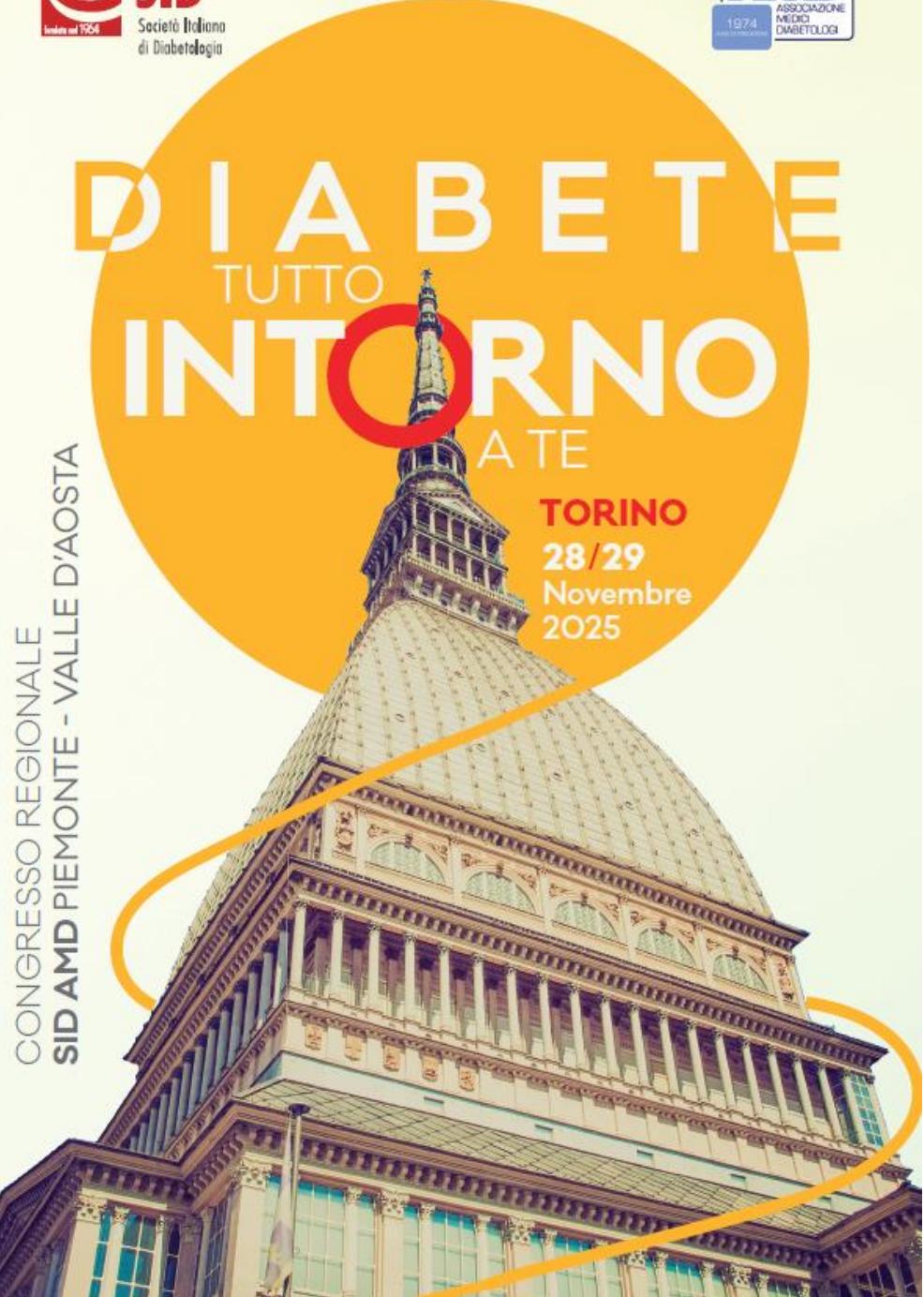


# DIABETE TUTTO **INTORNO** A TE

**TORINO**  
**28/29**  
Novembre  
2025



**DOTTORE HO  
L'INSULINO-  
RESISTENZA:  
TO TREAT OR NOT  
TO TREAT?**

# Not to treat

Irene Samperi

ASL Novara



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

*Dichiaro altresì il proprio impegno ad astenersi, 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.).*



# DIA B E T E TUTTO INTORNO A TE



Io avrei voluto trattarla l'insulo-resistenza



Perché non trattare l'insulino-resistenza?

- A. Perché non è una patologia
- B. Perché non modifica la prognosi
- C. Perché non esistono farmaci specifici
- D. Io TRATTO l'insulino-resistenza



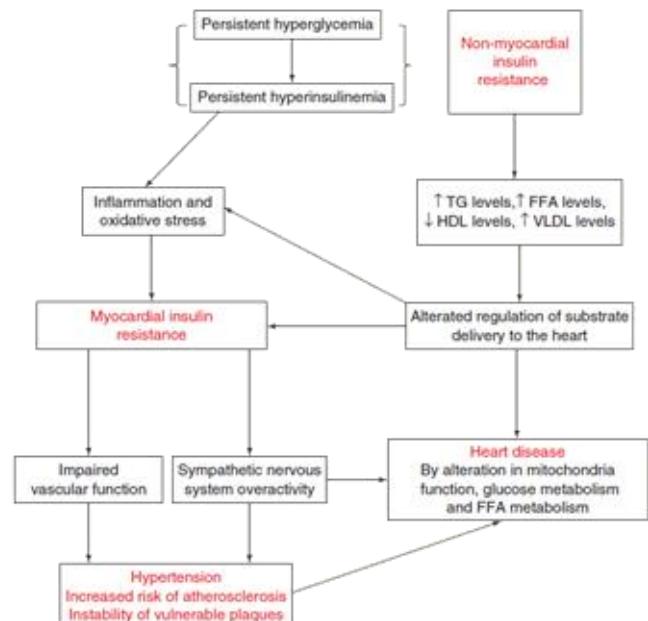
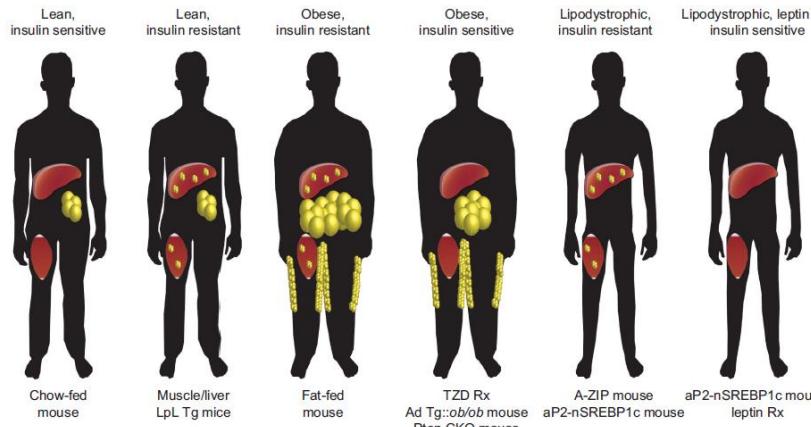
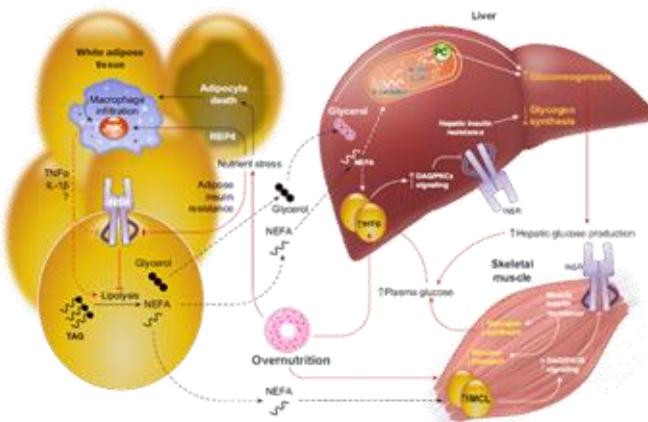
Non trattiamo l'insulino-resistenza



# DIABETE TUTTO INTORNO A TE

## TORNANDO ALLE ORIGINI

- Alcune condizioni fisiologiche: gravidanza, pubertà, stress acuto
- Considerato uno dei fattori di rischio principali per: MASLD, sindrome metabolica, atherosclerosi, DM2
- Il grasso ectopico epatico e muscolare si associa a più severa insulino-resistenza anche in assenza di grasso viscerale
- Insulina e LH stimolano la teca a produrre androgeni, aumenta espressione dei recettori LH, insulina e IGF nella granulosa, aumenta la risposta surrenalica ad ACTH e riduce la produzione di SHBG epatico



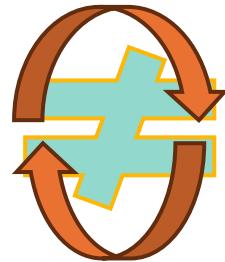
Diabetes & Metabolism Journal 2022;46(1):15-37. DOI: <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0280>

Physiol Rev 98: 2133–2223, 2018 Published August 1, 2018; doi:10.1152/physrev.00063.2017

Expert Review of Cardiovascular Therapy, 12:6, 637-642, DOI: 10.1586/14779072.2014.910115

Journal of Endocrinological Investigation (2021) 44:233–244 https://doi.org/10.1007/s40618-020-01351-0

Insulino - resistenza



Diabete mellito

MASLD

Dislipidemia

Patologie cardiovascolari

PCOS



# DIA B E T E TUTTO INTORNO A TE

Ludovica, donna di 37 anni



**Motivo della visita:** difficoltà nel calo ponderale. Alimentazione libera, camminate 2 volte a settimana

**A.Familiare:** padre e nonni materni Dm2, madre e padre dislipidemia, riferisce forte familiarità per eccesso ponderale

**A.Fisiologica:** menarca 12 anni, cicli mestruali ogni 30-35 giorni circa, una gravidanza fisiologica a termine 6 anni prima

**A.P.R** appendicectomia

INSULINO RESISTENZA?

SI  
NO

**Terapia domiciliare:** nessuna

**Esami in visione:** HbA1c 38 mmol/mol, glicemia 83 mg/dl, insulina 27 µUI/mL, creatininemia 0,96 mg/dl eGFR 93 ml/min, colesterolo totale 183mg/dl, HDL 38mg/dl, trigliceridi 183mg/dl GOT 43, GPT 38, emocromo nei limiti, TSH 1,25 µU/mL

**Esame obiettivo:** PA 130/75mmHg, peso 61kg h 1,58m BMI 24,4 kg/m<sup>2</sup>, CV 90cm, rapporto circonferenza vita/altezza 0,56, Ferriman Gallwey 8 (sottostimato da recente depilazione), assenza di acne. Acanthosis nigricans collo lieve



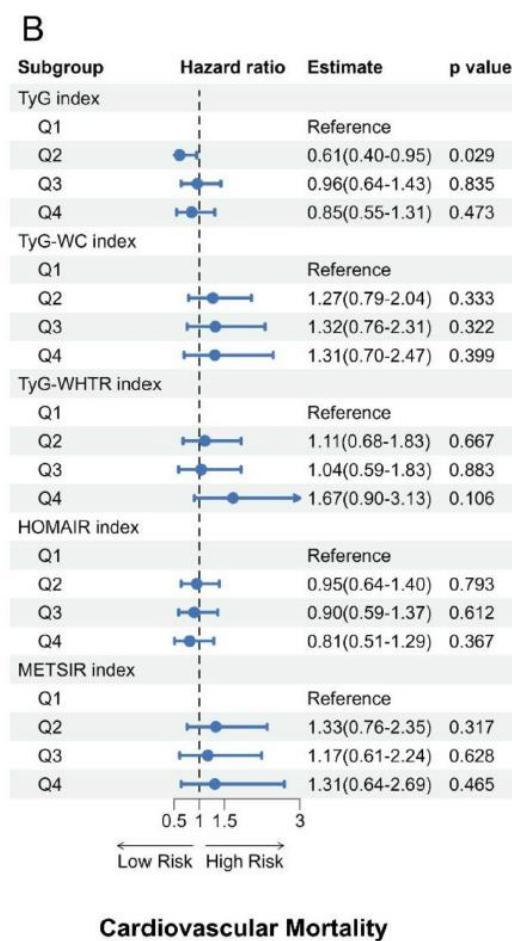
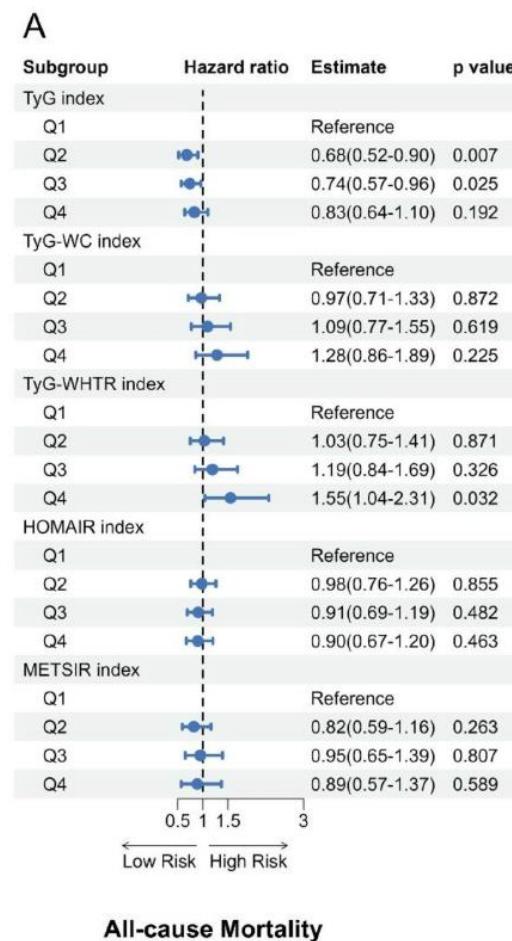
## LA DIAGNOSI?

Indice	Formula/Parametri	Punti di forza	Limiti principali
HOMA-IR	(Insulina a digiuno × Glucosio a digiuno) / 22.5	<ul style="list-style-type: none"><li>- Semplice, basato su parametri di routine</li><li>- Ampiamente usato in epidemiologia</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Cut-off non standardizzati (etnia, sesso, età)</li><li>- Poco accurato in disfunzione beta-cellulare</li></ul>
TyG Index	$\ln [\text{Trigliceridi} \times \text{Glucosio a digiuno} / 2]$	<ul style="list-style-type: none"><li>- Usa parametri comuni (TG e glicemia)</li><li>- Buona correlazione con clamp</li><li>- Più robusto in obesità e sindrome metabolica</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Non riflette direttamente insulina</li><li>- Cut-off non standardizzati</li><li>- Valori di trigliceridi influenzati da molti fattori</li></ul>
Matsuda Index	Basato su OGTT (glucosio e insulina multipli)	<ul style="list-style-type: none"><li>- Valuta dinamicamente la sensibilità insulinica</li><li>- Ottima correlazione con clamp</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Richiede OGTT completo</li></ul>



# DIA B E T E TUTTO INTORNO A TE

## IMPLICAZIONI DELLA DEFINIZIONE DI INSULINO RESISTENZA





# DIA B E T E TUTTO INTORNO A TE

**Ludovica**, donna di 37 anni

Paziente con difficoltà nel calo ponderale ed eccesso di adiposità viscerale, segni di insulino-resistenza, ipertrigliceridemia, lieve rialzo transaminasi, PCOS (?)

Iniziereste una terapia medica 

- A. Si, proporrei un integratore
- B. Si, con Metformina
- C. Si, con farmaci per il trattamento dell'eccesso ponderale (Semaglutide o Tirzepatide)
- D. No, non inizierei alcun trattamento



## INOSITOLO?

Rapporto plasmatico MYO/DCI è 40:1 mentre nel follicolo ovarico è 100:1

Nella donna con PCOS, il rapporto si inverte fino a valori di 0.2:1 determinando sbilanciamento ormonale

4.3

### Metformin

4.3.1	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.	 
4.3.2	EBR	Metformin alone could be considered in adolescents at risk of or with PCOS for cycle regulation, acknowledging limited evidence.	 
4.3.3	CR	Metformin alone may be considered in adults with PCOS and BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ , acknowledging limited evidence.	 

Evidenze limitate ed inconclusive

Potrebbe avere effetti metabolici in alcuni fenotipi (meno efficaci di metformina)

Meno effetti avversi rispetto ad metformina

Unico parametro che migliora con inositolo D4A

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2023, 108, 2447-2469  
<https://doi.org/10.1210/cen/miqd4463>  
 Advance access publication 15 August 2023  
 Position Statement



Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome\*

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2024, 109, 1650-1655  
<https://doi.org/10.1210/cen/miqd4462>  
 Advance access publication 2 January 2024  
 Meta-Analysis





## INOSITOLO?

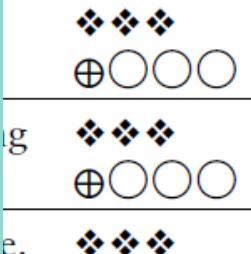
Rapporto plasmatico MYO/DCI è 40:1 mentre nel follicolo ovarico è 100:1

Nella donna con PCOS, il rapporto si inverte fino a valori di 0.2:1 determinando sbilanciamento ormonale.

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del diabete mellito di tipo 2, negli adulti in particolare nei pazienti in sovrappeso, quando il regime dietetico e l'attività fisica da soli non consentono un controllo adeguato della glicemia.

- Negli adulti, Metformina compresse rivestite con film può essere impiegata come monoterapia, oppure in combinazione con altri antidiabetici orali o con l'insulina.
- Nei bambini da 10 anni di età e negli adolescenti, Metformina compresse rivestite con film può essere impiegata come monoterapia o con l'insulina.



Evidenze limitate ed inconclusive

Potrebbe avere effetti metabolici in alcuni fenotipi (meno efficaci di metformina)

Meno effetti avversi rispetto ad metformina

Unico parametro che migliora con inositol D4A

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2023, 108, 2447-2469  
https://doi.org/10.1210/cinam/dq4463  
Advance access publication 15 August 2023  
Position Statement



**Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome\***

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2024, 109, 1650-1655  
https://doi.org/10.1210/cinam/dq4462  
Advance access publication 2 January 2024  
Meta-Analysis



**Inositol for Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis to Inform the 2023 Update of the International Evidence-based PCOS Guidelines**



# DIA B E T E TUTTO INTORNO A TE

**Tirzepatide** è indicato per il trattamento di adulti affetti **da diabete mellito di tipo 2** non adeguatamente controllato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico:

- come monoterapia quando l'uso di metformina è considerato inappropriate a causa di intolleranza o controindicazioni
- in aggiunta ad altri medicinali per il trattamento del diabete

## Gestione del peso corporeo

Tirzepatide è indicato in aggiunta a una dieta povera di calorie e ad un aumento dell'attività fisica per la gestione del peso corporeo, inclusi la riduzione del peso e il mantenimento del peso, in pazienti adulti con un indice di massa corporea (IMC) iniziale di:

- **$\geq 30 \text{ kg/m}^2$**  (obesità), o
- da  **$\geq 27 \text{ kg/m}^2$**  a  **$< 30 \text{ kg/m}^2$**  (**sovrapeso**) in presenza di almeno una **co-morbidità** correlata al peso (ad esempio ipertensione, dislipidemia, apnea ostruttiva del sonno, malattia cardiovascolare, prediabete o diabete mellito di tipo 2).



# DIA B E T E TUTTO INTORNO A TE

**Semaglutide** è indicato in aggiunta a una dieta ipocalorica e a un aumento dell'attività fisica per la gestione del peso, compresi la perdita di peso e il mantenimento del peso, in adulti con un indice di massa corporea (IMC) iniziale pari a

- **≥ 30 kg/m<sup>2</sup>** (obesità), o
- **da ≥ 27 kg/m<sup>2</sup> a < 30 kg/m<sup>2</sup>** (sovrapeso) in presenza di almeno una comorbilità correlata al peso, ad es. dislipidemia (pre-diabete o diabete mellito di tipo 2), ipertensione, dislipidemia, apnea ostruttiva del sonno o malattia cardiovascolare.

## **Adolescenti (≥ 12 anni)**

Semaglutide è indicato in aggiunta a una dieta ipocalorica e a un aumento dell'attività fisica per la gestione del peso, in adolescenti dall'età di 12 anni in poi con:

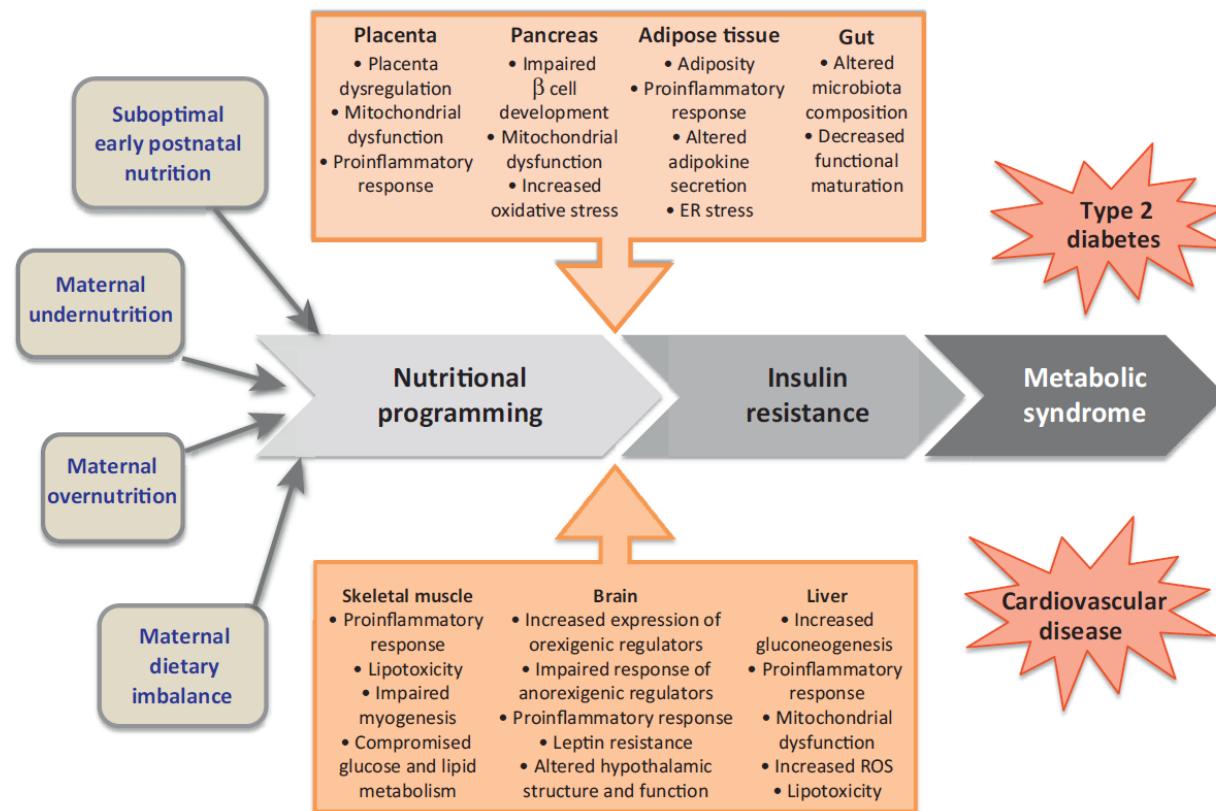
- **obesità (IMC ≥ 95° percentile)** come definita dalla tabella di crescita in base al sesso e all'età e
- **peso corporeo superiore a 60 kg**



# DIA B E T E TUTTO INTORNO A TE

## NOT TO TREAT

Epoca prenatale



nel resto della vita?



# DIABETE TUTTO INTORNO A TE

## INDICAZIONI NUTRIZIONALI

Assumere 40-50% delle calorie totali in carboidrati

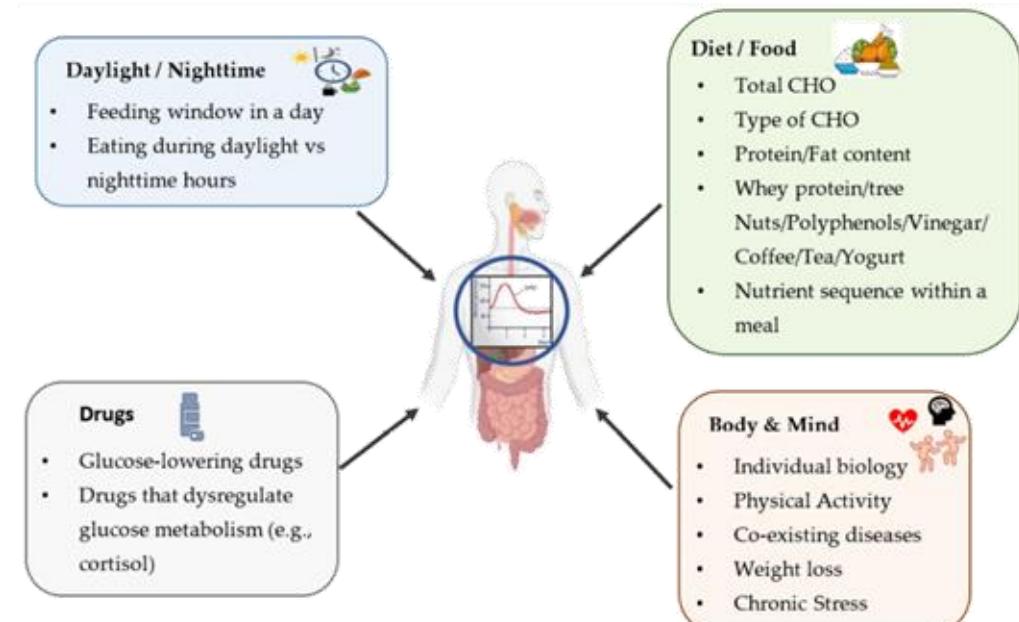
Evitare cibi che possano determinare fluttuazioni glicemiche

Assumere proteine (animali o vegetali) e grassi come olio di oliva o frutta secca

Ad ogni pasto assumere fibre → proteine e grassi → carboidrati

Bere acqua prima del pasto riduce picco glicemico

Assumere la maggior parte dei carboidrati a pranzo





# DIABETE TUTTO INTORNO A TE

## INDICAZIONI NUTRIZIONALI

Assumere 40-50% delle calorie totali in carboidrati

Evitare cibi che possano determinare fluttuazioni glicemiche

Assumere proteine (animali o vegetali) e grassi come olio di oliva o frutta secca

Ad ogni pasto assumere fibre → proteine e grassi → carboidrati

Bere acqua prima del pasto riduce picco glicemico

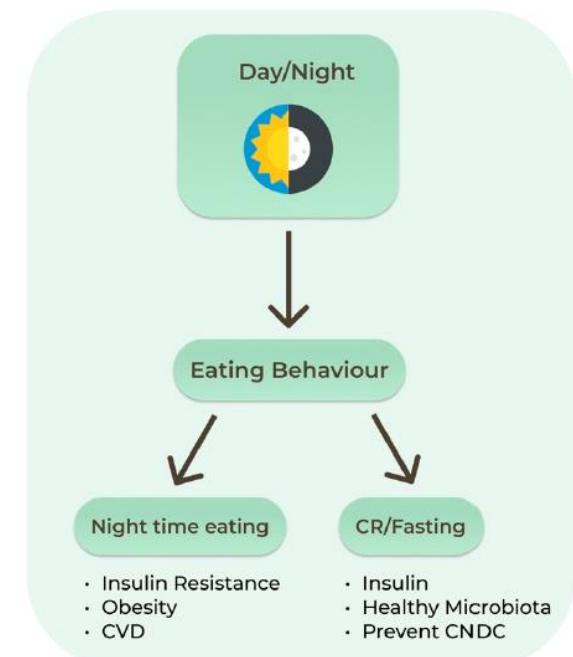
Assumere la maggior parte dei carboidrati a pranzo

Evitare di mangiare tardi la sera

Mangiare ad orari regolari

Mangiare velocemente si associa a maggiore escursione glicemica

 Eating during Daylight vs Nighttime	Eating earlier in the day (lunch time): Improves body weight control Improves glycemic control, ↓ postprandial glucose peak ↑ Postprandial insulin (secretion/sensitivity), ↑ GLP-1 ↓ Diabetes risk Improves hunger regulation (via aligning with normal daily oscillations of ghrelin)
--	--





# DIA B E T E TUTTO INTORNO A TE

## ESISTE UNA ALIMENTAZIONE MIGLIORE RISPETTO ALLE ALTRE?

Moderata restrizione calorica (del 25% del basale) migliora circonferenza vita, pressione arteriosa, profilo lipidico, compenso glicemico ed infiammazione cronica

Nel tempo migliora insulino sensibilità, riduce insulino resistenza

	Ad libitum group (n=75)	Calorie restriction group (n=143)	Between-group p value
<b>Fasting insulin (<math>\mu</math>U/mL)</b>			
Baseline	5.79	5.38	0.27
Change at month 12	-0.14 (0.24)	-1.59 (0.18)*	<0.0001
Change at month 24	0.14 (0.21)	-1.71 (0.16)*	<0.0001
<b>Fasting glucose (mg/dL)</b>			
Baseline	4.64	4.55	0.12
Change at month 12	0.02 (0.03)	-0.07 (0.02)*	0.0096
Change at month 24	-0.01 (0.03)	-0.05 (0.02)†	0.26
<b>Homoeostatic model assessment-insulin resistance</b>			
Baseline	1.20	1.11	0.15
Change at month 12	-0.031 (0.050)	-0.347 (0.038)*	<0.0001
Change at month 24	0.027 (0.046)	-0.364 (0.035)*	<0.0001
<b>Homoeostatic model assessment-β (%)</b>			
Baseline	107.4	128.1	0.92
Change at month 12	-17.30 (9.09)	-33.01 (6.78)*	0.16
Change at month 24	-16.71 (6.25)	-43.92 (4.85)*	0.0004
<b>Area under the curve insulin (<math>\mu</math>U·h/mL)</b>			
Baseline	98.8	96.2	0.68
Change at month 12	7.33 (6.25)	-23.61 (4.86)*	<0.0001
Change at month 24	6.25 (4.98)	-19.34 (4.08)*	<0.0001
<b>Area under the curve glucose (mg·h/mL)</b>			
Baseline	260.8	260.1	0.97
Change at month 12	4.52 (4.70)	-4.70 (3.72)	0.23
Change at month 24	2.89 (4.82)	0.10 (3.88)	1.0
<b>Insulin response</b>			
Baseline	0.93	0.93	0.83
Change at month 12	0.037 (0.149)	-0.055 (0.111)	1.0
Change at month 24	0.006 (0.055)	0.142 (0.045)†	0.0014
<b>Insulin sensitivity</b>			
Baseline	0.22	0.24	0.27
Change at month 12	0.018 (0.015)	0.078 (0.012)*	0.0013
Change at month 24	-0.013 (0.020)	0.099 (0.015)*	<0.0001



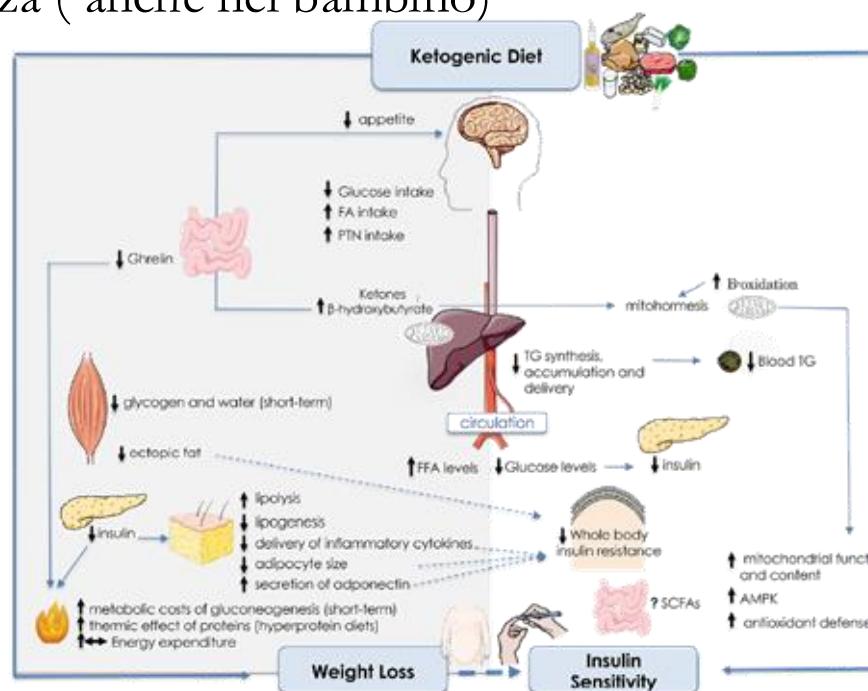
# DIABETE TUTTO INTORNO A TE

## ESISTE UNA ALIMENTAZIONE MIGLIORE RISPETTO ALLE ALTRE?

Moderata restrizione calorica (del 25% del basale) migliora circonferenza vita, pressione arteriosa, profilo lipidico, compenso glicemico ed infiammazione cronica

Nel tempo migliora insulino sensibilità, riduce insulino resistenza

Regimi dietetici a basso contenuto di carboidrati sono risultati efficaci nel calo ponderale e nella riduzione dell'insulino resistenza ( anche nel bambino)





# DIA B E T E TUTTO INTORNO A TE

## ESISTE UNA ALIMENTAZIONE MIGLIORE RISPETTO ALLE ALTRE?

Moderata restrizione calorica (del 25% del basale) migliora circonferenza vita, pressione arteriosa, profilo lipidico, compenso glicemico ed infiammazione cronica

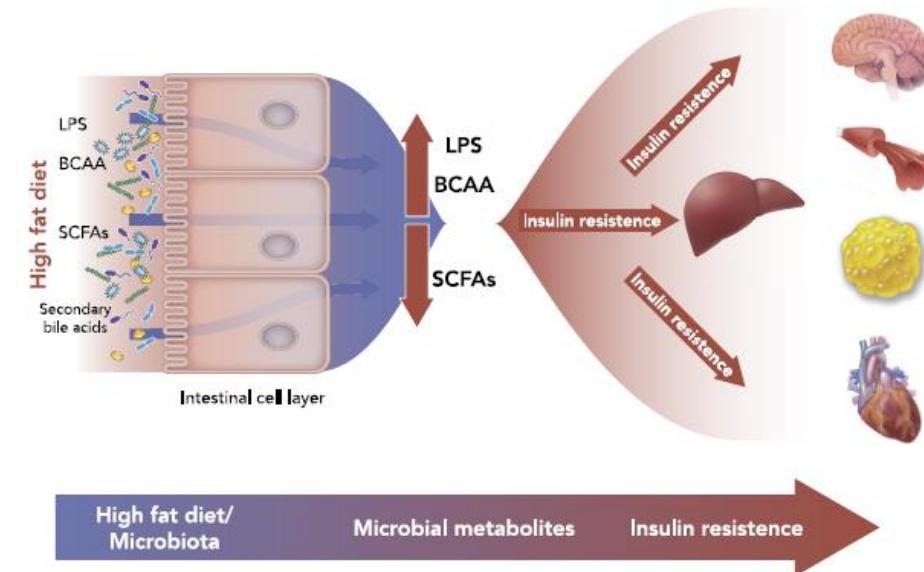
Nel tempo migliora insulino sensibilità, riduce insulino resistenza

Regimi dietetici a basso contenuto di carboidrati sono risultate efficaci nel calo ponderale e nella riduzione dell'insulino resistenza ( anche nel bambino)

Nel lungo termine alimentazione su base dieta mediterranea risulta la migliore



Lipopolisaccaridi  
prodotti dalla  
flora batterica  
possono  
determinare  
infiammazione  
cronica

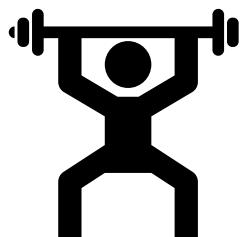




## ATTIVITÀ FISICA

### AEROBICA

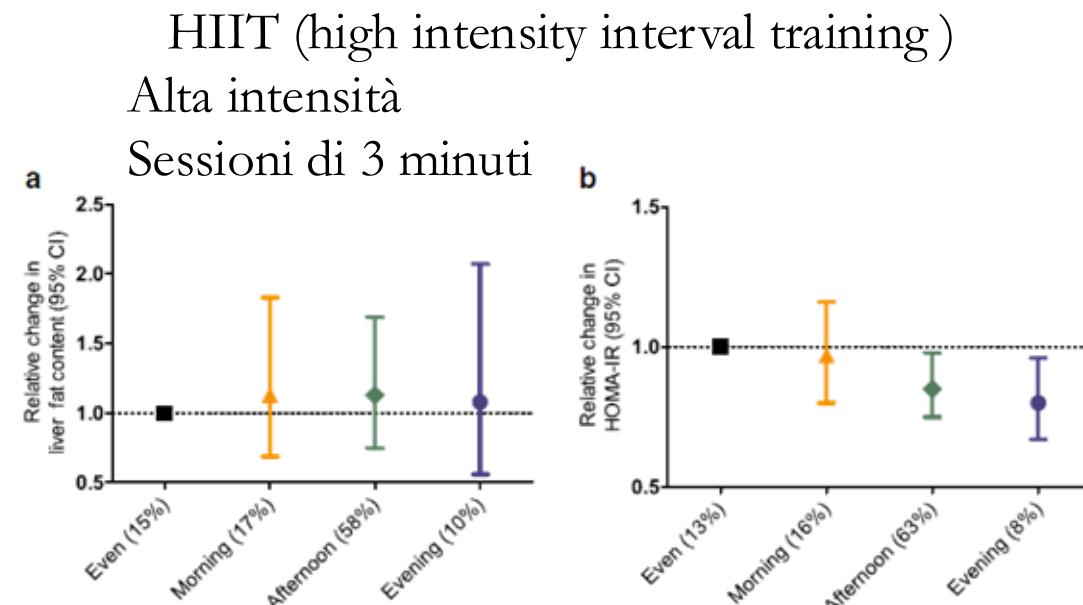
Lunga durata  
Coinvolgimento di più gruppi muscolari  
(camminata, corsa, nuoto..)  
Quando a moderata-alta intensità  
coinvolge unicamente metabolismo  
glucidico



### ANEROBICA

Minor durata  
Contro resistenza  
Migliora composizione corporea  
aumentando la massa muscolare

### QUANDO?



## Not to treat: take home messages



- È difficile quantizzare l'insulino-resistenza
- Necessario inquadrare il paziente per proporre strategia più appropriata
- Non esistono trattamenti specifici per l'insulino-resistenza
- Alimentazione sana e bilanciata ed attività fisica (aerobica, anerobica, alta intensità) rimangono la fondamenta di un trattamento a lungo termine