

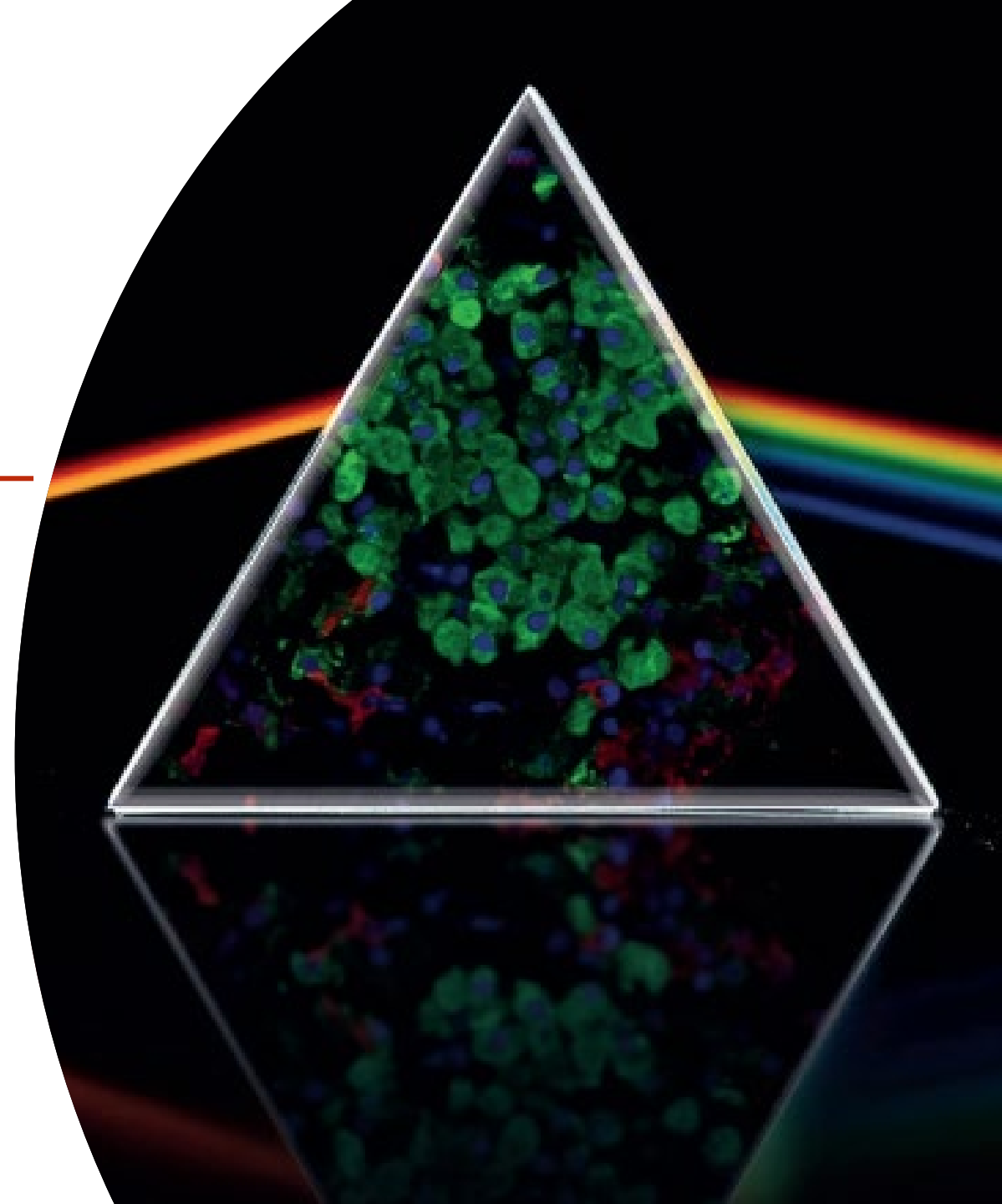


TERAPIA DELLE SEVERE INSULINORESISTENZE GENETICHE

Dott.ssa Laura Rotolo^{1,2}

¹Unità Operativa Complessa di Endocrinologia e Prevenzione e Cura del Diabete,
IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Italia

² Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Alma Mater Studiorum,
Università di Bologna, Italia





DISCLOSURE

La dott.ssa Laura Rotolo dichiara di **NON** aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche

Dichiara 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.).



AGENDA



INTRODUZIONE

LIFESTYLE

INSULINA

INSULINO-SENSIBILIZZANTI
metformina, pioglitazone

ALTRI ANTIDIABETICI

GLP-1RA/incretine, SGLT-2i

IGF-1 RICOMBINANTE

Oltre il recettore insulinico

METRELEPTINA

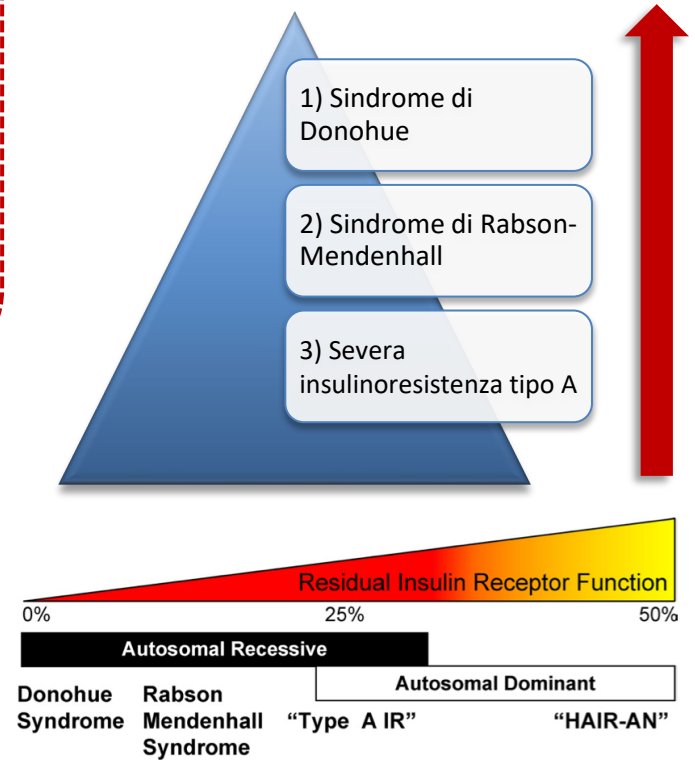
Non solo lipodistrofie



INTRODUZIONE

- **MUTAZIONE DEL RECETTORE/PATHWAY INSULINICO**
- **SINDROMI LIPODISTROFICHE**
- **SINDROMI COMPLESSE**

- Eterogeneità nel fenotipo e nella classificazione
- Elevata morbidità e mortalità; sviluppo precoce di complicanze (micro/macrovascolari; dislipidemia, pancreatite, steatoepatite; complicanze non metaboliche)



→ **Necessario inquadramento e trattamento precoce**



Provvedimenti **non specifici** per le SIRS; dati provenienti da esperienza clinica



DIETA

- Negli **adulti**: ipocalorica; macronutrienti bilanciati (50-60% CHO, 20-30% grassi, 20% proteine)
- Prediligere carboidrati complessi, non spuntini a base di zuccheri semplici
- Grassi: monoinsaturi a lunga catena o trigliceridi a media catena
- **Bambini (sindrome di Donohue, Rabson-Mendenhall)**: evitare ipoglicemie e digiuni prolungati; garantire apporto calorico sufficiente per regolare accrescimento

ATTIVITA' FISICA

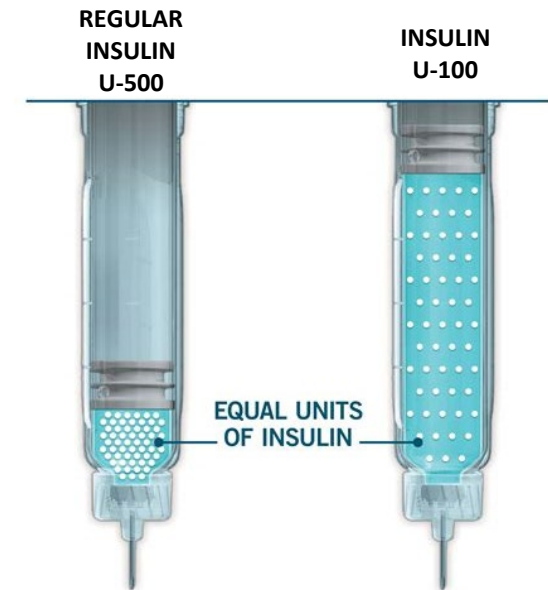
- Indicata in tutti i casi, sia aerobico che anaerobico
- Evitare attività intensa se si associa cardiomiopatia; evitare sport da contatto se severa epato/splenomegalia, lesioni litiche ossee



- Iperfagia (difficile compliance nel lungo termine)
- Dieta: migliora profilo glucidico e lipidico; manca il beneficio dovuto al calo ponderale
- Attività fisica: limitata da eventuali comorbidità

INSULINA

- Evitare chetoacidosi!
 - Spesso a dosi molto elevate (>2 UI/kg o >200 UI/d)
- **Insulina regolare U-500**: onset ~ 30 – 45 m; picco a 4-6 h e durata 12-14 h
- Riduce volume di insulina iniettato
 - 2-3 iniezioni giornaliere (prima dei pasti); eventuale dose bedtime
 - CSII: 50% basale + 50% prima dei 3 pasti



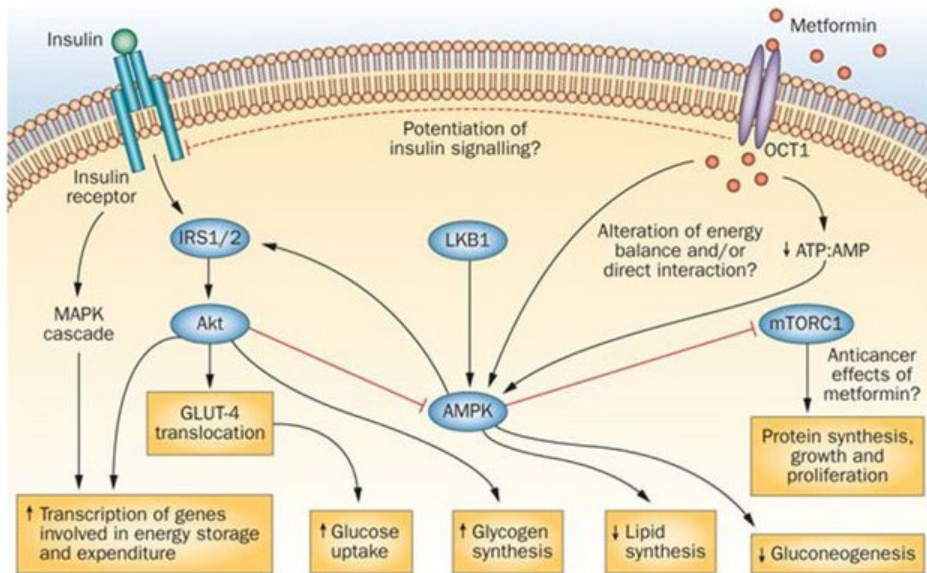
- Ipoglicemie
- Non evidenze su altre insuline concentrate (lispro U-200, glargine U-300)
- Aumento peso con peggioramento insulino-resistenza

→ aggiungere altri farmaci ipoglicemizzanti (insulino-sensibilizzanti, GLP1-RA, SGLT-2i)



INSULINO-SENSIBILIZZANTI: METFORMINA

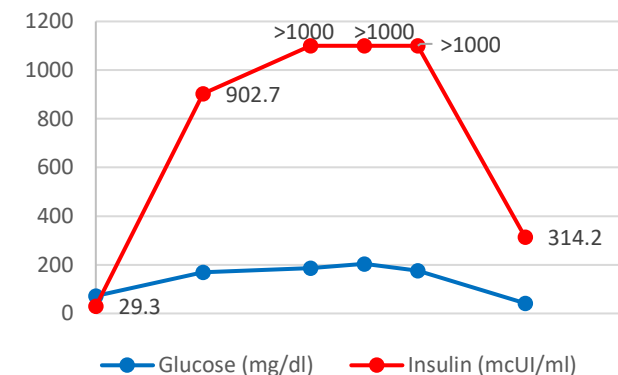
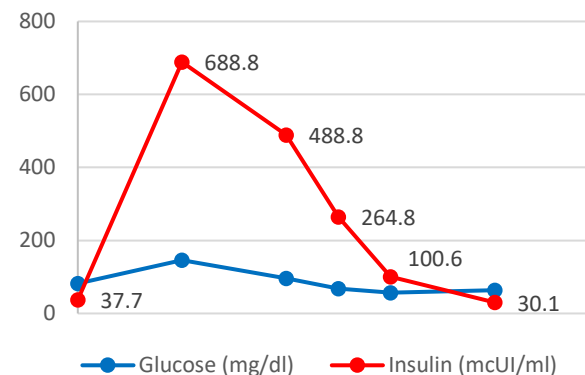
La prima linea terapeutica per il diabete mellito di tipo 2
+ insulino-resistenza (off-label)



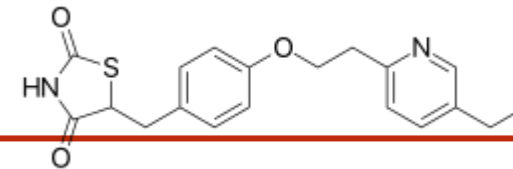
E NELLE SEVERE INSULINORESISTENZE GENETICHE?

- Prima linea terapeutica
- Praticamente inefficace nelle forme più severe (Donohue)
- Raramente in monoterapia, spesso aggiunta insulina ad alte dosi

★ **Curiosità:** riportato un caso di risposta paradossa in paziente con diagnosi di SHORT syndrome



INSULINO-SENSIBILIZZANTI: PIOGLITAZONE



Attivazione PPAR γ

- azione insulino-sensibilizzante su adipociti, fegato e muscolo
- riduzione acidi grassi liberi
- redistribuzione tessuto adiposo (da viscerale a sottocutaneo → aumento adiponectina, riduzione TNF)

TYPE A SEVERE INSULIN RESISTANCE SYNDROME

♀, 15 anni

Insulina basale 109 mcUI/ml

HbA1c 6%

↑testosterone (1.23 ng/ml)

Amenorrea dal menarca

Irsutismo, acantosi severa

PIOGLITAZONE 15 mg
10 mesi

Insulina basale 73 mcUI/ml

HbA1c 4.4%

✓testosterone (0.68 ng/ml)

Cicli mestruali spontanei (dopo 2 mesi)

Miglioramento irsutismo, acantosi

RABSON- MENDENHALL SYNDROME

♀, 13 anni

Glicemia (OGTT) 141 → 235 mg/dl

Insulina 60.9 → >300 mcUI/ml

Acantosi severa

Scarso accrescimento, prepubere

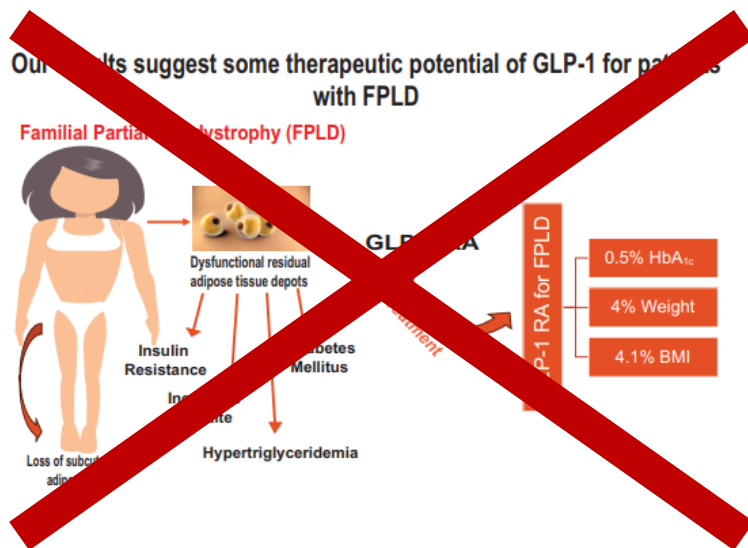
PIOGLITAZONE 30 mg
12 mesi

Glicemia 92 → 132 mg/dl

Miglioramento acantosi

Avvio sviluppo puberale

ALTRI ANTI-DIABETICI: GLP-1 RA, DPP-4i



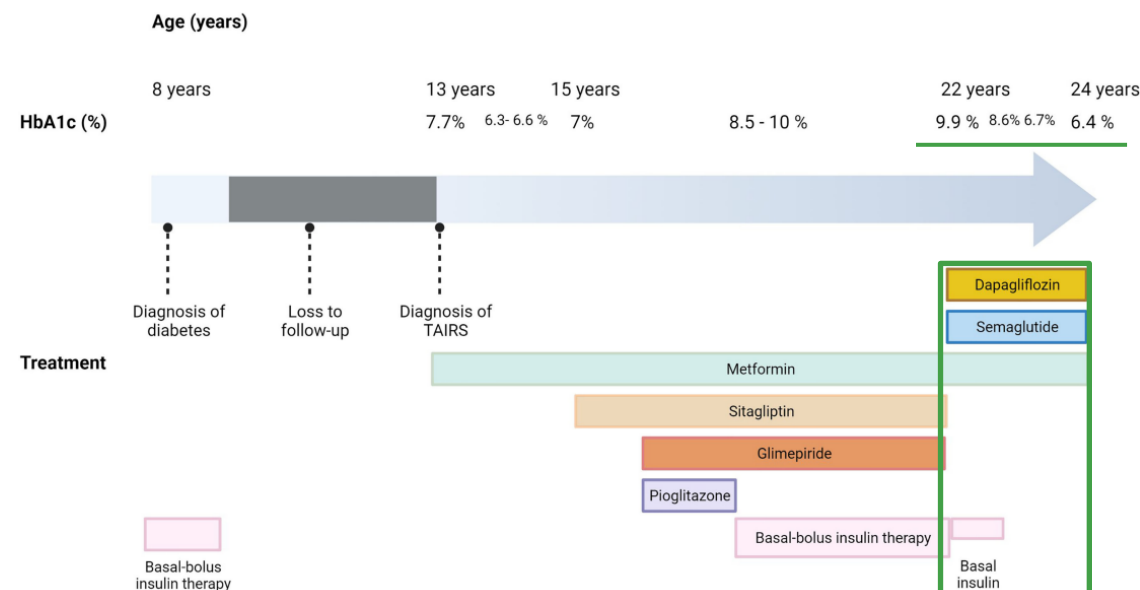
- ↑ secrezione insulinica glucosio-dipendente, ↓ secrezione glucagone
→ ↓ gluconeogenesi; inibizione appetito, calo di peso (GLP-1RA)
- Potenziamento sensibilità insulinica indirettamente (es. up-regolazione di mediatori pathway insulinico, azione su metabolismo lipidico)
- Scarsissime evidenze in letteratura sulle recettoropatie!

Combination Therapy With Semaglutide and Dapagliflozin as an Effective Approach for the Management of Type A Insulin Resistance Syndrome: A Case Report

♂, 22 anni, BMI (24.8 kg/m²)

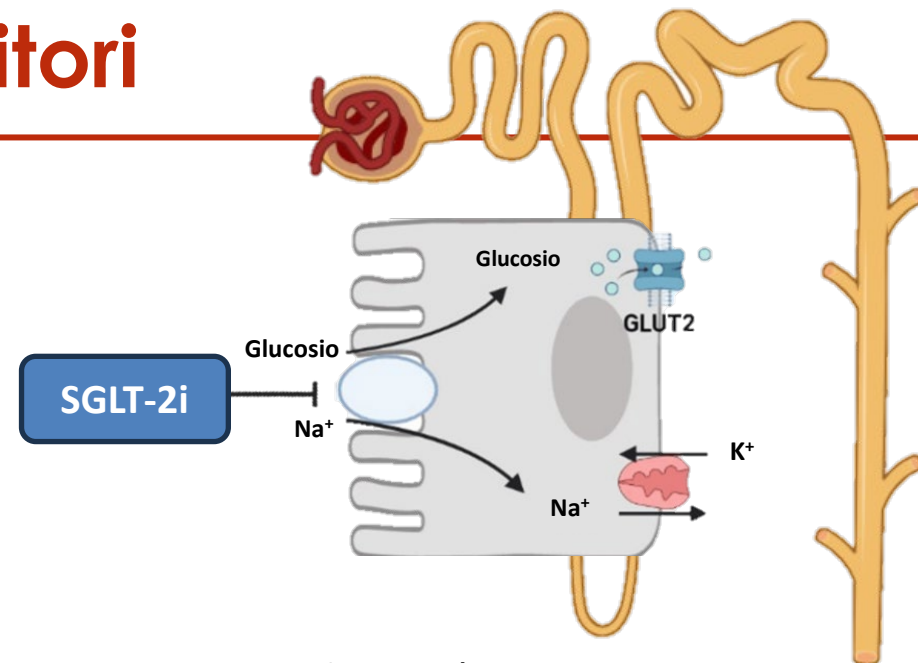
José Ignacio Martínez-Montoro^{1*}, José Luis Pinzón-Martín¹, Miguel Damas-Fuentes^{1,2}, Andrea Fernández-Valero¹ and Francisco J. Tinahones^{1,2*}

Frontiers 2022



ALTRI ANTIDIABETICI: SGLT-2 inibitori

- Inibizione di SGLT-2 (cotrasportatore Na/glucosio)
→ aumento glicosuria, riduzione glicemia senza
stimolare rilascio insulina



- **bypassato il difetto del recettore** e del pathway insulinico sui tessuti chiave (su cui agiscono altri farmaci già esaminati)
- **shift metabolico** (glucosio → acidi grassi)
- evidenze **aumento indiretto sensibilità all'insulina** (es. riduzione stress ossidativo)



Chetoacidosi euglicemica, calo ponderale, disidratazione, infezioni genito-urinarie

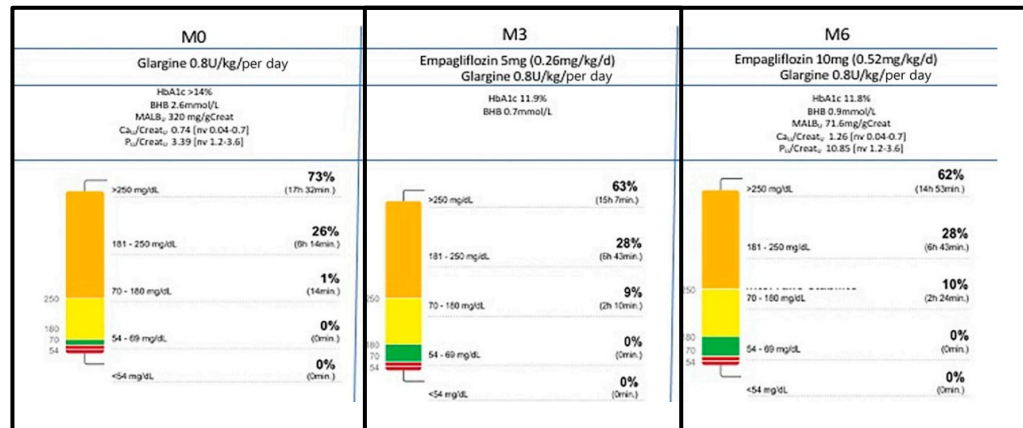


ALTRI ANTIDIABETICI: SGLT-2 inibitori

SGLT2i Improves Glycemic Control in Patients With Congenital Severe Insulin Resistance

Alfonso Galderisi, MD, PhD,^a William Tamborlane, MD,^b Simeon I. Taylor, MD,^c Najya Attia, MD,^d Carlo Moretti, MD,^a Fabrizio Barbetti, MD, PhD^{e,f}

♂ 11 anni: **EMPAGLIFLOZIN 5 → 10 mg die** + glargine
→ dopo 3 mesi ↑ TIR (1→9%), ↓ HbA1c (130 → 107 mmol/mol)
→ dopo 6 mesi stabile nonostante aumento dose



♀ 12 anni: **DAPAGLIFLOZIN 5 mg die**
→ dopo 6 mesi: ↓ HbA1c (69 a 44 mmol/mol)



- Nessun peggioramento nefrocalcinosi, non chetoacidosi
- Beneficio dapagliflozin > empagliflozin per minore selettività su SGLT-2 rispetto a SGLT-1?

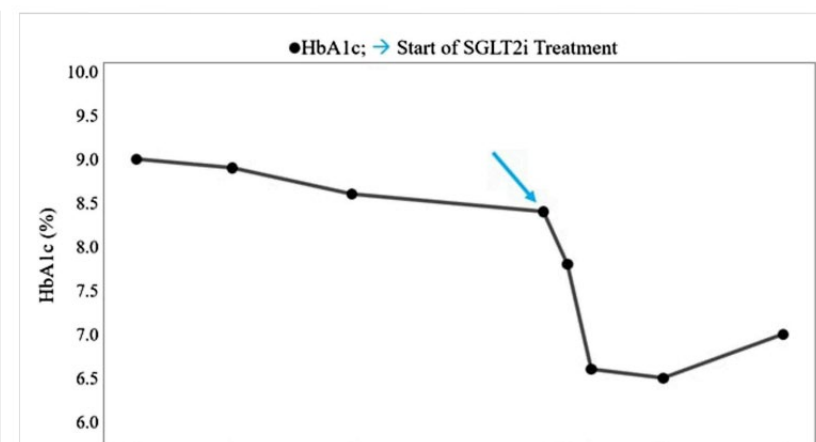
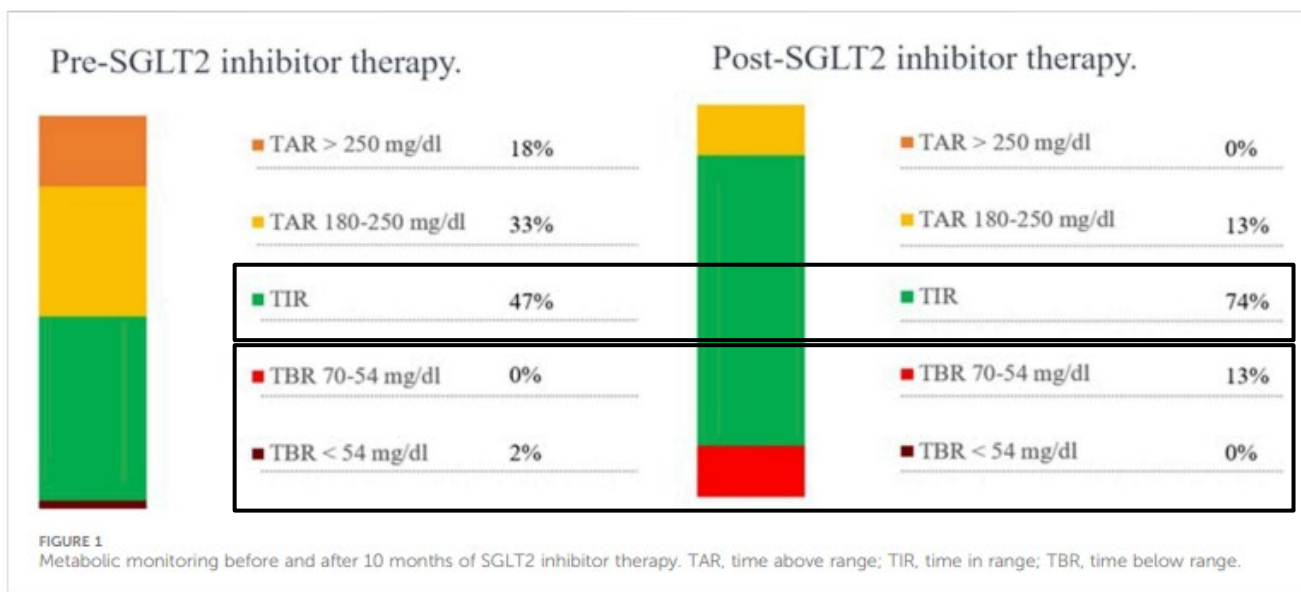


ALTRI ANTIDIABETICI: SGLT-2 inibitori

Case report: A case of Rabson–Mendenhall syndrome: long-term follow-up and therapeutic management with empagliflozin

- ♂ 11 anni; pregressi tentativi con insulina fino a 10U/kg/d e metformina senza beneficio
- **EMPAGLIFLOZIN da 2.5 a 5 mg** die (+metformina 500 mg x3)

R. Foglino^{1†}, F. Barbetti^{2*}, E. Morotti¹, V. Castorani¹,
A. Rigamonti^{1†}, G. Frontino¹, G. Barera¹ and R. Bonfanti^{1*}



- Non chetoacidosi; non peggioramento nefrocalcinosi



ALTRI ANTIDIABETICI: SGLT-2 inibitori

Treatment of a case of severe insulin resistance as a result of a *PIK3R1* mutation with a sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor

Tetsushi Hamaguchi¹, Yushi Hirota^{1*} , Takehito Takeuchi¹, Yasushi Nakagawa¹, Atsuko Matsuoka¹, Masaaki Matsumoto², Hiroyuki Awano², Kazumoto Iijima², Pei Chieng Cha³, Wataru Satake³, Tatsushi Toda^{3,4}, Wataru Ogawa¹

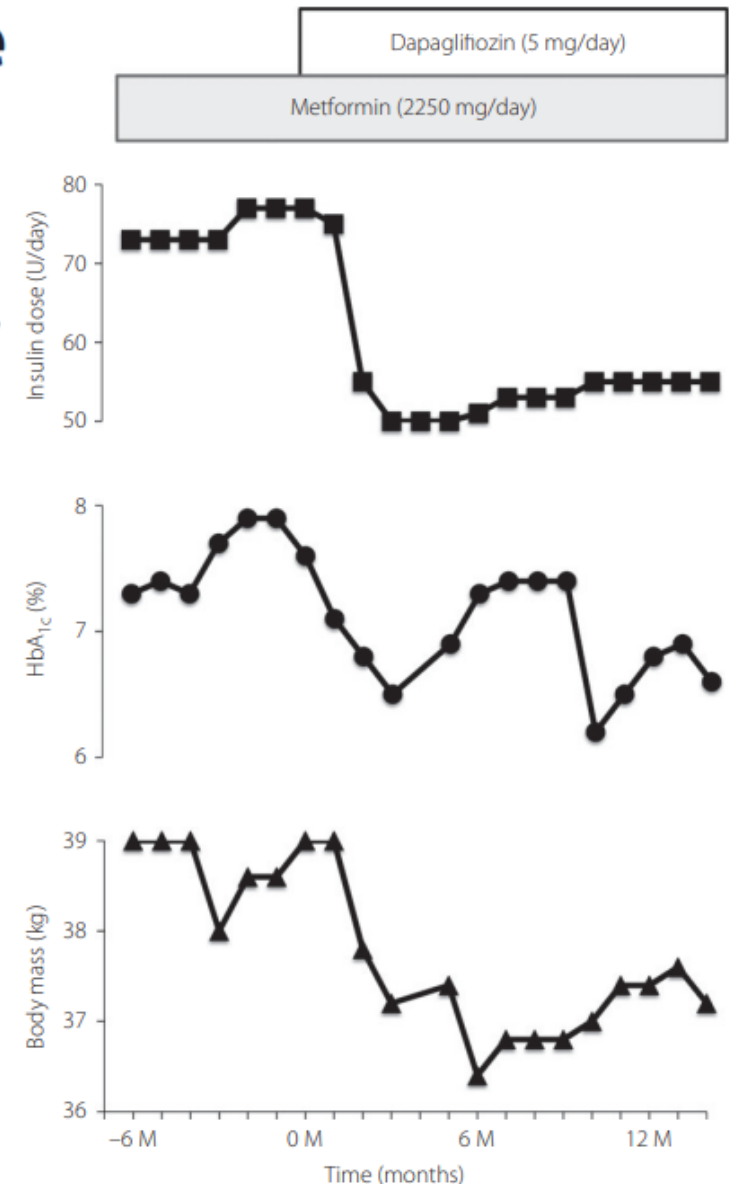
DAPAGLIFLOZIN 5 mg + (metformina 850 mg x3 e insulina 80 UI/d)

→ Dopo 3 mesi: ↓ dosi insulina, ↓ HbA_{1c}

→ Dopo 14 mesi: calo ponderale di 2-3 kg

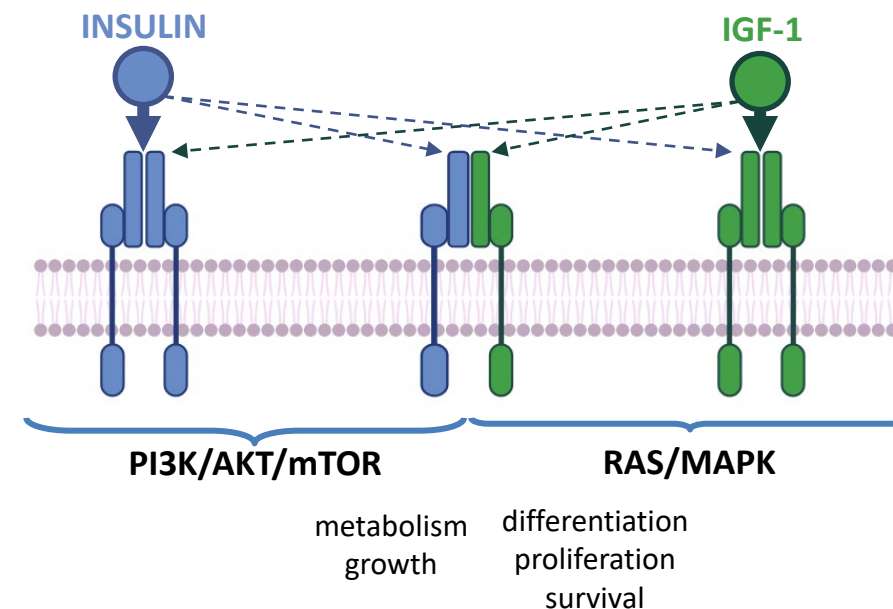
- Non riportati effetti collaterali

→ In aggiunta a metformina quando monoterapia insufficiente



IGF-1 RICOMBINANTE (MECASERMINA)

- Sintetizzato 1986, disponibile dal 1990. Prodotto con tecnologia del DNA ricombinante; approvato da AIFA per il trattamento a lungo termine del deficit di accrescimento nei bambini e negli adolescenti con confermato deficit primario grave IGF-1
- Effetti ubiquitari → studiato per numerosissime patologie (es. patologie neuromuscolari, AN, osteoporosi, Alzheimer..)
- Studiata anche per **recettoropatie**.
→ via alternativa a recettore insulina per bypassare difetto genetico (analogia 60% IGF1R e INSR, pathway sovrapposti)



↓ gluconeogenesi epatica
↑ uptake glucosio
↓ in/diretta secrezione insulinica
↓ GH



EFFETTI COLLATERALI

- Ipoglicemia
- Ipertrofia dei tessuti linfoidei
- Rischio sviluppo retinopatia?
- Rischio sviluppo neoplasie? (effetto antiapoptotico IGF-1/insulina?)

IGF-1 RICOMBINANTE (MECASERMINA)

STUDIO	POPOLAZIONE	DOSAGGIO rhIGF-1	ALTRA TERAPIA	DURATA	EFFETTI
Kuzuya et al., 1993	11 (CGL, IR tipo A, Donohue)	Bolo 0.1 mg/kg → 0.2-0.3 mg/kg	//	SHORT+LONG-TERM (1-16 mesi)	• ↓ glicemia, insulina basali e post-prandiali, HbA1c • ↓ acantosi, irsutismo



Miglioramento profilo glucidico,
parametri di crescita,
iperandrogenismo, sopravvivenza



Non caso-controllo; eterogeneità dosi, durata,
popolazione in studio, severità del quadro



→ da considerare come terapia iniziale nei casi più severi?



MECASERMINA-RINFABATO (rhIGF-1/rhIGFBP-3)

- Aumento emivita; riduzione effetti collaterali (ipoglicemia)

Treatment with Recombinant Human Insulin-Like Growth Factor (rhIGF)-I/rhIGF Binding Protein-3 Complex Improves Metabolic Control in Subjects with Severe Insulin Resistance

Fiona M. Regan,* Rachel M. Williams,* Anna McDonald, A. Margot Umpleby, Carlo L. Acerini, Stephen O'Rahilly, Roman Hovorka, Robert K. Semple, and David B. Dunger

5 pazienti con severa insulino-resistenza (mutazione INSR, sconosciuto)
→ Terapia con **rhIGF-1/rhIGFBP3** fino a 2 mg/kg/d, 16 settimane

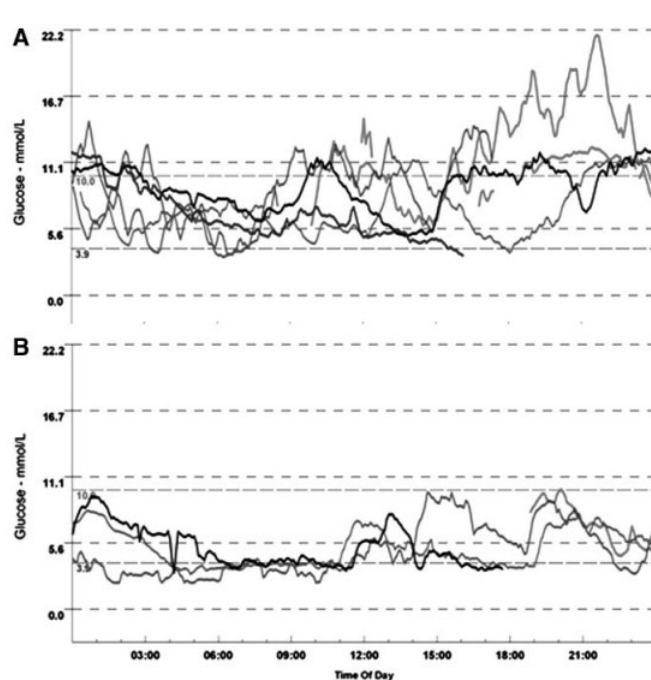
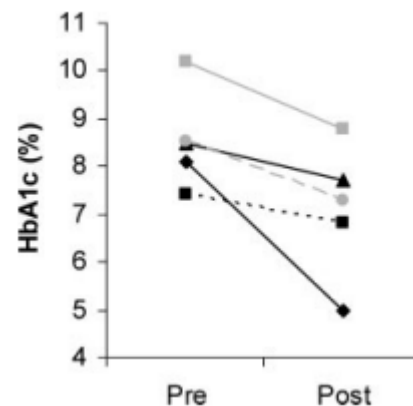


FIG. 2. CGMS profiles from a single subject. CGMS data from a single subject (01) before (A) and after (B) 16-wk treatment with rhIGF-1/rhIGFBP-3 complex treatment.

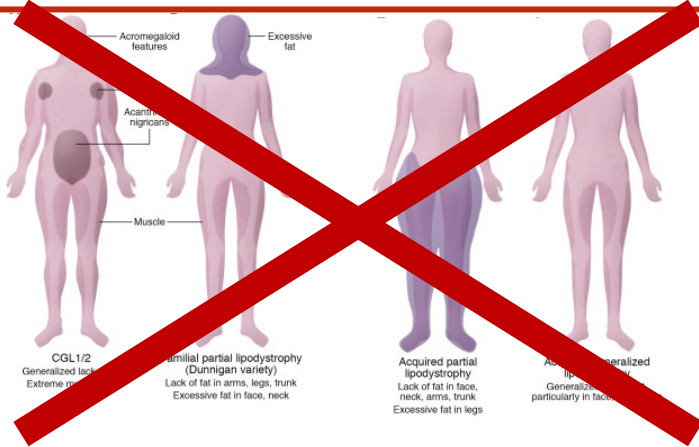


- Efficacia simile a quella di rhIGF-1
- Non effetti collaterali severi (reazioni al sito di iniezione)

- miglioramento acantosi, irsutismo
- aumento HDL (non effetti su trigliceridi, LDL)



METRELEPTINA



Unica terapia approvata per le sindromi da severa resistenza insulinica!
(Forme generalizzate; + forme parziali in EU)

RAZIONALE NELLE RECETTOROPATIE:

- Attivazione pathway post-recettoriale (IRS2, PI3K); azione su AMPK
- Corregge segnale di «starvation» (per interruzione/alterazione signaling insulinico)

Efficacy of Recombinant Methionyl Human Leptin Therapy for the Extreme Insulin Resistance of the Rabson-Mendenhall Syndrome

ELAINE COCHRAN, JANICE RYAN YOUNG, NANCY SEBRING, ALEX DePAOLI,
ELIF ARIOGLU ORAL, AND PHILLIP GORDEN

2 fratelli (♂ 13 anni, ♀ 11 anni) con sindrome di Rabson-Mendenhall; in terapia con metformina+pioglitazone (+insulina)

- Iperglicemia, iperinsulinemia, severa IGT, severa acantosi, irsutismo, ritardo di crescita

METRELEPTINA (fino a 0.06-0.09 mg/kg/d) per 10 mesi →

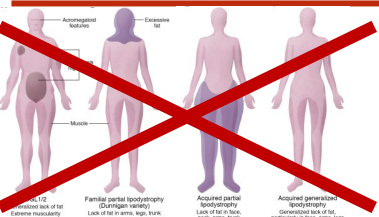


METRELEPTINA

Unica terapia approvata per le sindromi da severa resistenza insulinica! (Forme generalizzate; forme parziali in EU)

RAZIONALE NELLE RECETTOROPATIE:

- Attivazione pathway post-recettoriale (IRS2, PI3K); azione su AMPK
- Corregge segnale di «starvation» (per interruzione/alterazione signaling insulinico)

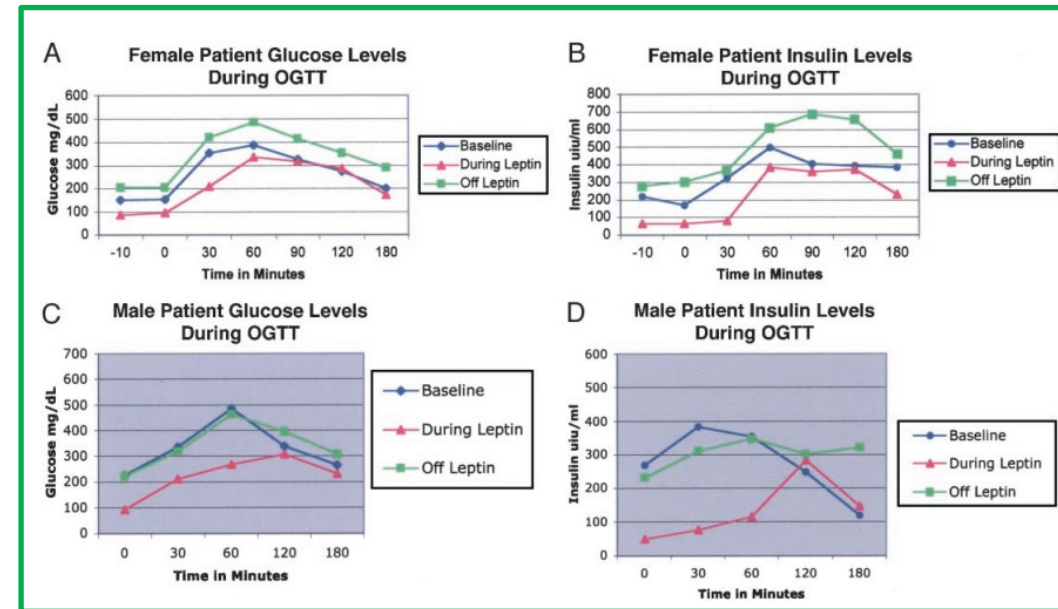


Efficacy of Recombinant Methionyl Human Leptin Therapy for the Extreme Insulin Resistance of the Rabson-Mendenhall Syndrome

ELAINE COCHRAN, JANICE RYAN YOUNG, NANCY SEBRING, ALEX DEPAOLI, ELIF ARIOGLU ORAL, AND PHILLIP GORDEN

- 2 fratelli (♂ 13 anni, ♀ 11 anni) con sindrome di Rabson-Mendenhall; in terapia con metformina+pioglitazone (+insulina)
- Iperglicemia, iperinsulinemia, severa IGT, severa acantosi, irsutismo, ritardo di crescita

Metreleptina (0.06-0.09 mg/kg/d) per 10 mesi →



	Female patient			Male patient		
	Preleptin therapy	During therapy	3 months off therapy	Preleptin therapy	During therapy	3 months off therapy
Triglyceride (mg/dl)	33	67	71	42	105	68
HgbA _{1c} (%)	9.2	8.3	8.9	9.6	8.3	10

- Peso stabile; ↓ massa grassa, = massa magra
- Tasso di crescita stabile
- GnRH test: effetto neutro su sviluppo puberale

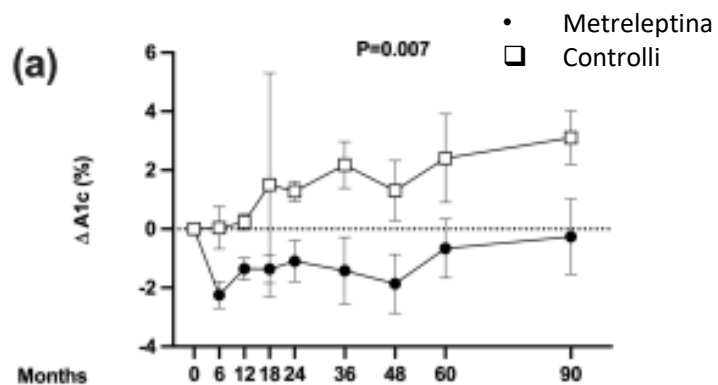


METRELEPTINA

Long-Term Effects of Metreleptin in Rabson-Mendenhall Syndrome on Glycemia, Growth, and Kidney Function

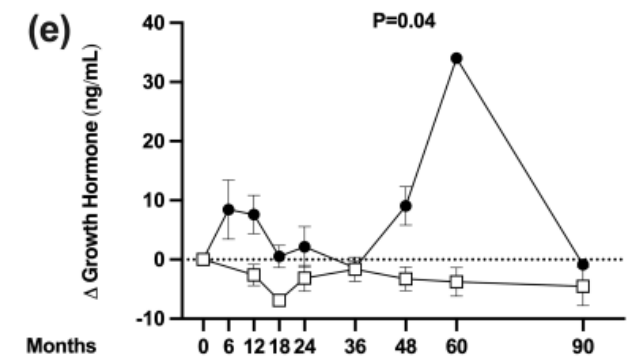
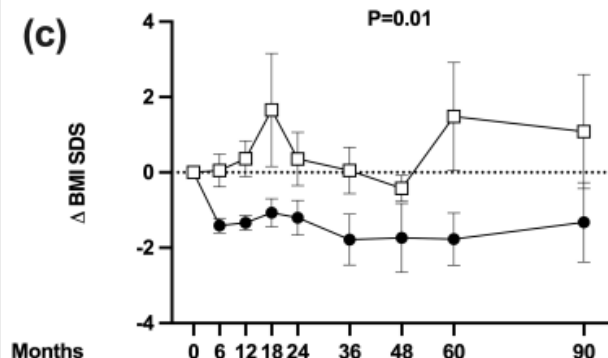
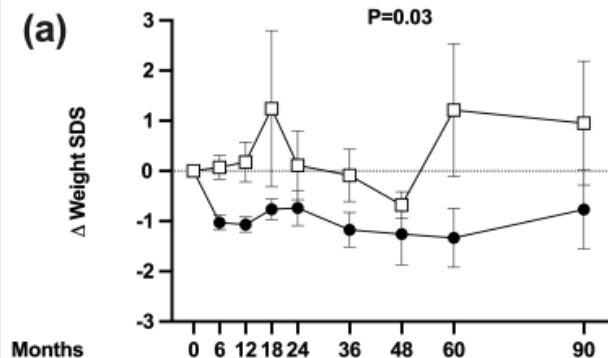
Marinna C. Okawa,¹ Elaine Cochran,¹ Marissa Lightbourne, and¹ Rebecca J. Brown¹

11 pazienti con sindrome di Rabson-Mendenhall: **metreleptina** alte dosi (≥ 0.15 mg/kg/d) **vs controllo** >12 mesi; confronto con baseline e tra i 2 gruppi con follow-up >90 mesi



- ↓ (non significativa) glicemia basale, AUC glicemia

- NON differenze riguardo parametri renali



- NON differenze altezza, IGF-1

↑ GH
resistenza
↓ IGF-1



↓ HbA1c
↑ IGF-1

TAKE HOME MESSAGES

- **NON esiste una terapia specifica per le forme genetiche di severa insulino-resistenza**, che restano gravate da precoce mortalità (le forme più severe) e precoce sviluppo di complicanze



INSULINO-SENSIBILIZZANTI

INSULINA

SGLT-2i, DPP-4i, GLP-1RA

rhIGF-1

Da considerare precocemente
nelle forme più severe?

METRELEPTINA

Ancora sperimentale nelle
recettoropatie

LA SCELTA TERAPEUTICA RIMANE EMPIRICA !



Medical Team:

- Prof. Uberto Pagotto
- Prof.ssa Alessandra Gambineri
- Dott.ssa Carolina Cecchetti
- Dott.ssa Paola Dionese
- Dott.ssa Elisabetta Belardinelli
- Dott.ssa Laura Rotolo
- Dott.ssa Beatrice Solmi



Thank
you!

POLICLINICO DI
SANT'ORSOLA



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna