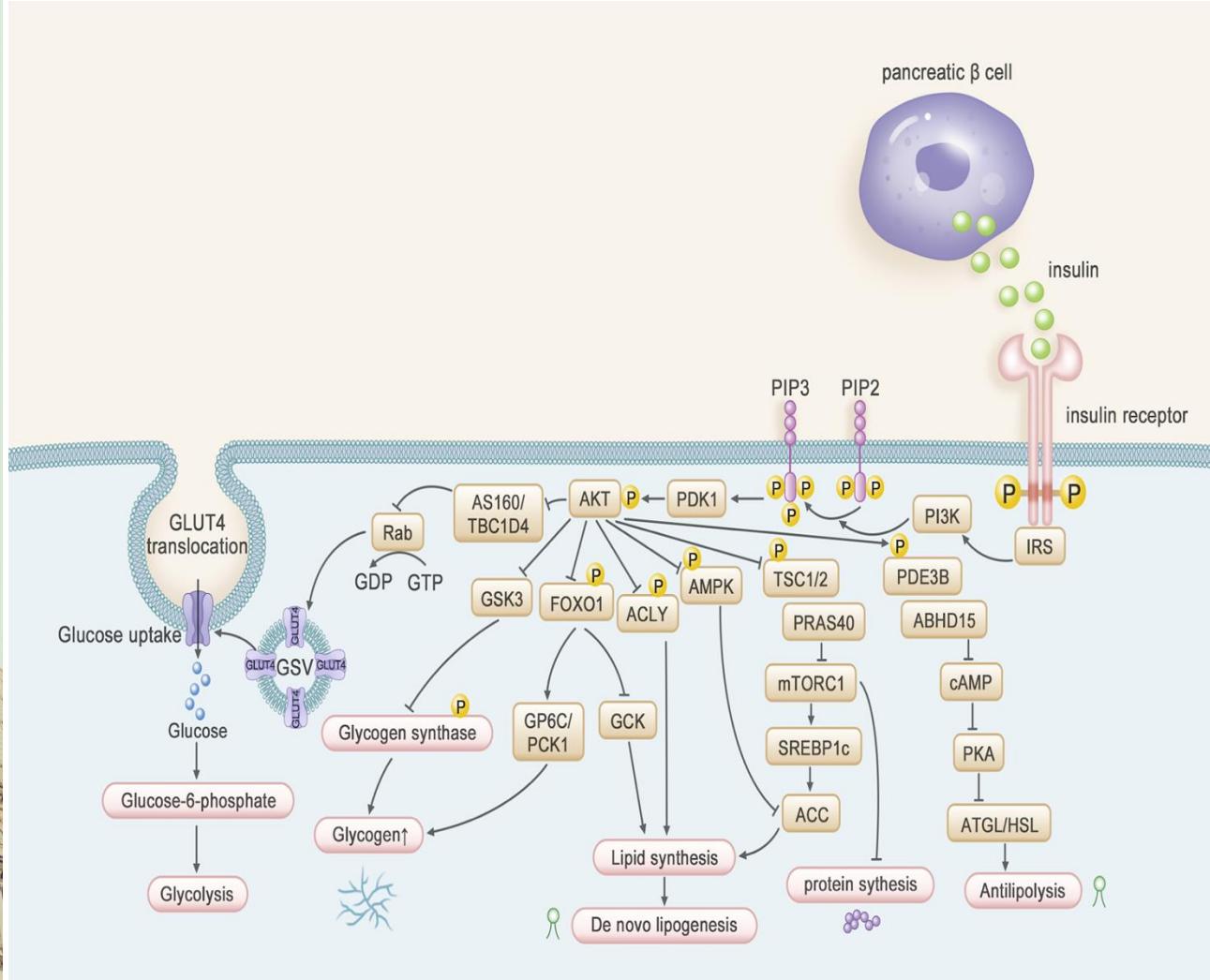
Insulino-resistenza (IR)



Condizione di **ridotta responsività** dell'organismo alla normale azione dell'insulina



Insulino-resistenza



- Alterazione del processo di trasduzione del segnale insulinico;
- Stretta interconnessione con uno stato di infiammazione cronica (**infiammazione sistematica di basso grado**) e stress ossidativo;
- Effetto biologico attenuato a fronte di concentrazioni di insulina normali o aumentate (**iperinsulinemia compensatoria**);
- Principalmente coinvolti: fegato, muscolo, «organo» adiposo.

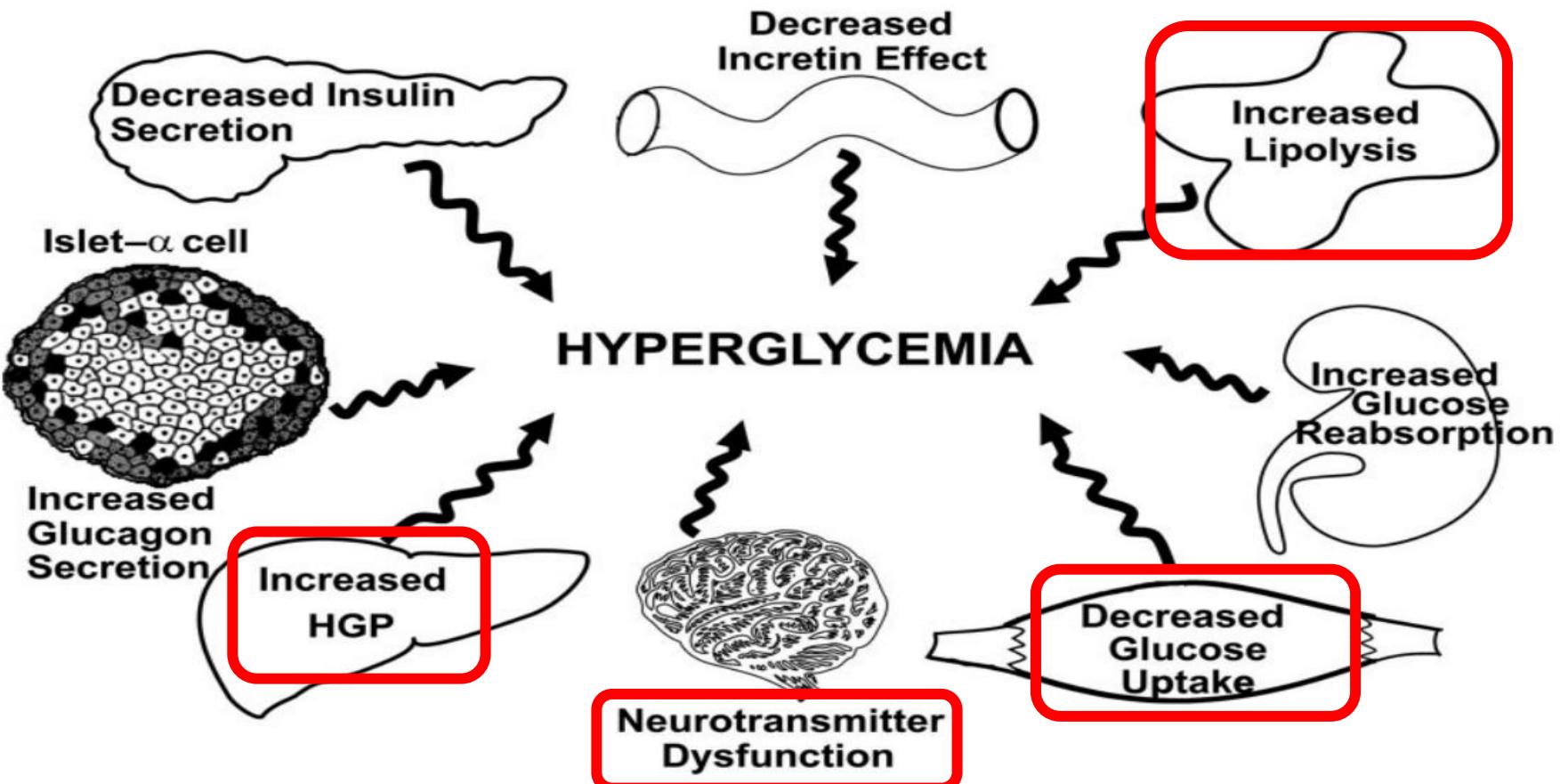
Trattereste un paziente solo per insulino-resistenza?

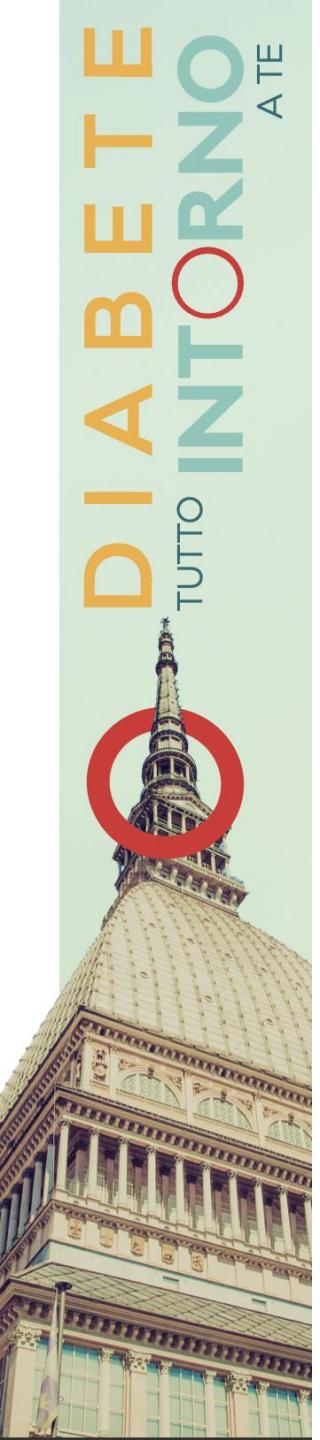
- A. Sì
- B. No
- C. Non so



IR e diabete mellito

Già dagli anni Cinquanta IR riconosciuta componente fisiopatologica del diabete mellito tipo 2, insieme al progressivo declino della funzione Beta-cellulare



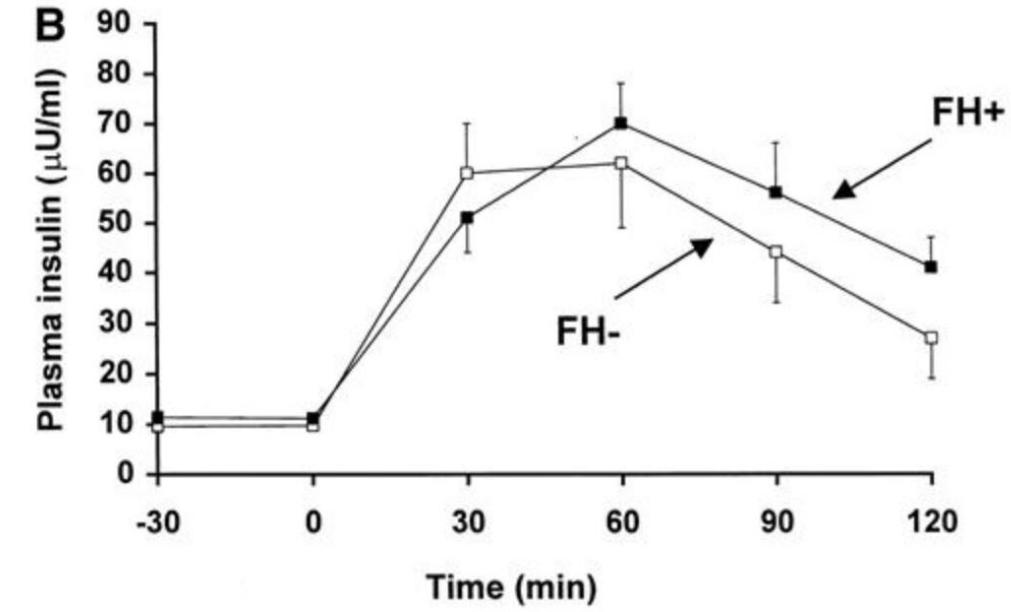
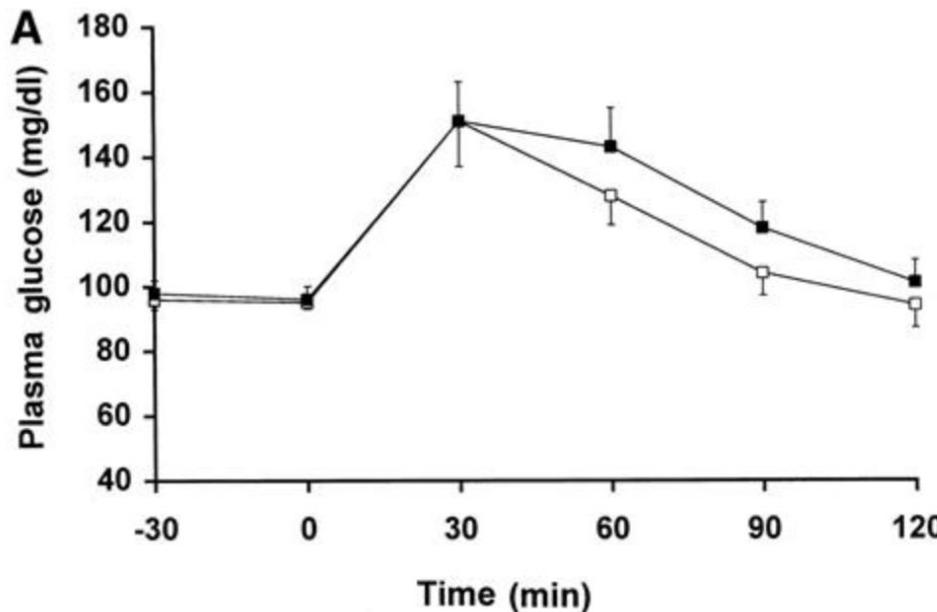


IR e diabete mellito

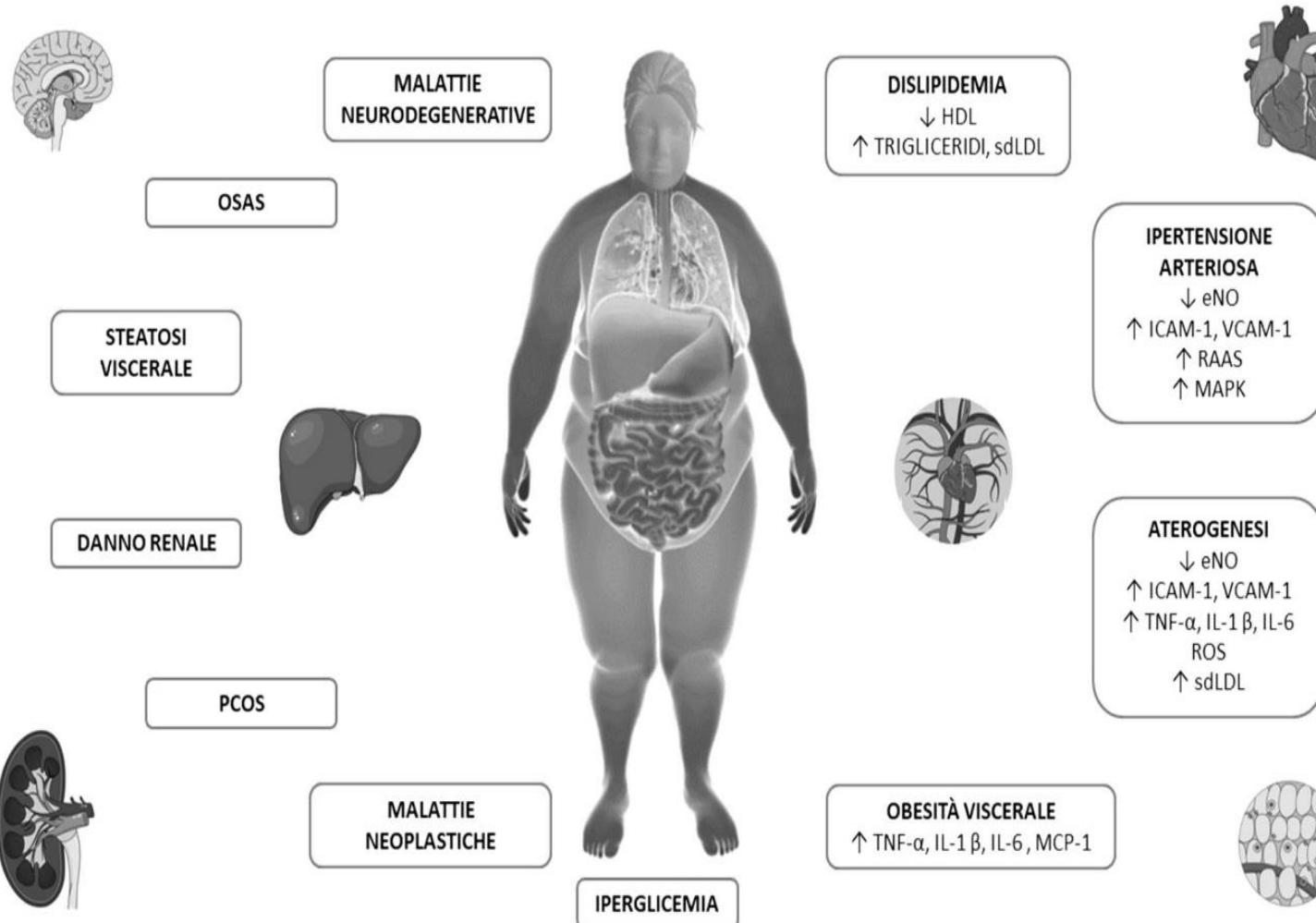
IGT → condizione massimale o submassimale di IR

Nel Diabetes Prevention Programme (DPP): IGT → incidenza 7.9% di retinopatia
Neuropatia nel 5-10% dei soggetti con IGT

Insulino-resistenza è indipendente dal BMI = componente genetica!



IR e Manifestazioni extraglicemiche

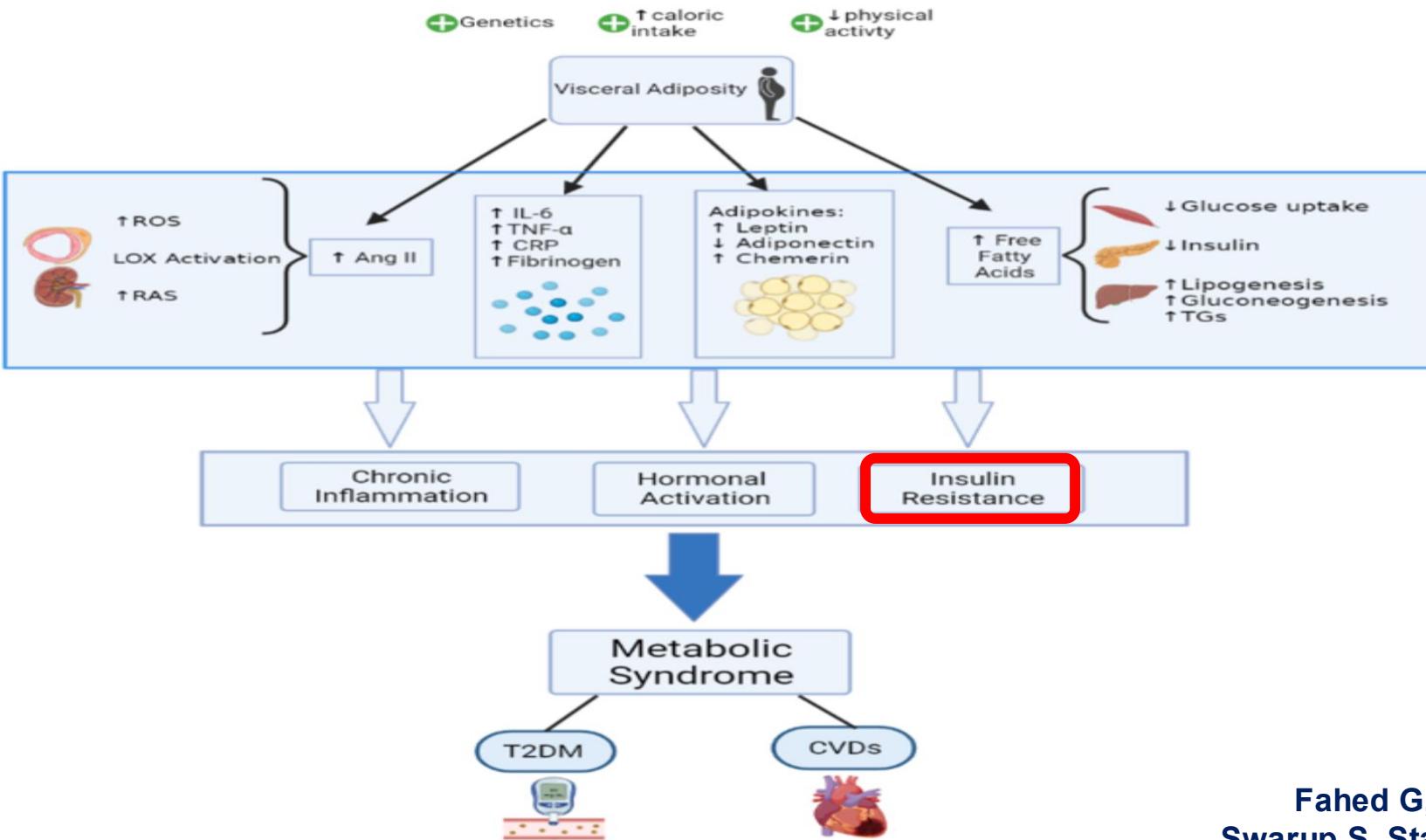


- Ruolo dell'insulina nel metabolismo lipidico e proteico;
- Effetti anabolici e mitogeni;
- Recettori insulinici presenti su gran parte degli organi.



IR e Sindrome metabolica (SM)

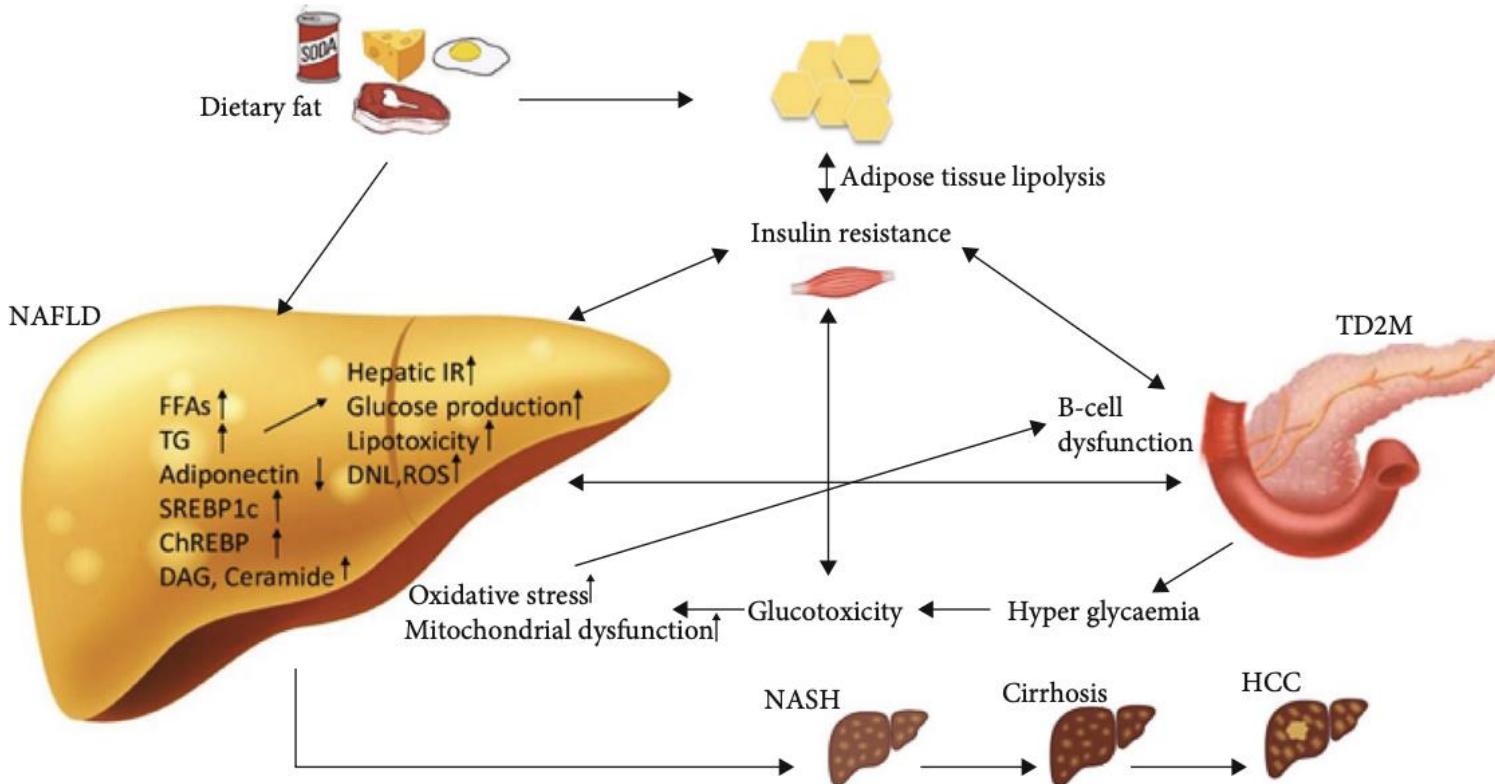
- In Europa circa ¼ della popolazione con SM;
- Nel 2020: 3% dei bambini e 5% degli adolescenti con SM;
- Aumentato rischio CV e mortalità (2 volte maggiore).





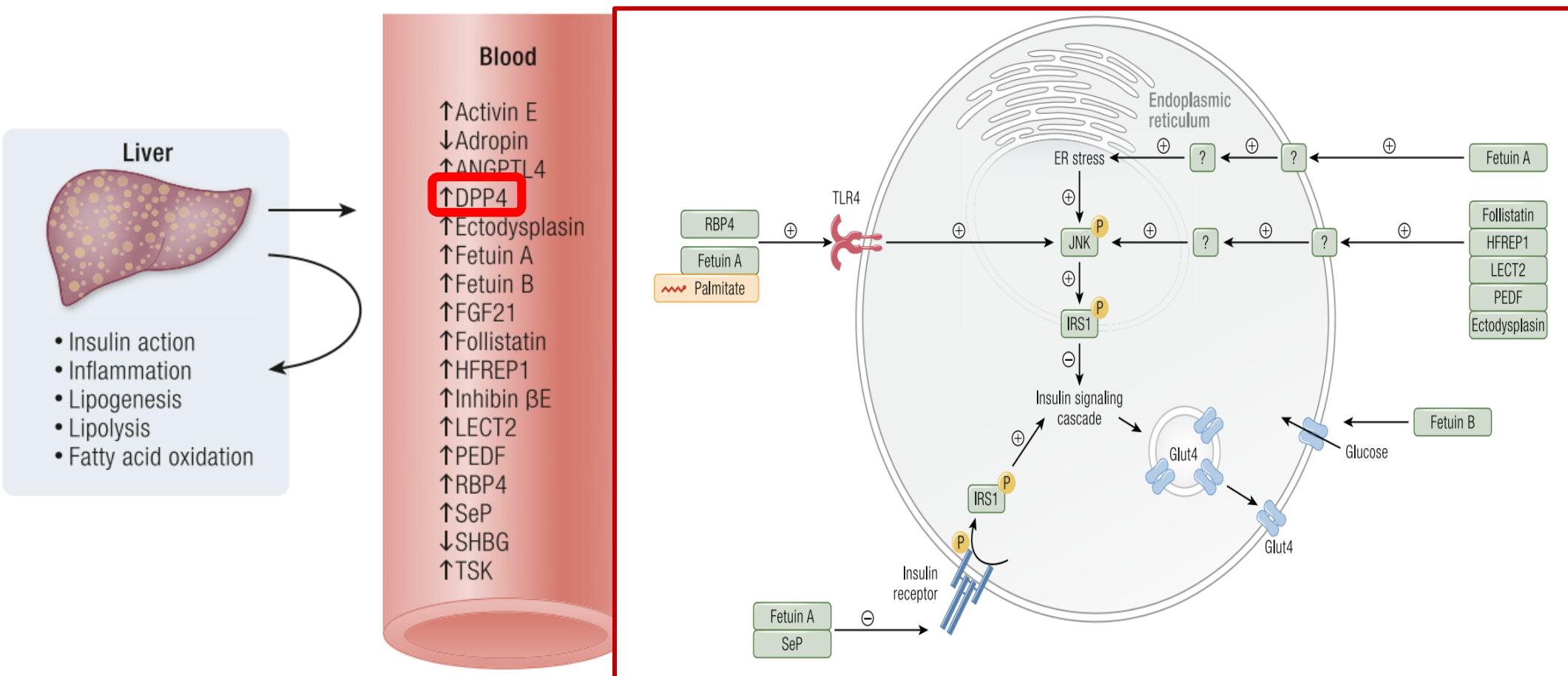
IR e MAFLD

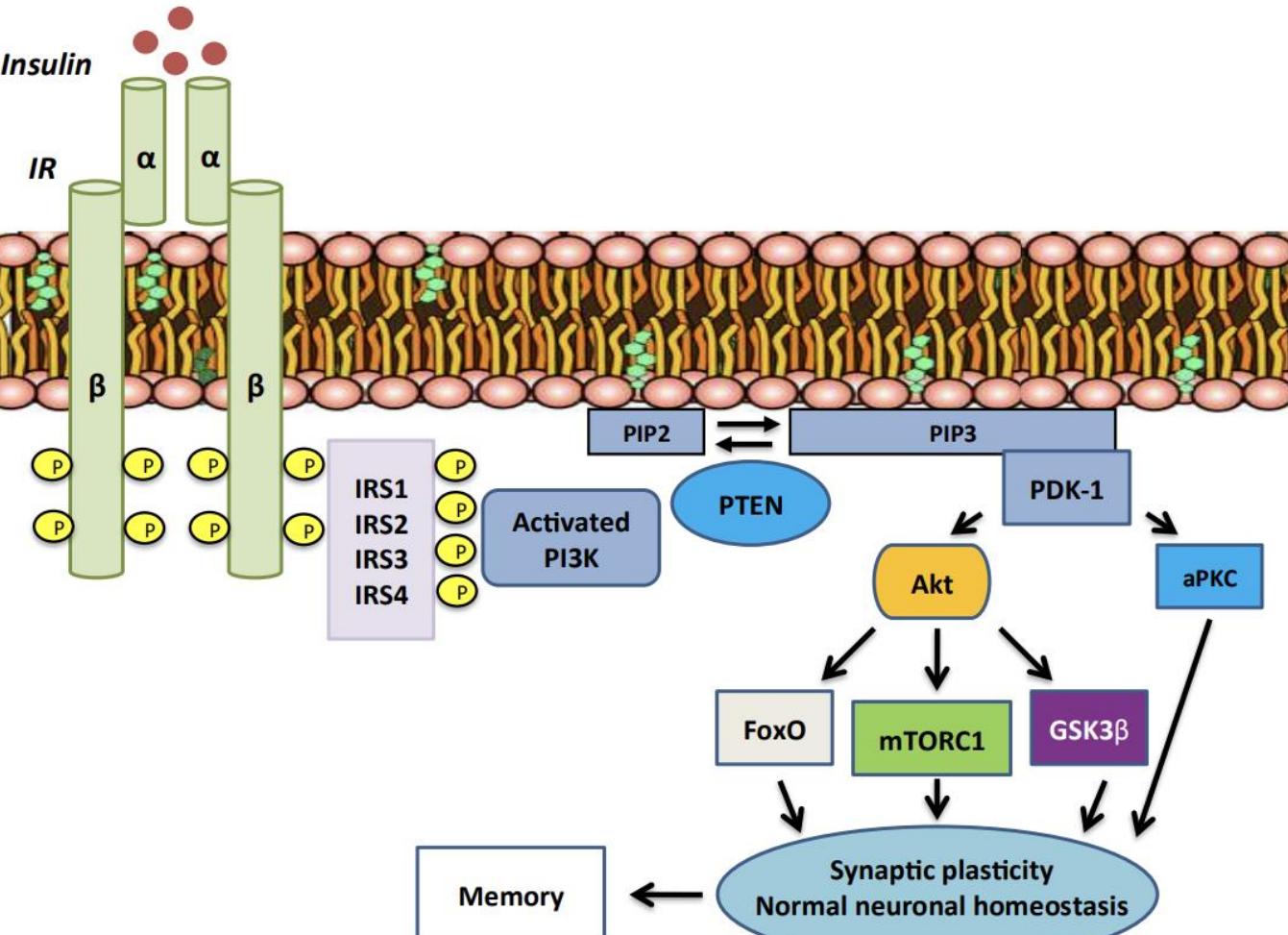
- IR fattore predittivo positivo più significativo per MAFLD, indipendentemente dal BMI;
- Mancata soppressione della lipolisi e aumento FFA → lipotossicità;
- Aumento della lipogenesi → incremento di DAG e ceramidi → ballooning cellulare;
- Abnorme perossidazione lipidica → attivazione delle cellule di Ito.



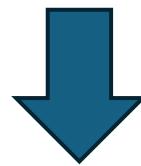
IR e MAFLD

- Stato infiammatorio e fosforilazione aberrante del recettore insulinico → IR;
- Aumentata produzione di epatochine che favoriscono IR.





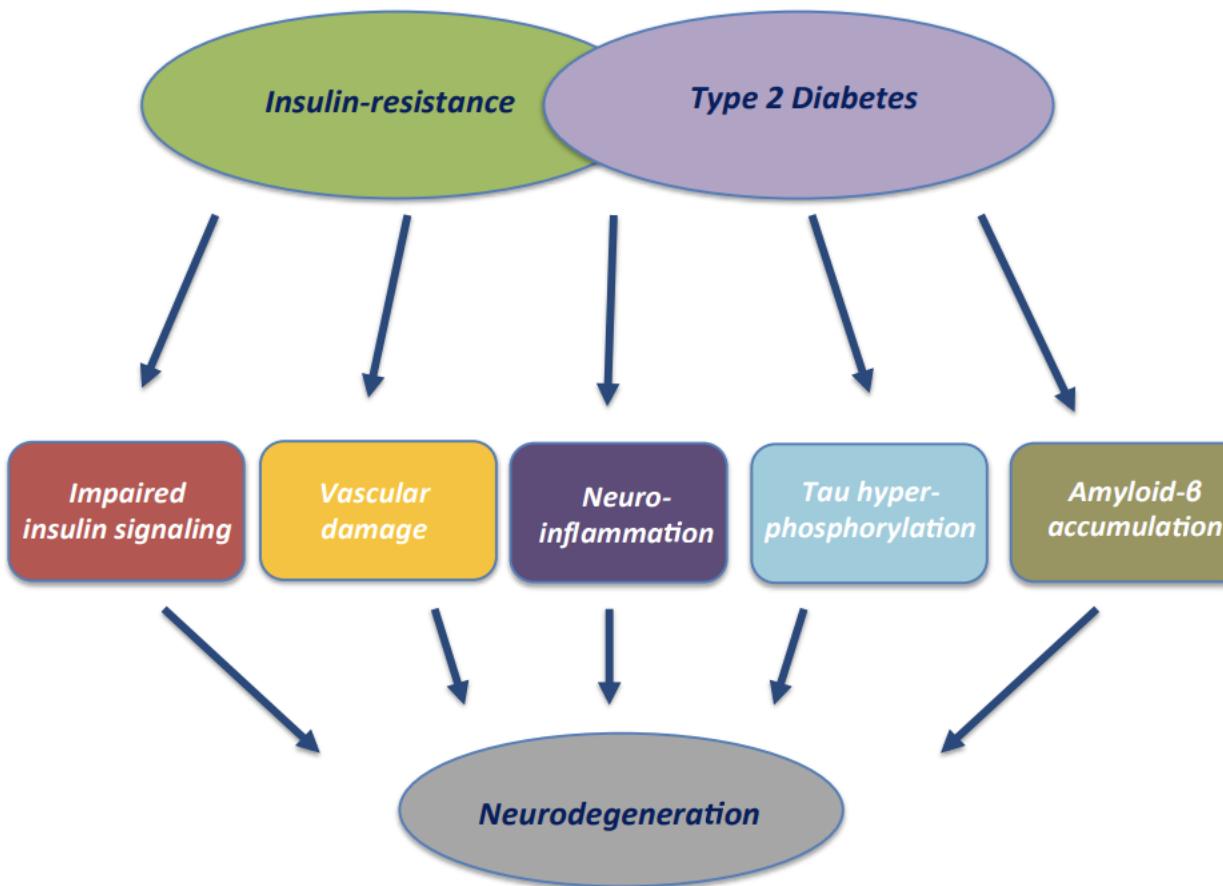
- Ippocampo;
- Ipotalamo;
- Cervelletto;
- Amigdala;
- Bulbo olfattivo;
- Corteccia cerebrale.



Varie funzioni dell'insulina nel SNC



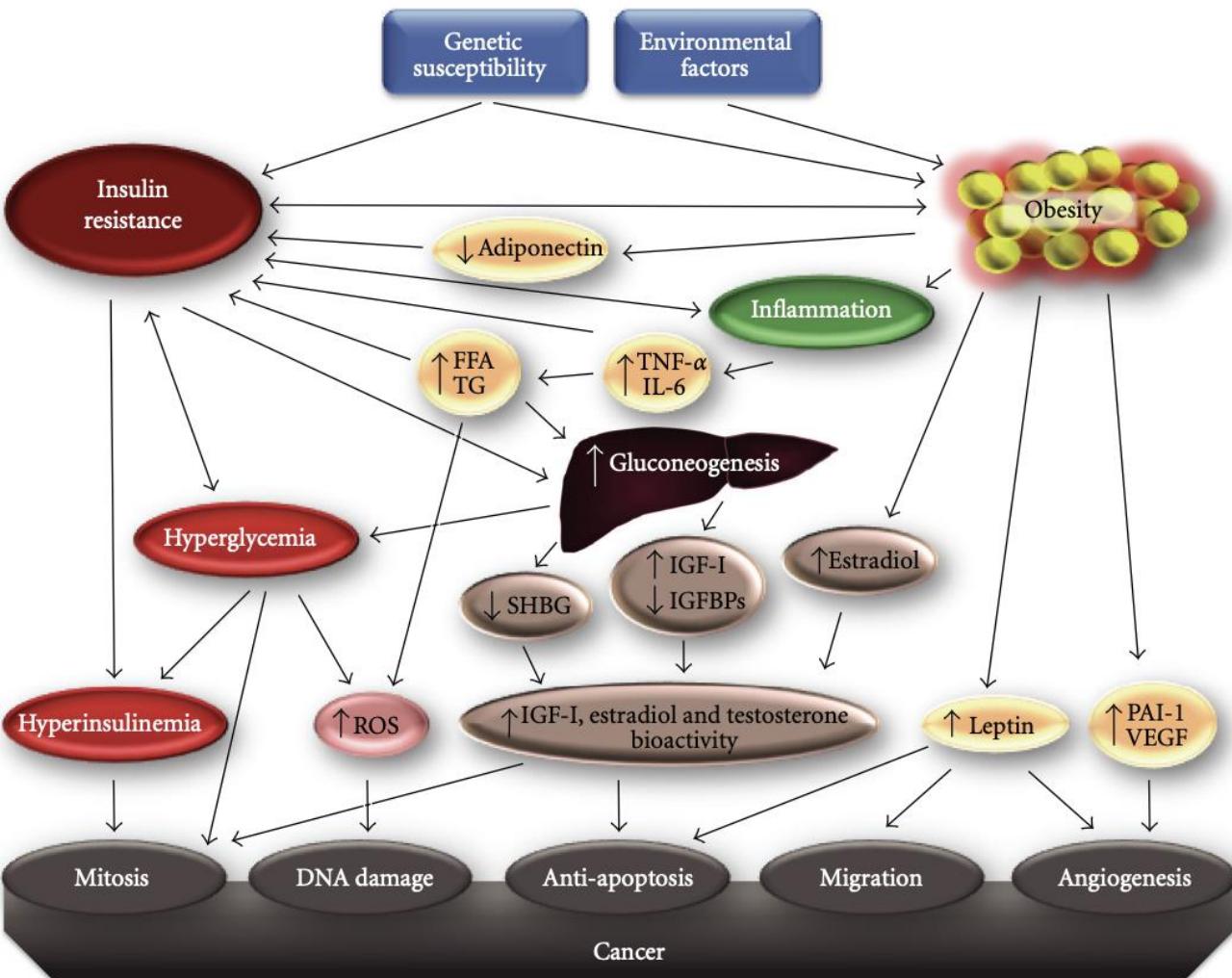
IR e Decadimento Cognitivo



- Riduzione dell'uptake di glucosio a livello cerebrale;
- Accumuli di β -amiloide inibiscono autofosforilazione dei recettori insulinici;
- Ridotta azione insulinica nel SNC:
 - Ridotti livelli di insulina nel liquido cerebro-spinale;
 - Ridotta espressione e attivazione di recettori insulina e IGF-1.

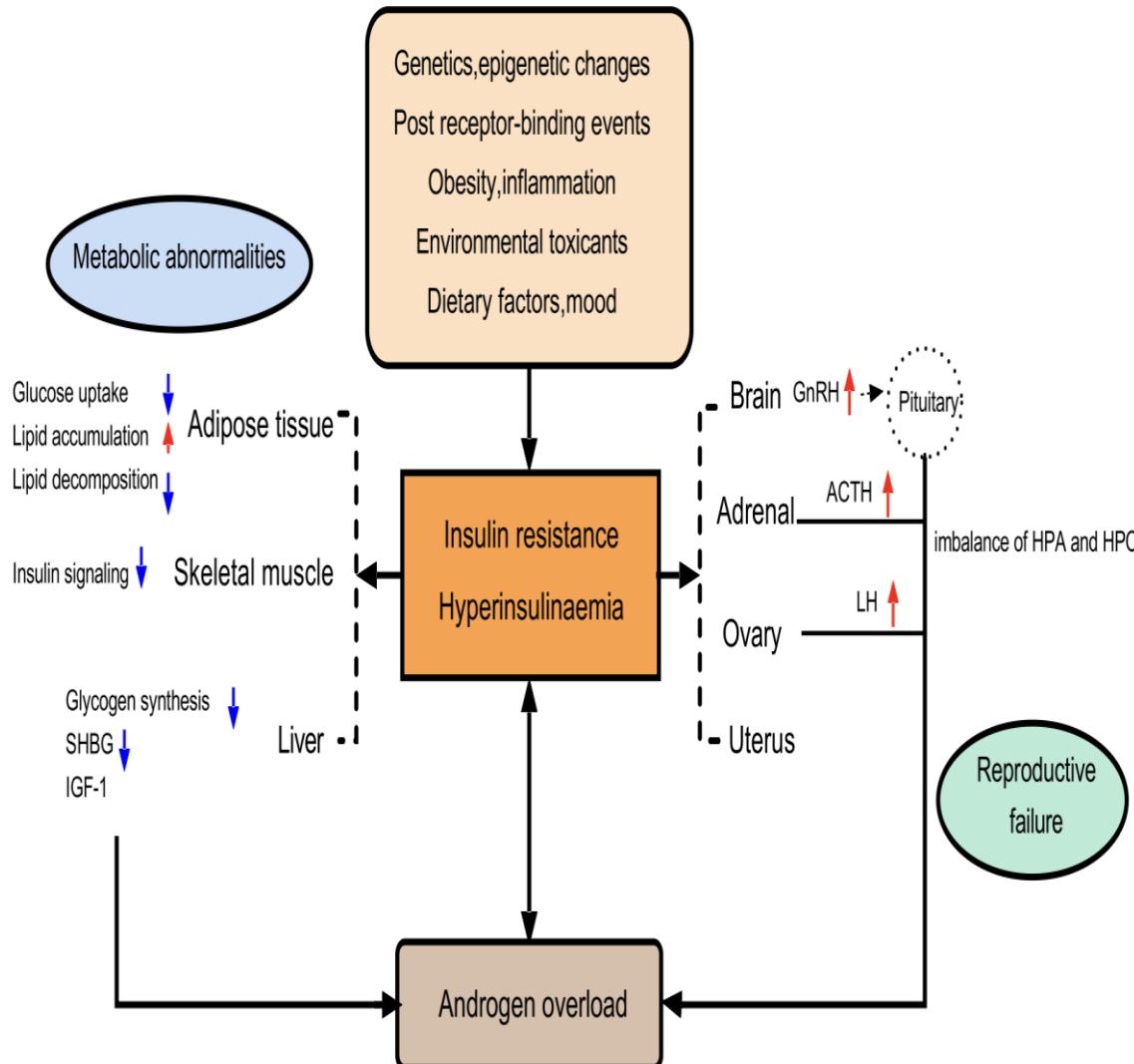


IR e Neoplasie



- Azione diretta sui recettori IGF-1;
- Ridotta sintesi epatica di IGFBP → aumentata biodisponibilità di IGF-1;
- Ridotta sintesi epatica di SHBG → aumentata biodisponibilità E2 e testosterone;
- Iperespressione di recettori insulinici sulle cellule neoplastiche → aumentata mitosi;
- Stato infiammatorio e aumentata produzione ROS → ambiente procancerogeno.

IR e PCOS



- 1/3 delle donne con PCOS (indipendentemente dal BMI) → diversi gradi di IR;
- A livello ovarico:
 - Stimolazione dell'espressione dei recettori per l'ormone luteinizzante (LH)
 - Favorita steroidogenesi ovarica in cellule della teca e della granulosa
 - Aumentata concentrazione di androgeni → peggioramento della funzione ovarica
- Trattamenti che riducono l'insulino-resistenza → miglioramento ovulazione e iperandrogenismo.



IR e infertilità



Insulino-resistenza

↓ GLUT4 endometrio



Alterato sviluppo e differenziazione decidua



Problematiche di impianto

↑ FFA



Alterazione qualità oocitaria

Attivazione mTOR



Arresto precoce dello sviluppo embrionale

Stress ossidativo



Accorciamento telomeri

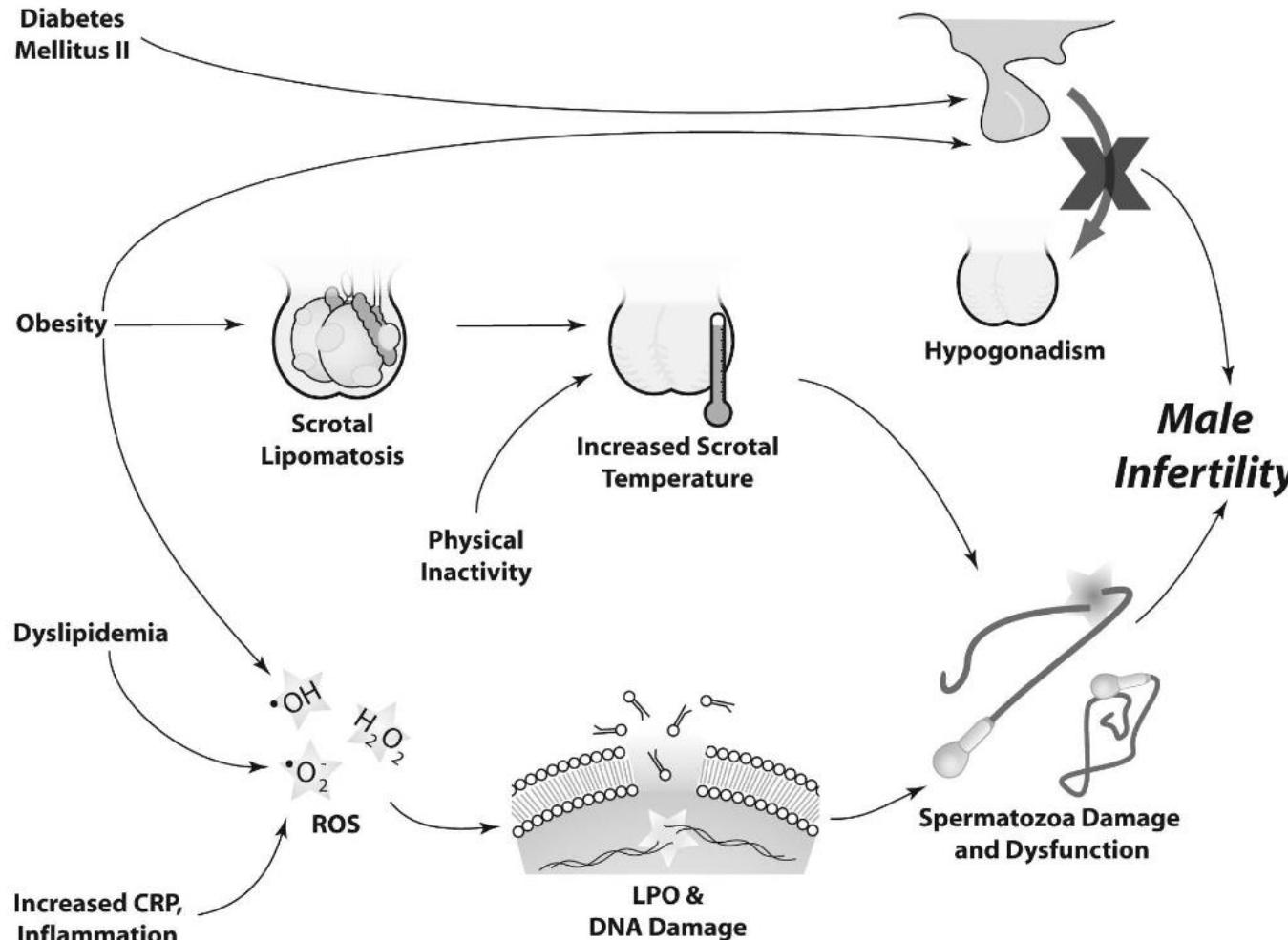


Apoptosi oociti

- Disfunzioni mestruali;
- Rischio maggiore di anovulazione, infertilità, aborti;
- Minor successo PMA.



IR e infertilità

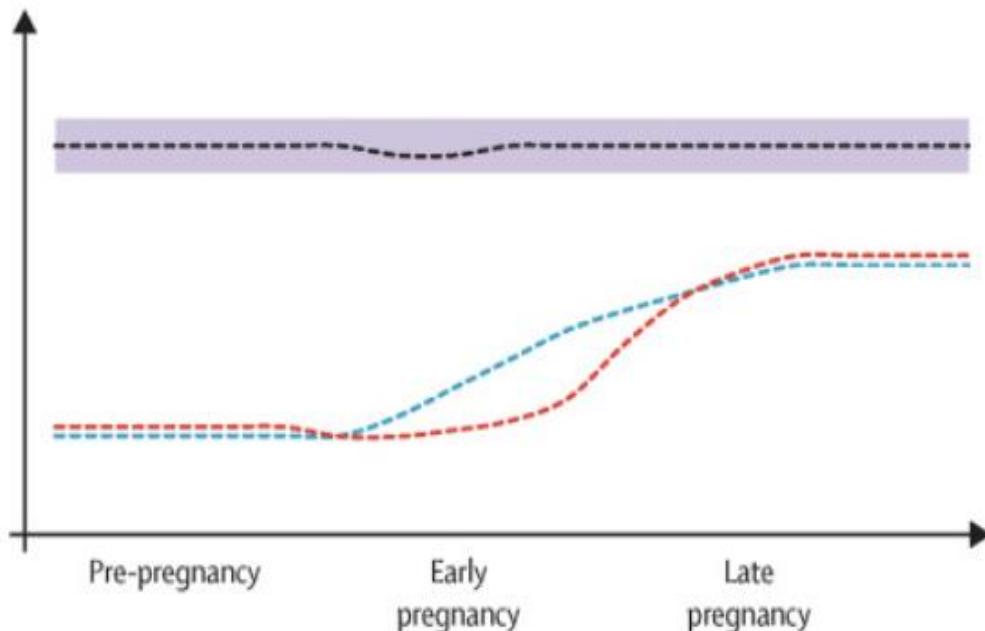


- ↓ SHBG → ↑ Estrogeni liberi;
- Interferenza sulla trasduzione di segnale di FSH a livello testicolare → spermatogenesi alterata;
- Aumento FFA → lipomatosi testicolare;
- Stress ossidativo → danno DNA spermatozoi.

IR e gravidanza

A NGT pregnancy

- Glucose normal range
- NGT mean glucose
- - - NGT insulin resistance
- - - NGT insulin secretion



- Diabete gestazionale;
- Ipertensione in gravidanza;
- Stato protrombotico.

Maternal long-term outcomes



- Increase risk of:
- ⚡ Type 2 diabetes
- ⚡ Cardiovascular diseases
- ⚡ Metabolic syndrome

Fetal programming effects



Increase risk of:

- ⚡ Type 2 diabetes
- ⚡ Obesity
- ⚡ Cardiovascular diseases
- ⚡ Neurodevelopmental defects

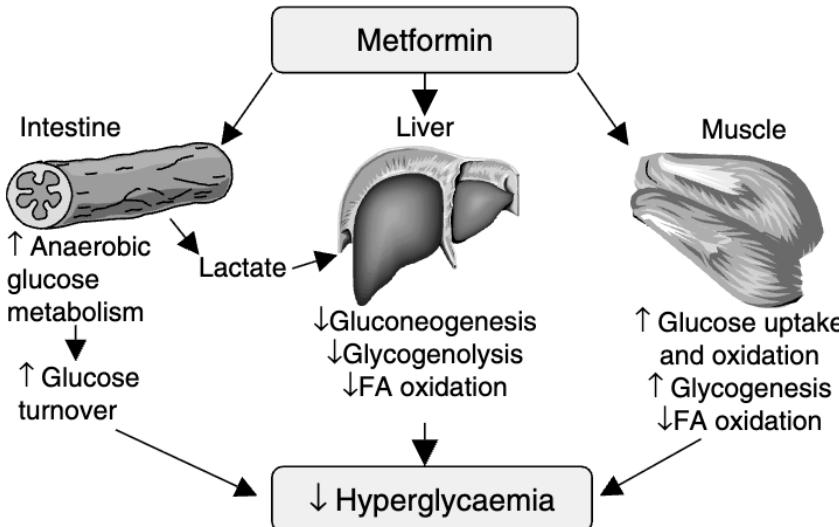
Quale molecola scegliereste
per trattare l'insulino-
resistenza?

- A. Metformina
- B. Pioglitazone
- C. GLP-1 RA
- D. Tirzepatide



Metformina

Miglioramento dell'IR (valutazione con HOMA-IR, IVGTT e clamp)



EBR

Metformin alone should be considered in adults with PCOS and a BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ for anthropometric, and metabolic outcomes including insulin resistance, glucose, and lipid profiles.



Metformin in pregnancy

EBR

Healthcare professionals should be aware that metformin in pregnant women with PCOS has not been shown to prevent:

- gestational diabetes
- late miscarriage (12 weeks +1 day to 21 weeks +6 days gestational age)
- hypertension in pregnancy
- pre-eclampsia
- macrosomia or birthweight $\geq 4000 \text{ g}$.



EBR

Metformin could be considered in some circumstances (e.g. risk for preterm birth), to reduce preterm delivery and limit excess gestational weight gain, in pregnant women with PCOS.



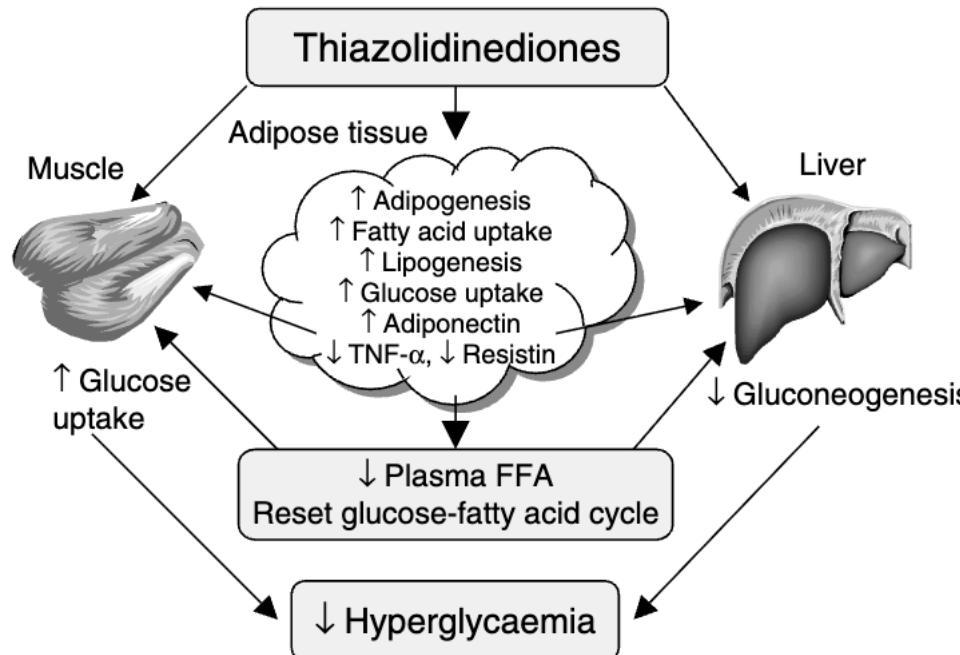
- Riduzione del fabbisogno insulinico nel paziente con DM tipo 2;
- Indicazione nel diabete gestazionale (formulazione RM).
- Indicazione nella PCOS.

Bailey CJ, Diabetes, Obesity and Metabolism, 2005; 7

Teede H, International Evidence-based Guideline for the assessment and management of PCOS 2023



Pioglitazone



Indicazione al trattamento della MAFLD:

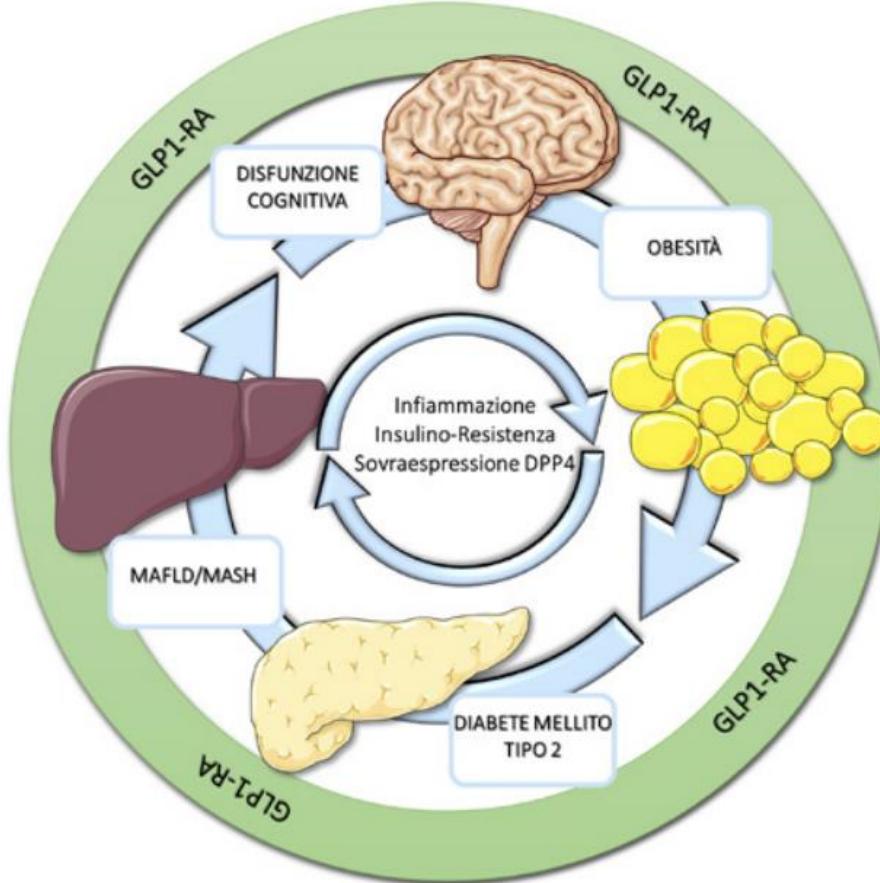
- Riduzione del grasso intraepatico;
- Riduzione dell'attività di malattia (NASH)

- Insulinosensibilizzante per definizione;
- Agonista fattore di trascrizione nucleare PPAR γ ;
- Aumento del tessuto adiposo sottocutaneo;
- Ritenzione di fluidi,
- Maggior incidenza di fratture.

| Fibrosis Risk Stratification | | |
|--|--|--|
| | Low Risk FIB-4: <1.3 LSM <8 kPa ELF <7.7 | |
| Optimize glycemic control using preferred agents that reverse steatohepatitis, whenever possible. Prefer GLP-1RA and SGLT2i in CVD. Prefer SGLT2i in CKD and HF. | | |
| Dietary recommendations | Glycemic load reduction via emphasis on whole food carbohydrates (vegetables, legumes, fruit) versus sugar/processed carbohydrates. | |
| Individualize A1c target | ≤6.5% for persons without concurrent serious illness and at low hypoglycemic risk (>6.5% otherwise). In advanced cirrhosis ¹ , caution with risk of hypoglycemia and avoid oral agents ² | |
| Preferred diabetes pharmacotherapy | Consider agents that reduce liver fat (pioglitazone, GLP-1RA, SGLT2i). Strongly consider agents with efficacy in NASH: Pioglitazone and/or GLP-1RA ³ . No evidence that SGLT2i improve steatohepatitis. | Strongly consider agents with efficacy in NASH: Pioglitazone and/or GLP-1RA ³ . No efficacy data in cirrhosis. |
| Metformin, sulfonylurea, DPP-4i, acarbose and insulin | May continue but limited benefit on liver histology in NAFLD. | May continue but limited benefit on liver histology in NAFLD. May continue (F2-F3) but avoid oral agents if advanced cirrhosis present. Cannot avoid insulin in patients with advanced liver cirrhosis – often only option |



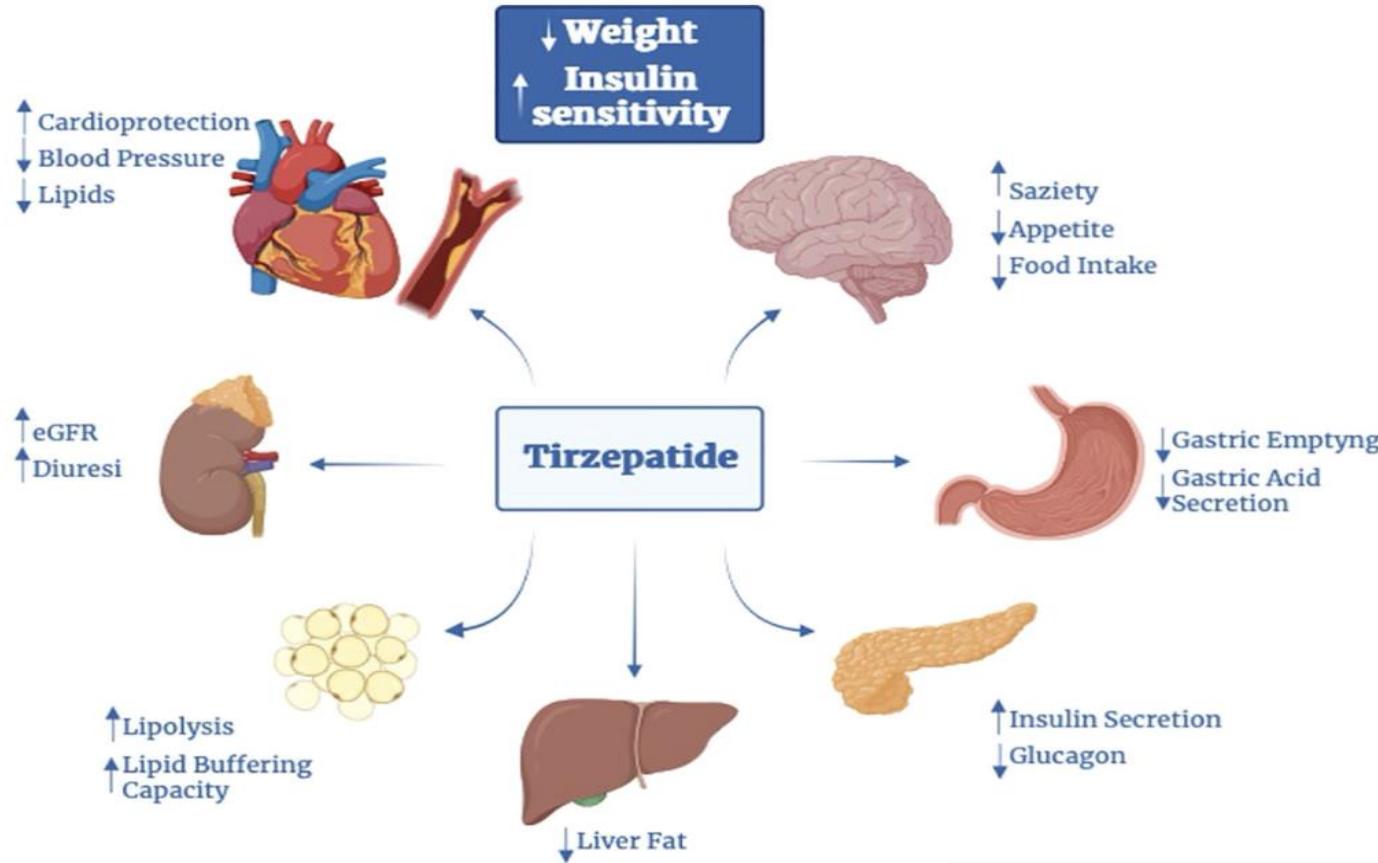
GLP-1 RA



- Calo ponderale;
- Riduzione dell'infiammazione cronica;
- Contrastò alla sovraespressione di DPP4 tissutale;
- Benefici dimostrati su MAFLD, Obesità, Deterioramento cognitivo lieve (MCI), PCOS.

**Effetto insulinosensibilizzante
indipendente dall'azione sul peso**

Tirzepatide



- Calo ponderale;
- Riduzione dell'infiammazione cronica;
- Aumentata secrezione β -cellulare;
- Benefici dimostrati su MAFD, Obesità, OSA, sindrome metabolica.

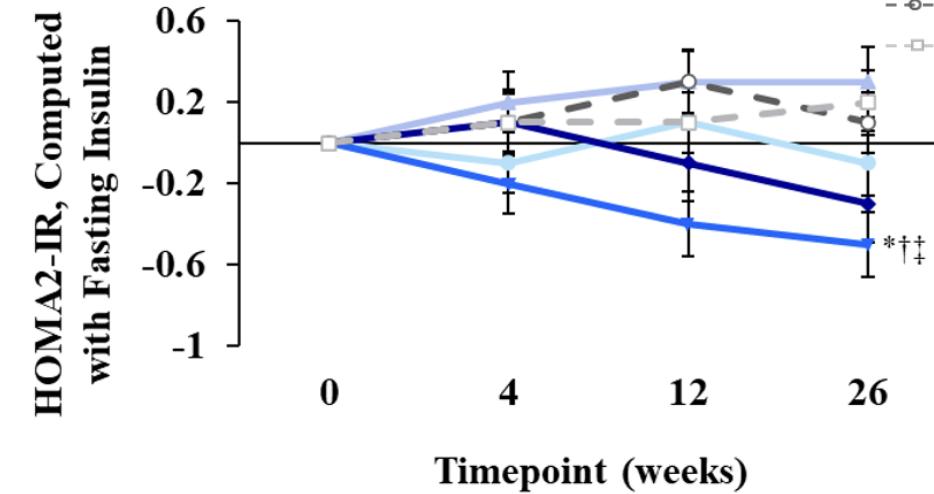


Tirzepatide

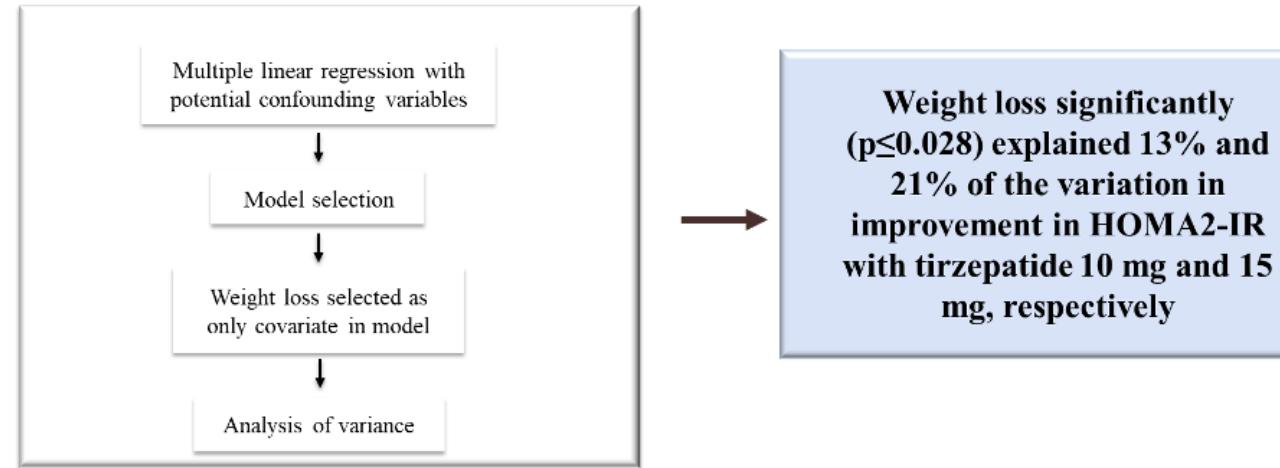


316 pazienti con DM2

- Placebo
- Dulaglutide 1.5 mg
- Tirzepatide 1 mg
- Tirzepatide 5 mg
- Tirzepatide 10 mg
- Tirzepatide 15 mg



How much Tirzepatide-mediated improvement in HOMA2-IR at 26 weeks can be explained by weight loss?





Prospettive future

Chiglitazar Pan-PPAR agonista (α , δ e γ) → espressioni di geni target

- Sensibilità insulinica;
- Metabolismo lipidico;
- Termogenesi.

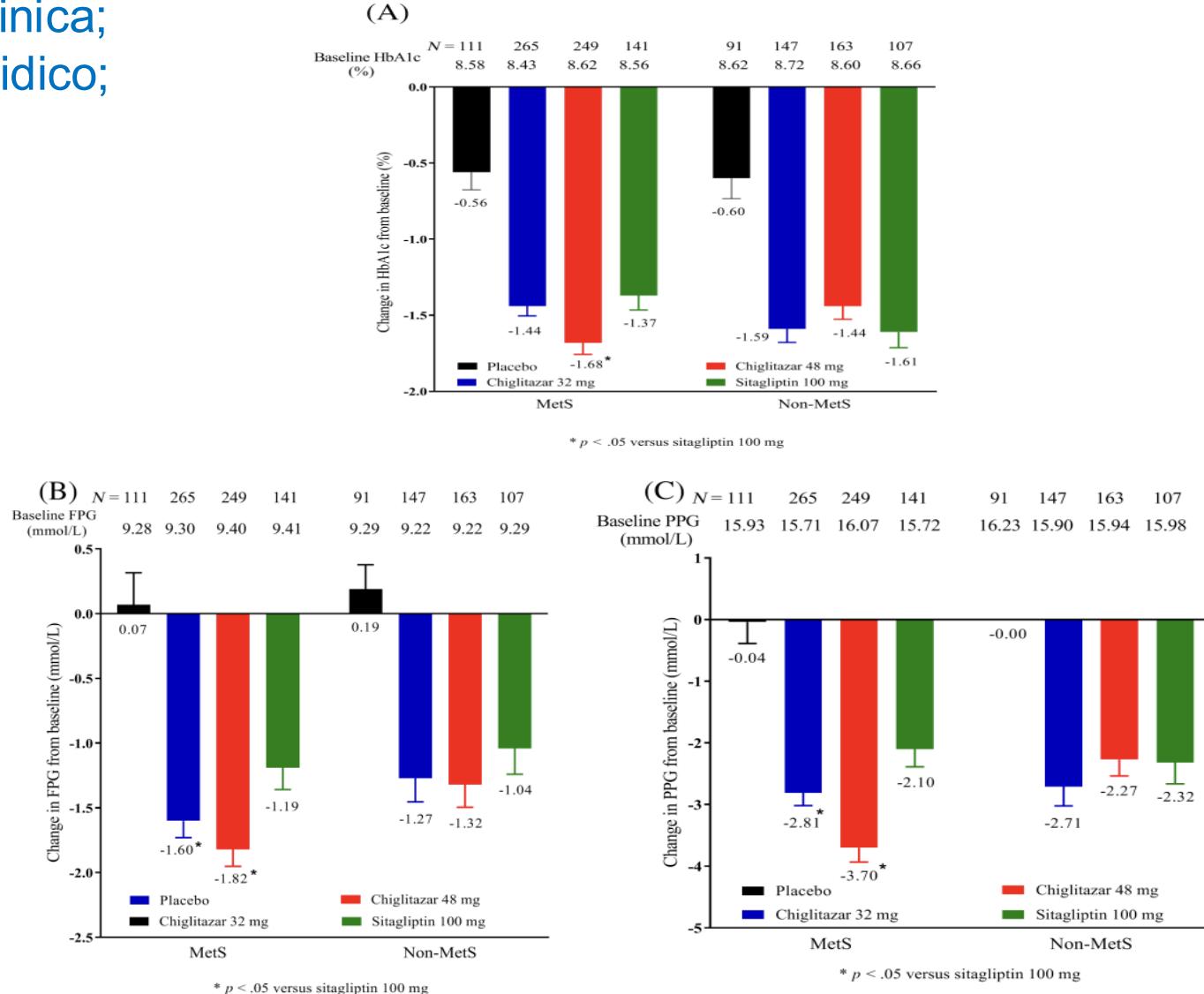


1274 pazienti con DM2
(766 con SM secondo ATP III)



Placebo
Sitagliptin 100 mg
Chiglitazar 32 mg
Chiglitazar 48 mg

Ning Z, Journal of Diabetes, 2023



Take home messages

IR:

- Base fisiopatologica comune di patologie metaboliche ed extrametaboliche;
- Implicazioni su: stato di salute, mortalità e qualità di vita del singolo e della società;
- Effetti indiretti su generazioni future.

Farmaci per IR: Bisogno terapeutico non ancora pienamente soddisfatto;

Trattare perché...

- Possibilità di attenuare alcuni aspetti di patologia, possibile risoluzione;
- Opportunità di prevenzione, riduzione del rischio CV, riduzione della mortalità.





*Grazie per
l'attenzione*