

DIABETE TUTTO INTORNO A TE

TORINO
28/29
Novembre
2025

CONGRESSO REGIONALE
SID AMD PIEMONTE - VALLE D'AOSTA

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

To treat

Dott.ssa Valeria Cambria
SSD Endocrinologia e Diabetologia



A.S.L. VERCELLI

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

pancreatic β cell

insulin

insulin receptor

PI3K

PIP3

PIP2

IRS

PI3K

PDE3B

ABHD15

cAMP

PKA

ATGL/HSL

Antilipolysis

AKT

PDK1

AS160/TBC1D4

GSK3

FOXO1

ACLY

AMPK

TSC1/2

PRAS40

mTORC1

SREBP1c

ACC

protein synthesis

Lipid synthesis

De novo lipogenesis

Glycogen synthase

Glycogen $\uparrow$

GP6C/PCK1

GCK

Rab

GDP

GTP

GLUT4

GSV

Glucose uptake

Glucose

Glucose-6-phosphate

Glycolysis

- Li M, Signal Transduction and Targeted Therapy, 2022; 7:216**

Trattereste un paziente solo
per insulino-resistenza?

A. Sì

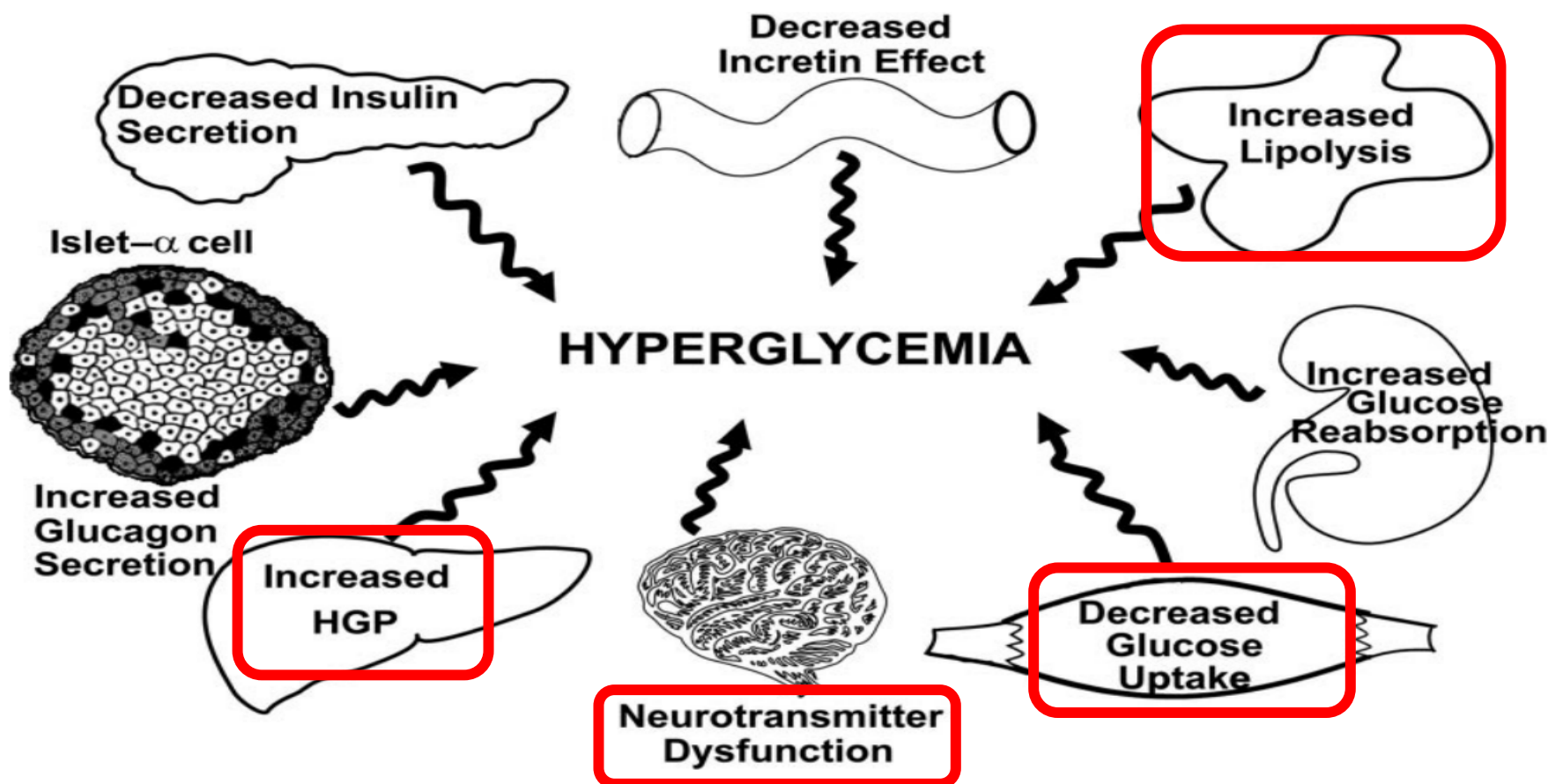
B. No

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

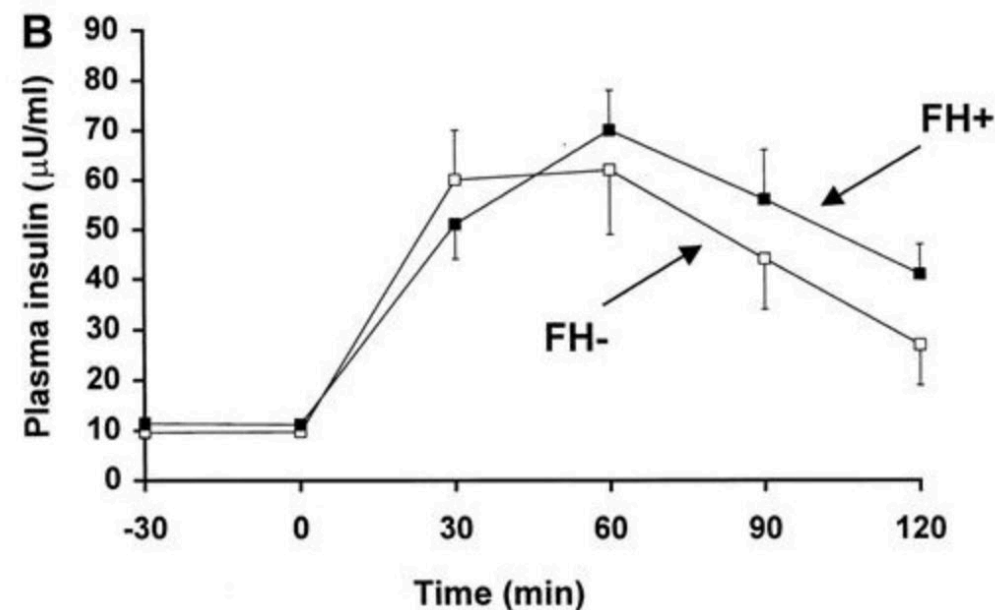
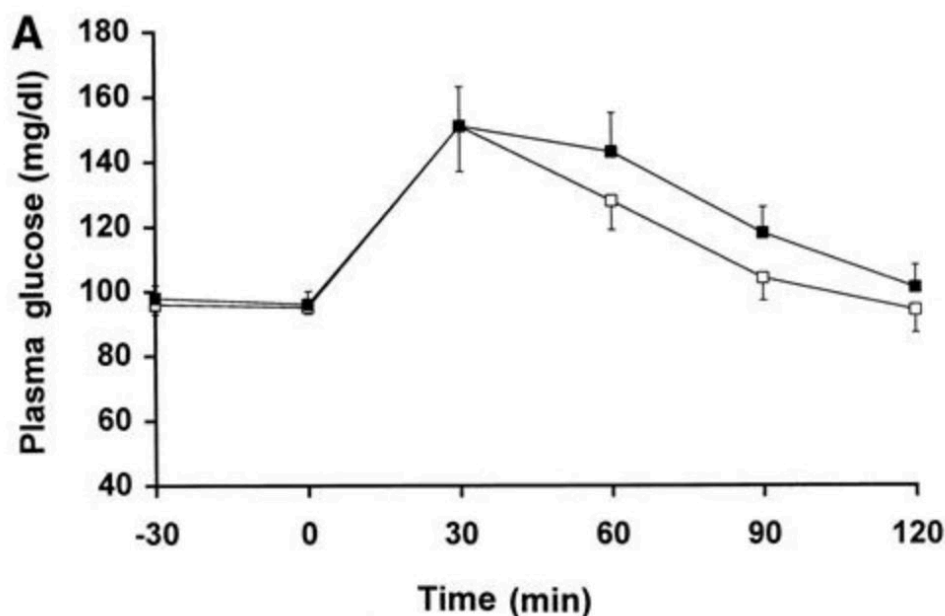


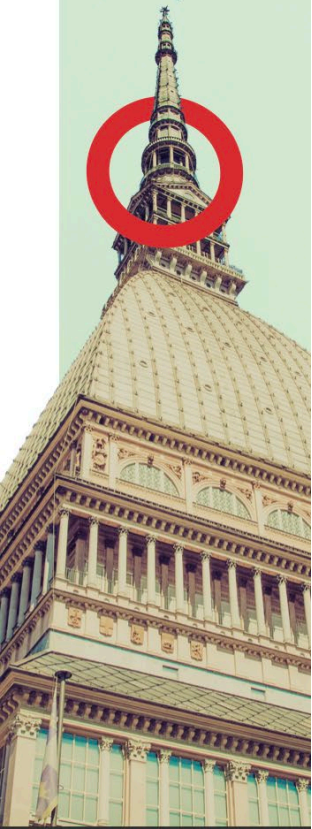
IR e diabete mellito

IGT → condizione massimale o submassimale di IR

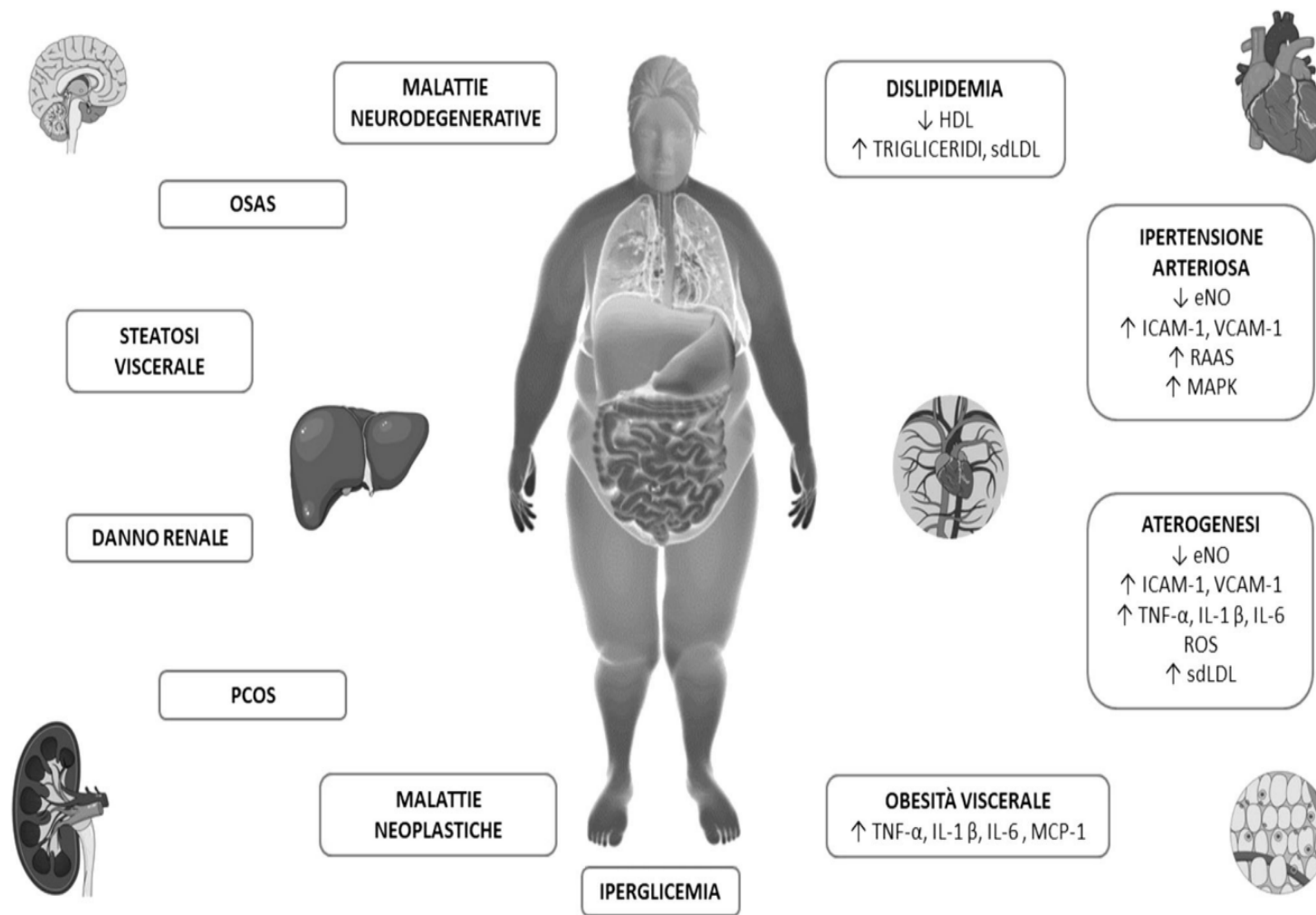
Nel Diabetes Prevention Programme (DPP): IGT → incidenza 7.9% di retinopatia
Neuropatia nel 5-10% dei soggetti con IGT

Insulino-resistenza è indipendente dal BMI = componente genetica!





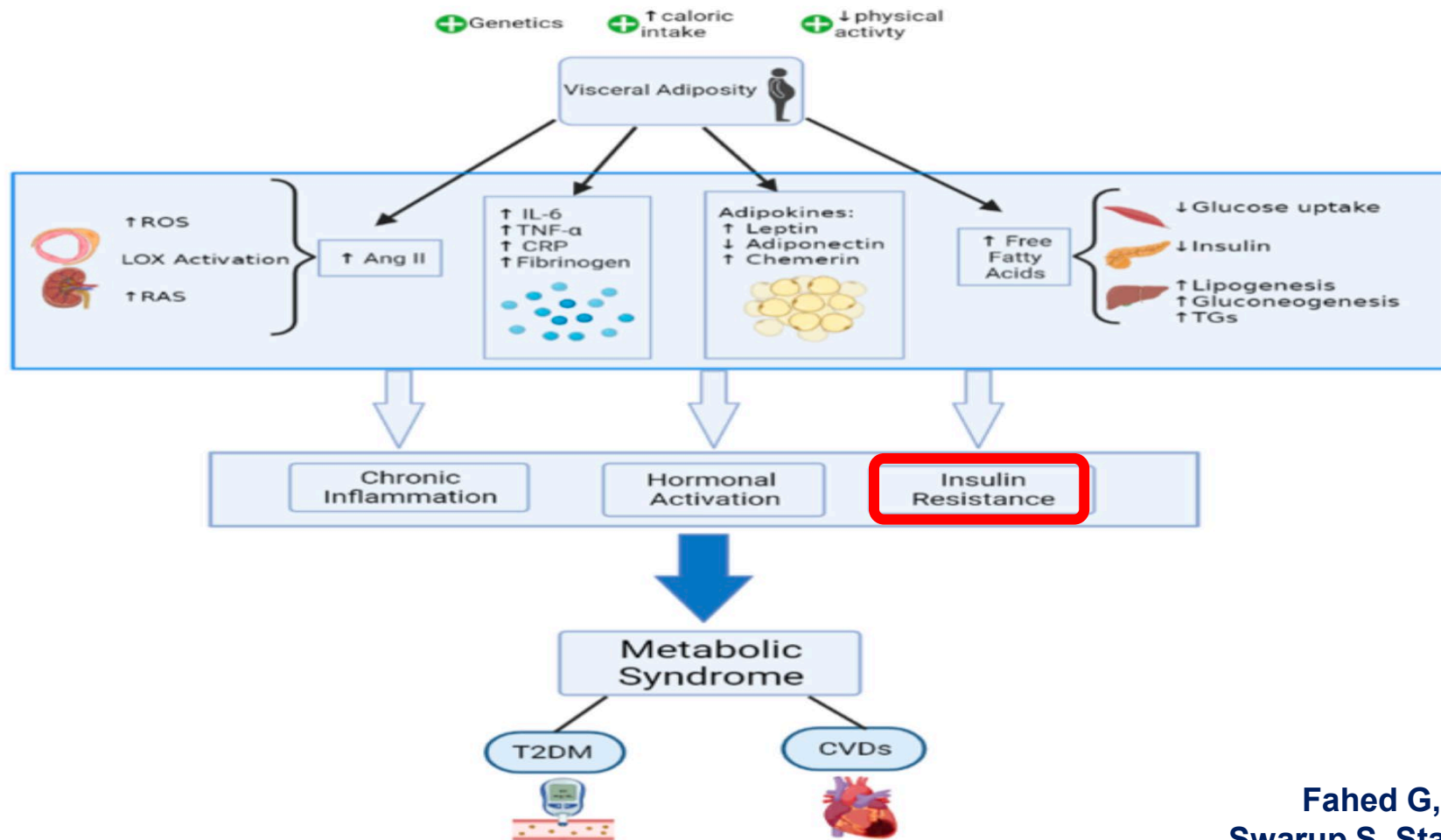
IR e Manifestazioni extraglicemiche



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

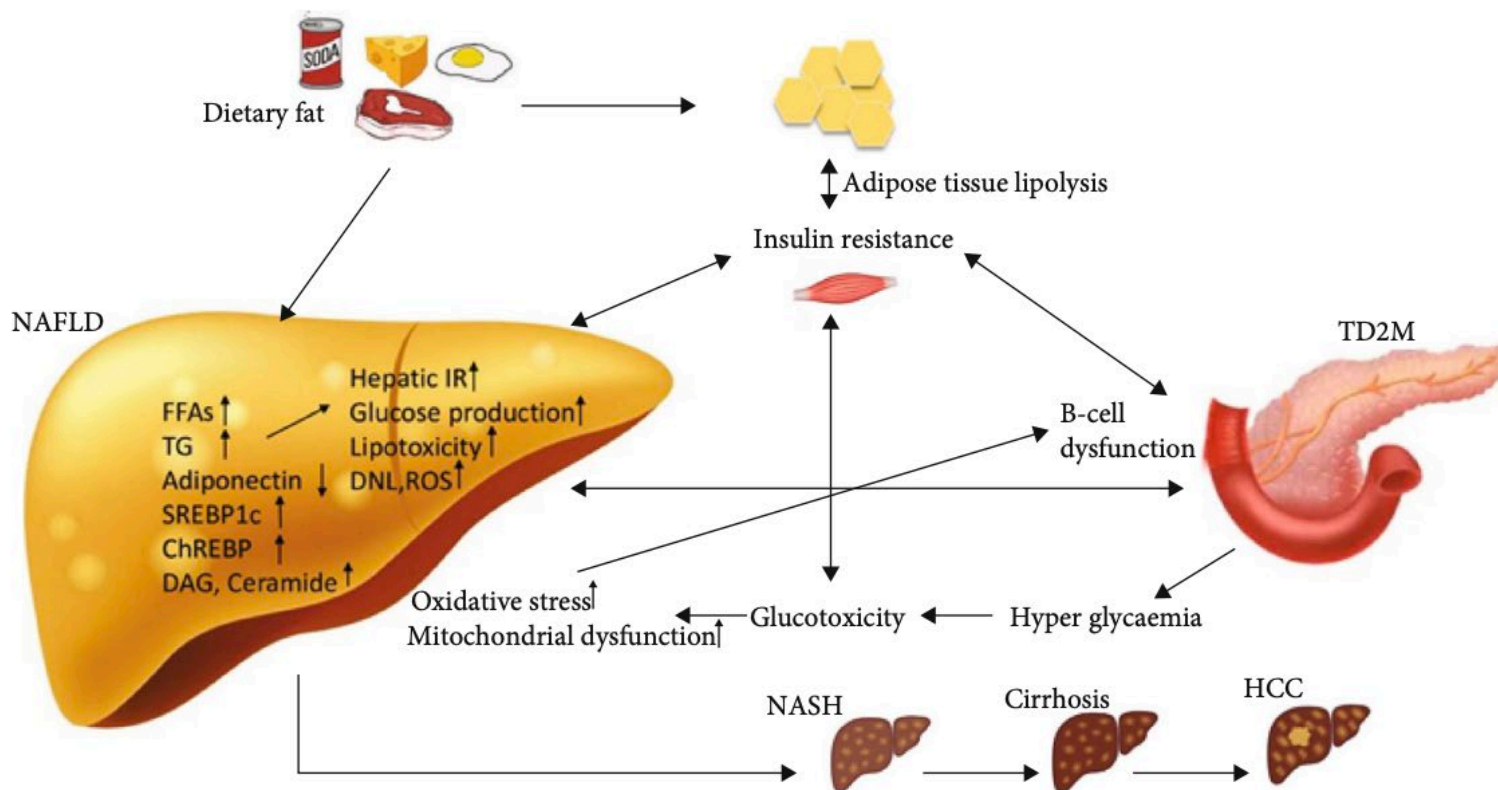
IR e Sindrome metabolica (SM)

- 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).



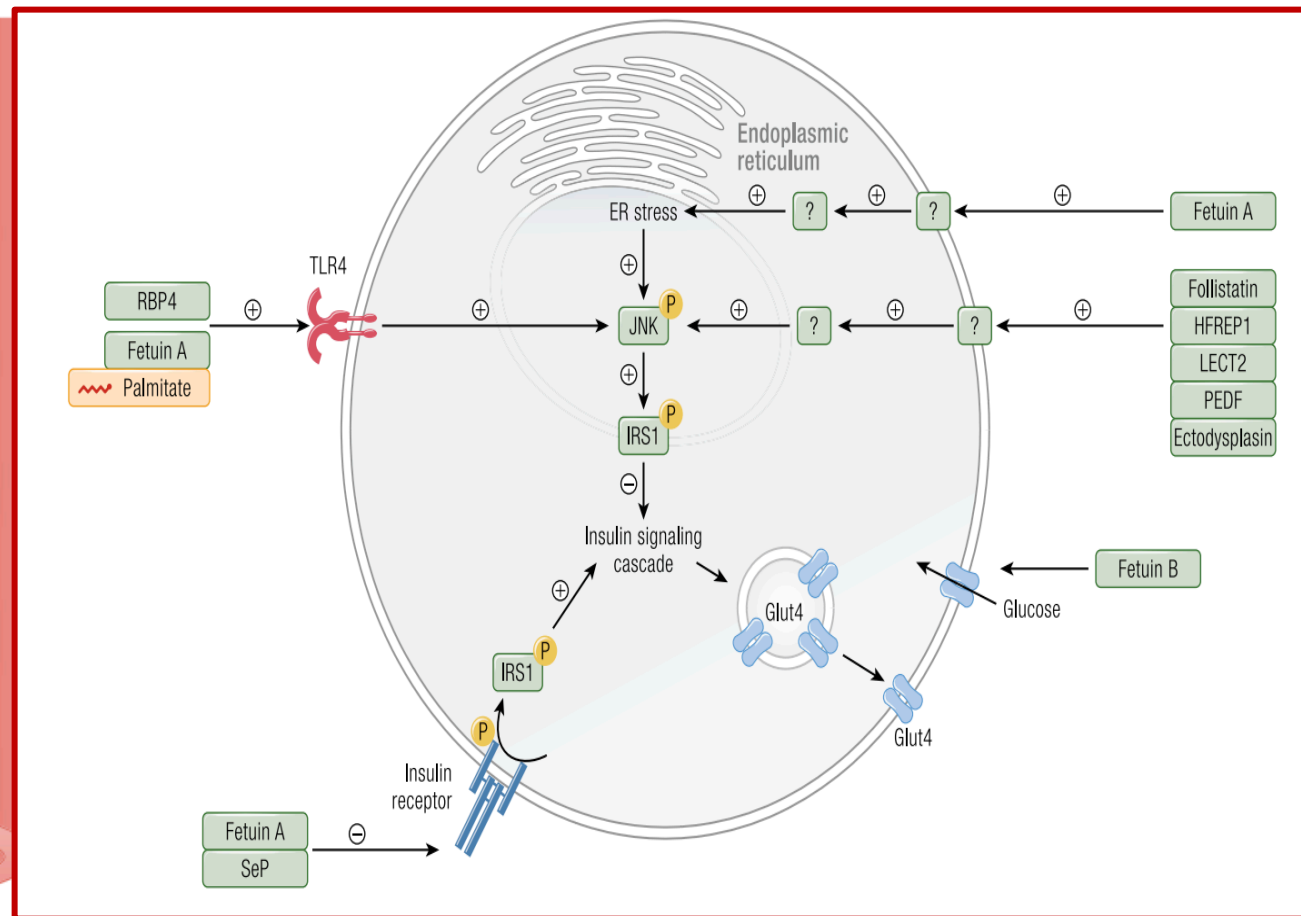
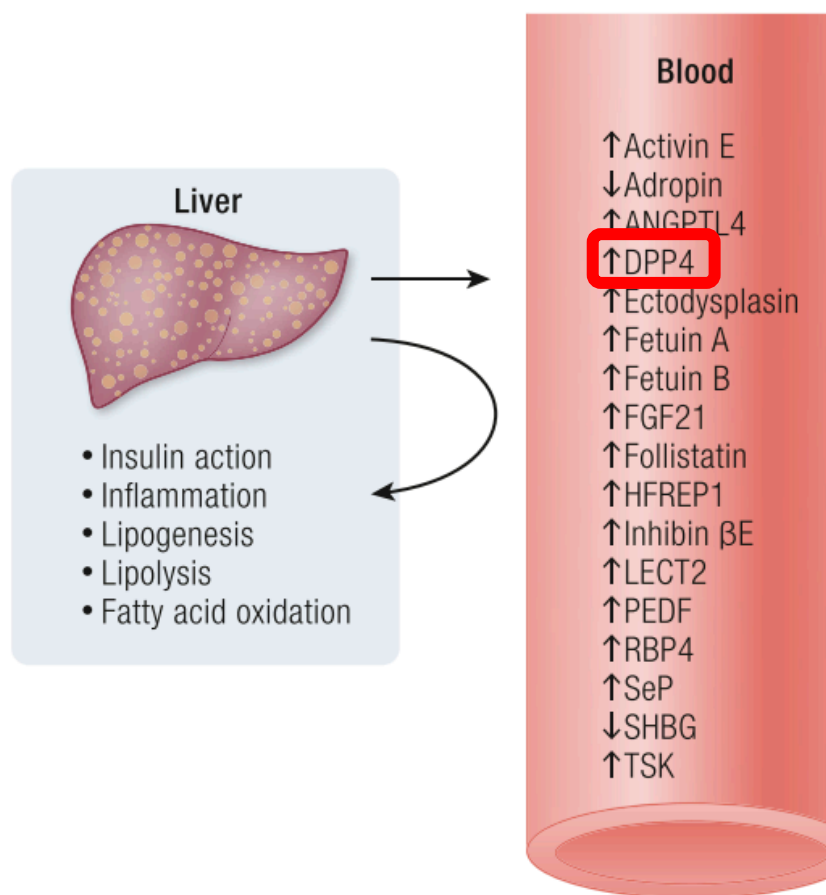
IR e MAFLD

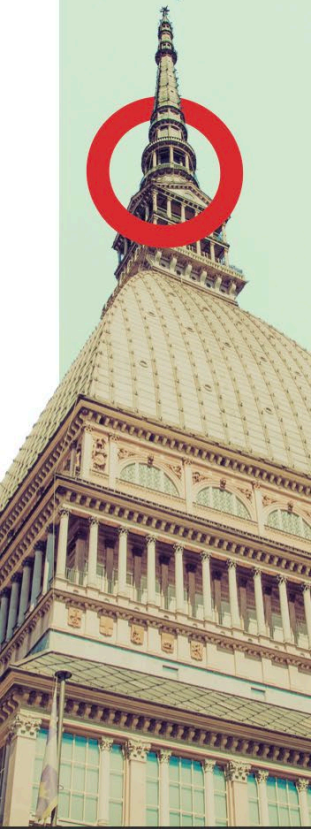
- IR fattore predittivo positivo più significativo per MAFLD, indipendentemente dal BMI;
- Mancata soppressione della lipolisi e aumento FFA → lipotossicità;
- Aumento della lipogenesi → incremento di DAG e ceramidi → ballooning cellulare;
- Abnorme perossidazione lipidica → attivazione delle cellule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



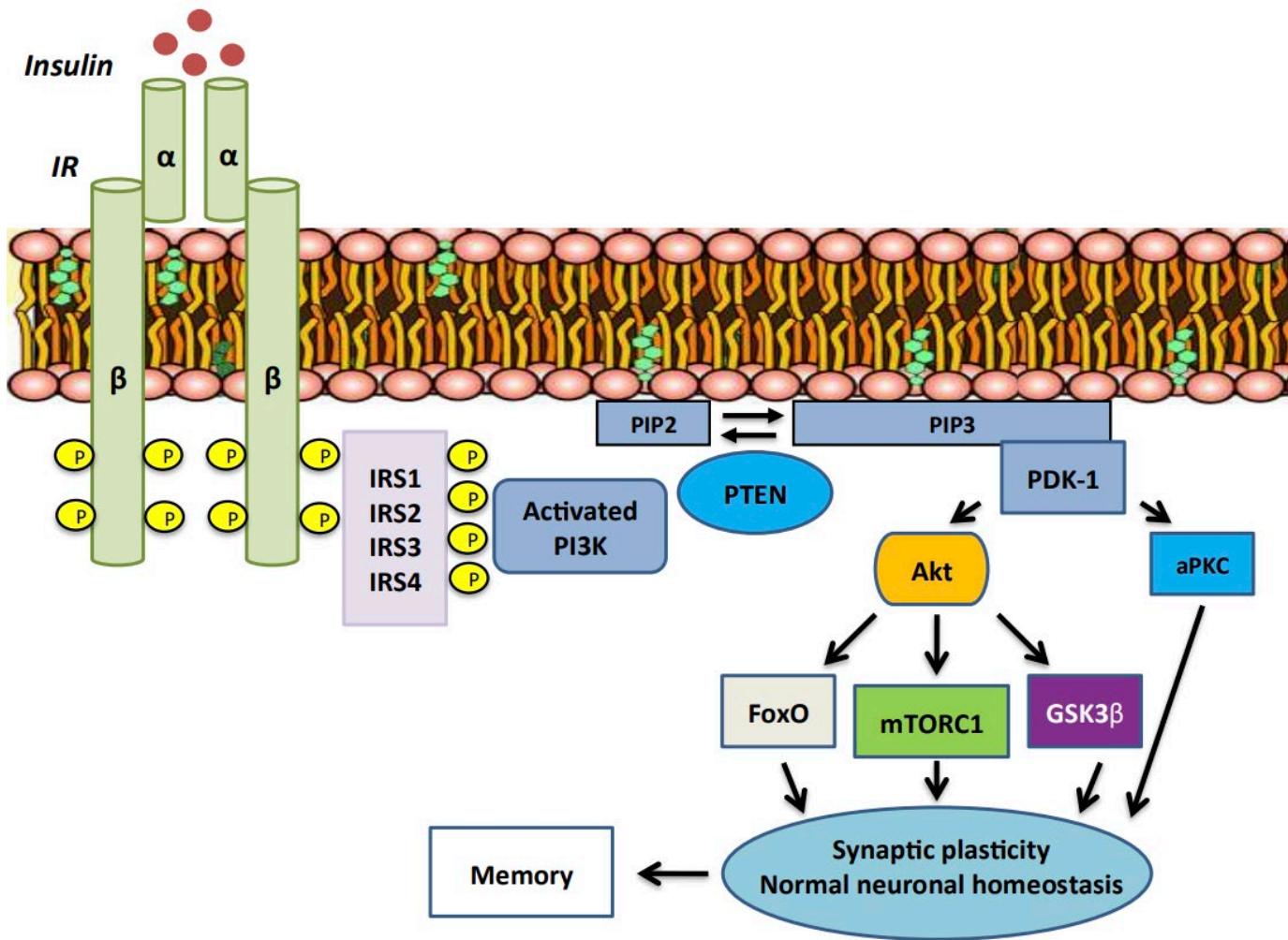
IR e MAFLD

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





IR e Decadimento Cognitivo



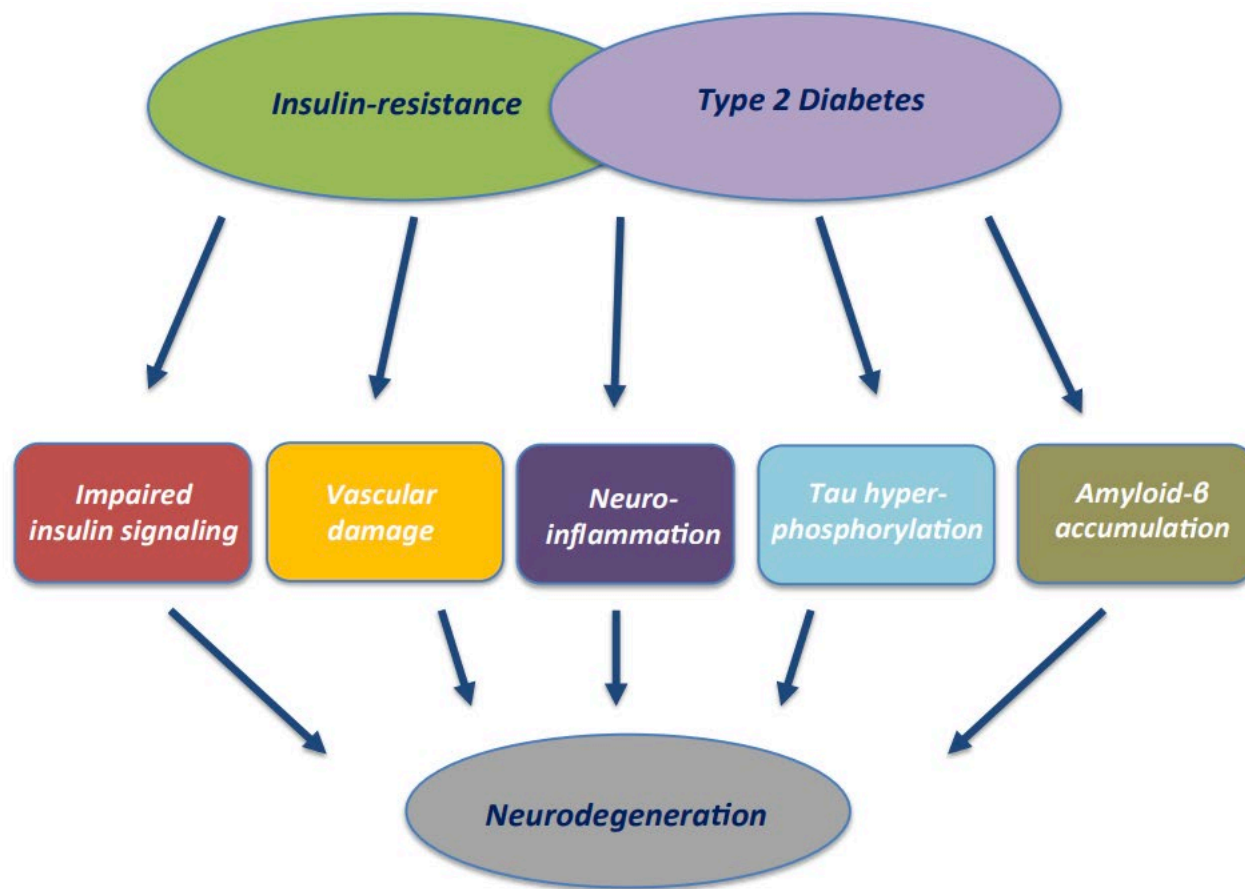
- Ippocampo;
- Ipotalamo;
- Cerevelletto;
- Amigdala;
- Bulbo olfattivo;
- Corteccia cerebrale.



Varie funzioni dell'insulina nel SNC

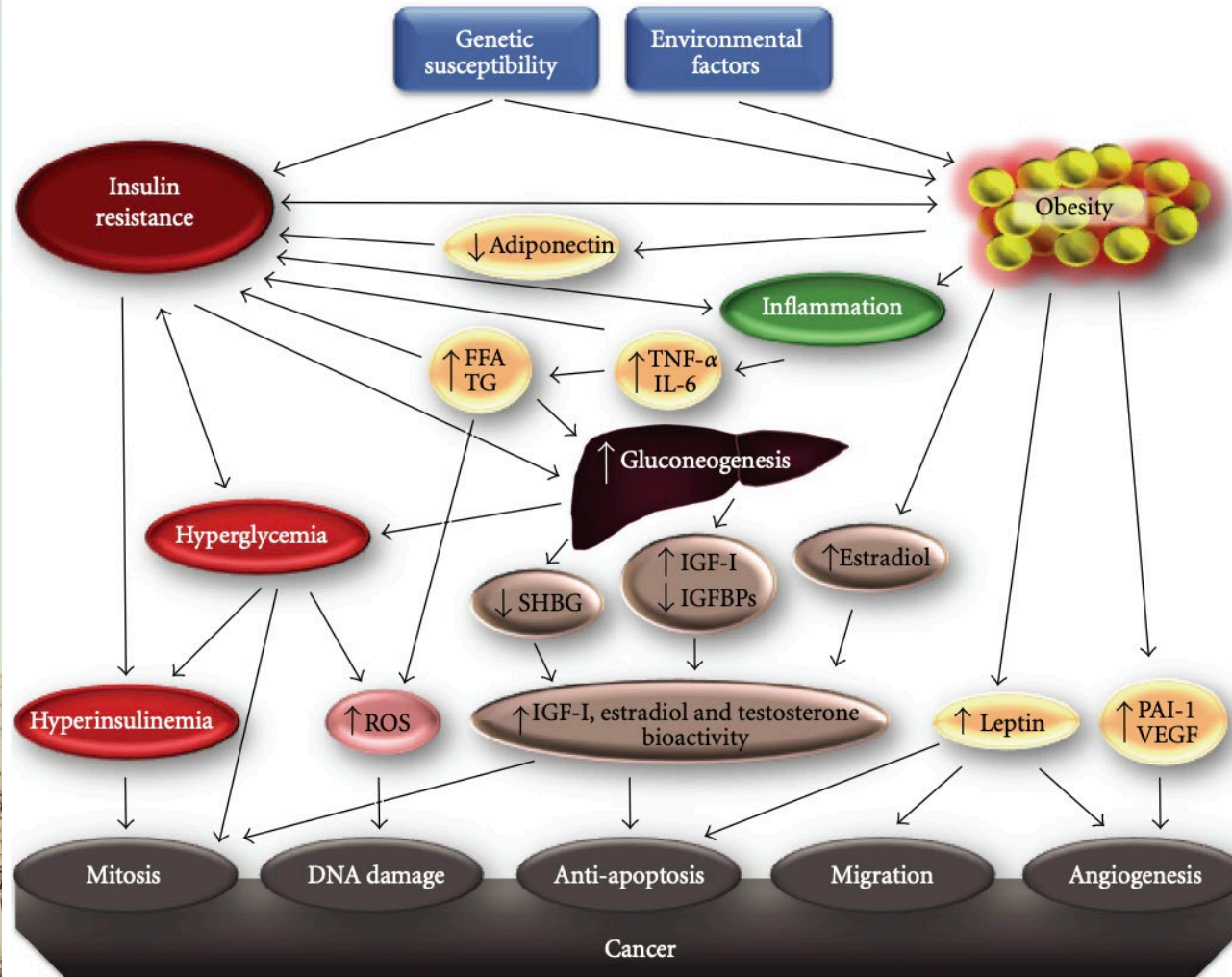


IR e Decadimento Cognitivo



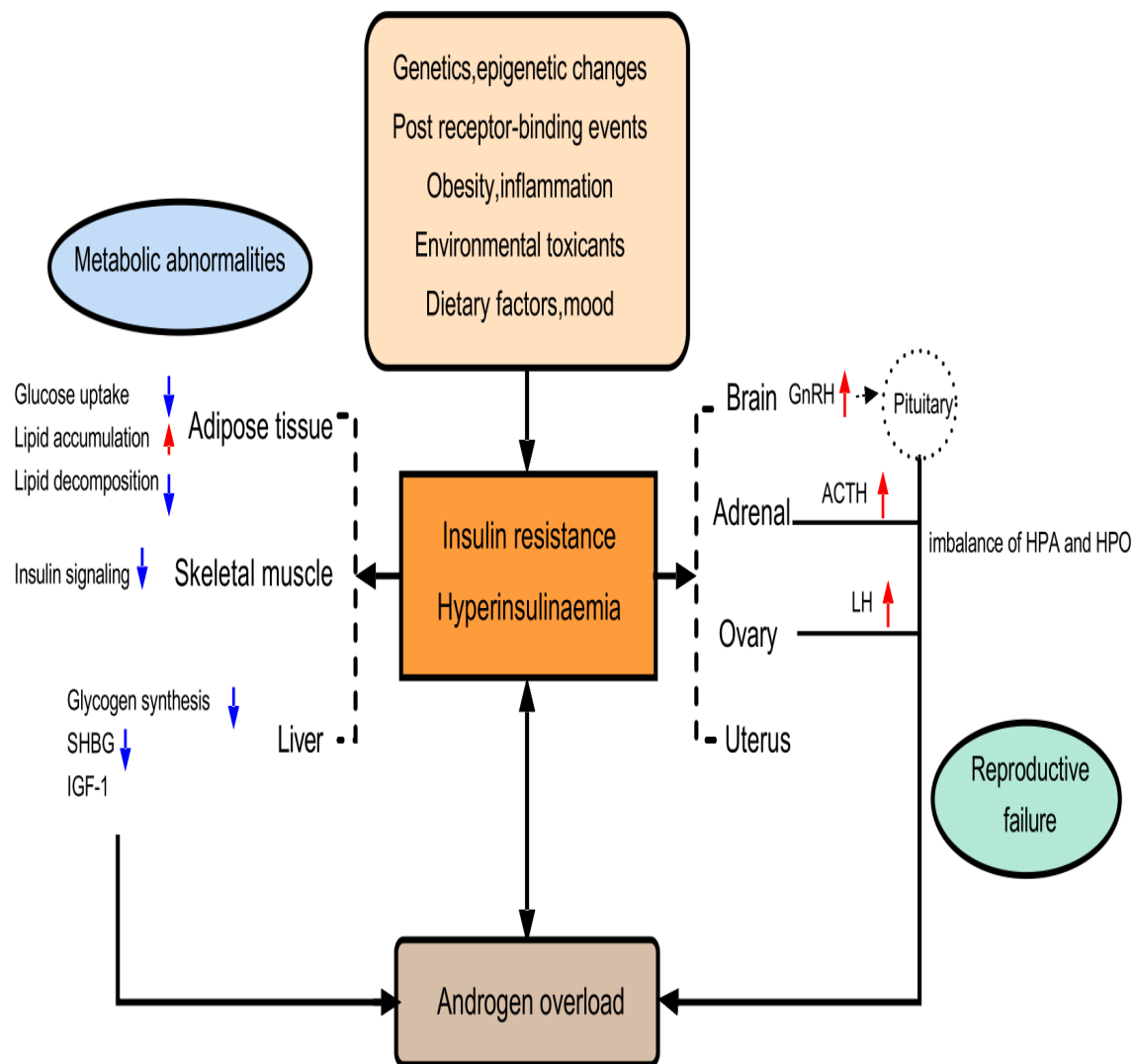
- Riduzione dell'uptake di glucosio a livello cerebrale;
- Accumuli di β -amiloide inibiscono autofosforilazione dei recettori insulinici;
- Ridotta azione insulinica nel SNC:
 - Ridotti livelli di insulina nel liquido cerebro-spinale;
 - Ridotta espressione e attivazione di recettori insulina e IGF-1.

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

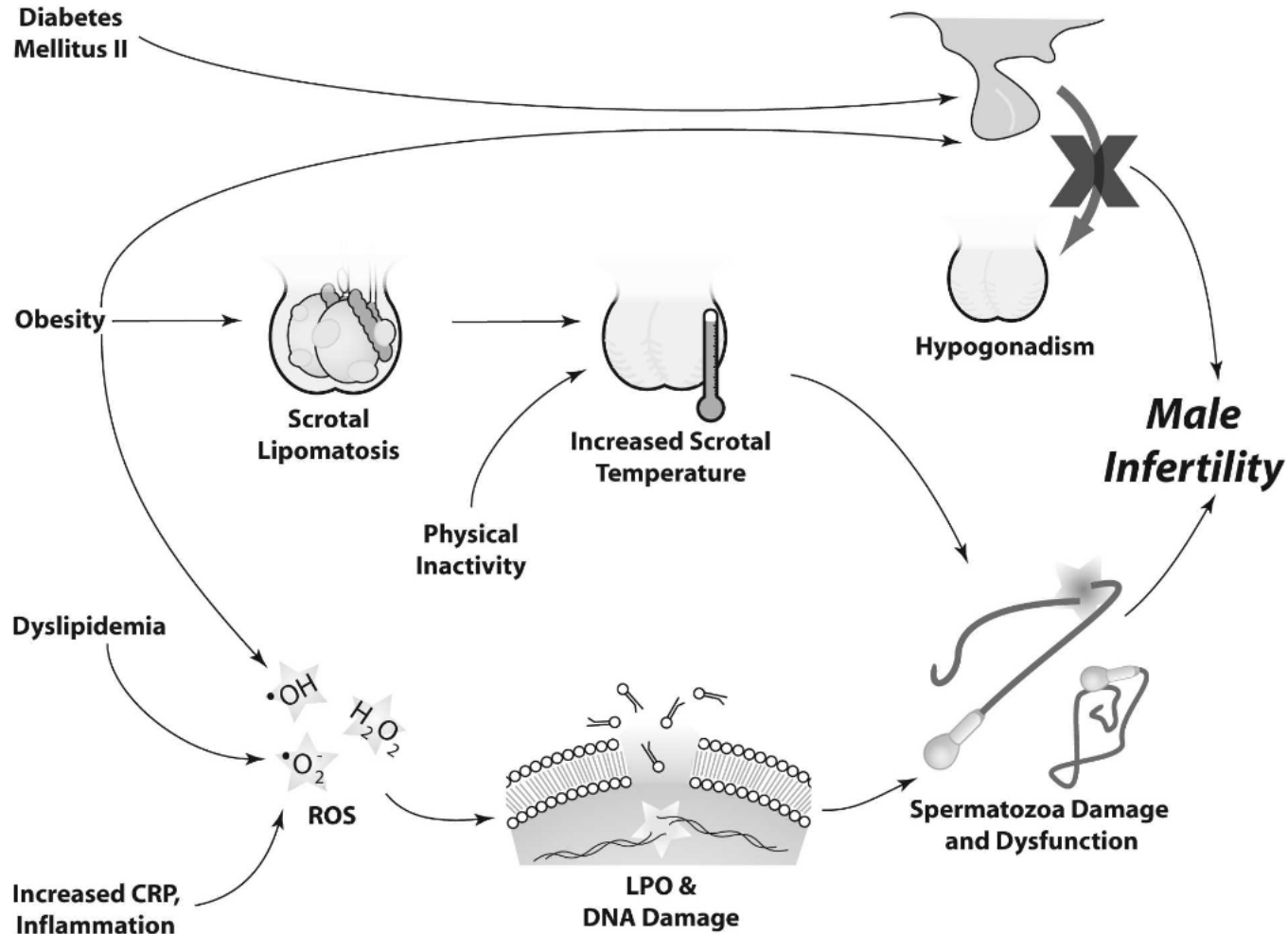


Apoptosi oociti

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



IR e infertilità

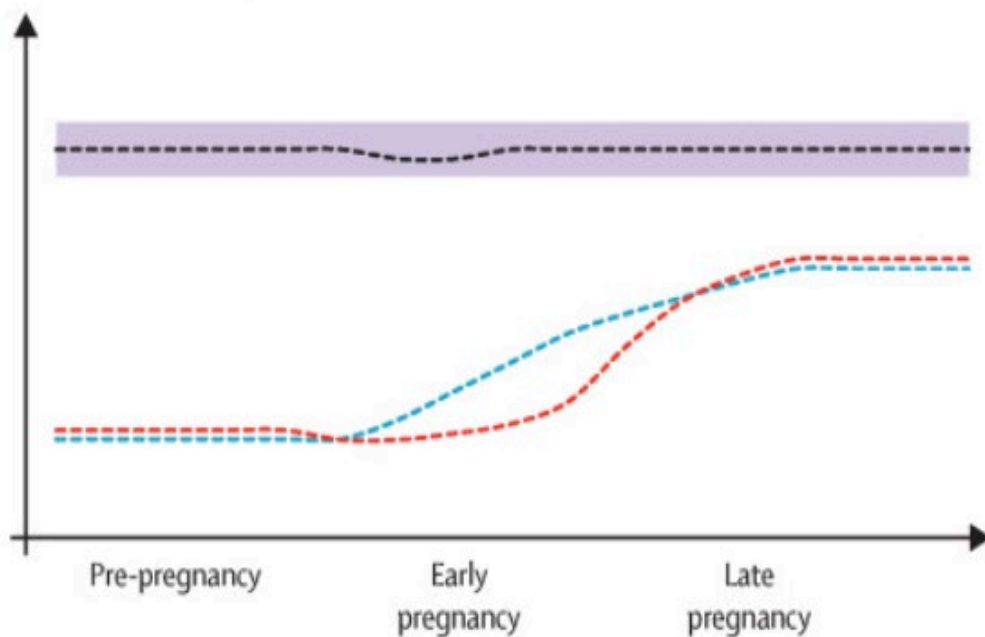


- $\downarrow$ SHBG $\rightarrow$ $\uparrow$ Estrogeni liberi;
- Interferenza sulla trasduzione di segnale di FSH a livello testicolare $\rightarrow$ spermatogenesi alterata;
- Aumento FFA $\rightarrow$ lipomatosi testicolare;
- Stress ossidativo $\rightarrow$ danno DNA spermatozoi.

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

- Macrosomia/SGA;
- Aumento percentuale di tessuto adiposo neonatale.

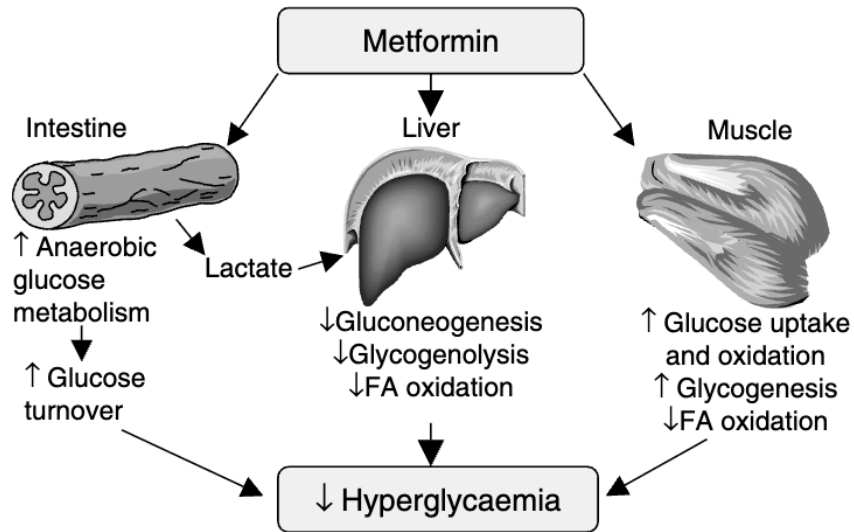
Quale molecola scegliereste
per trattare l'insulino-
resistenza?

- 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 ≥ 25 kg/m² 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 ≥ 4000 g.

EBR

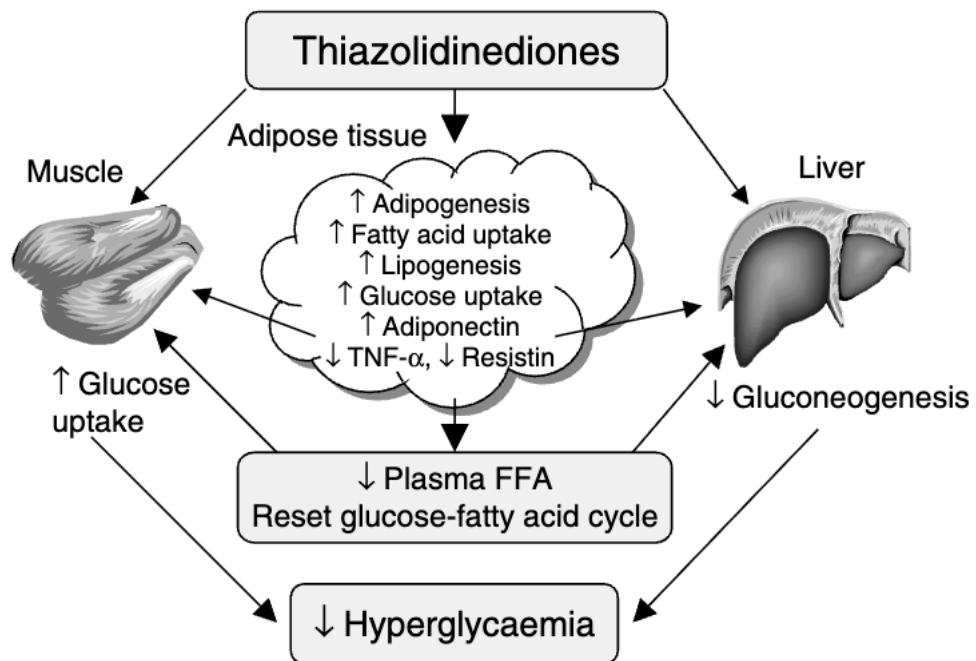
Metformin could be considered in some circumstances (e.g. risk for preterm birth), to reduce preterm delivery and limit excess gestational weight gain, in pregnant women with PCOS.

◆◆◆

⊕⊕⊕○

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

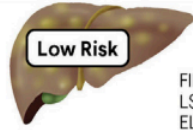
Pioglitazone



Indicazione al trattamento della MAFLD:

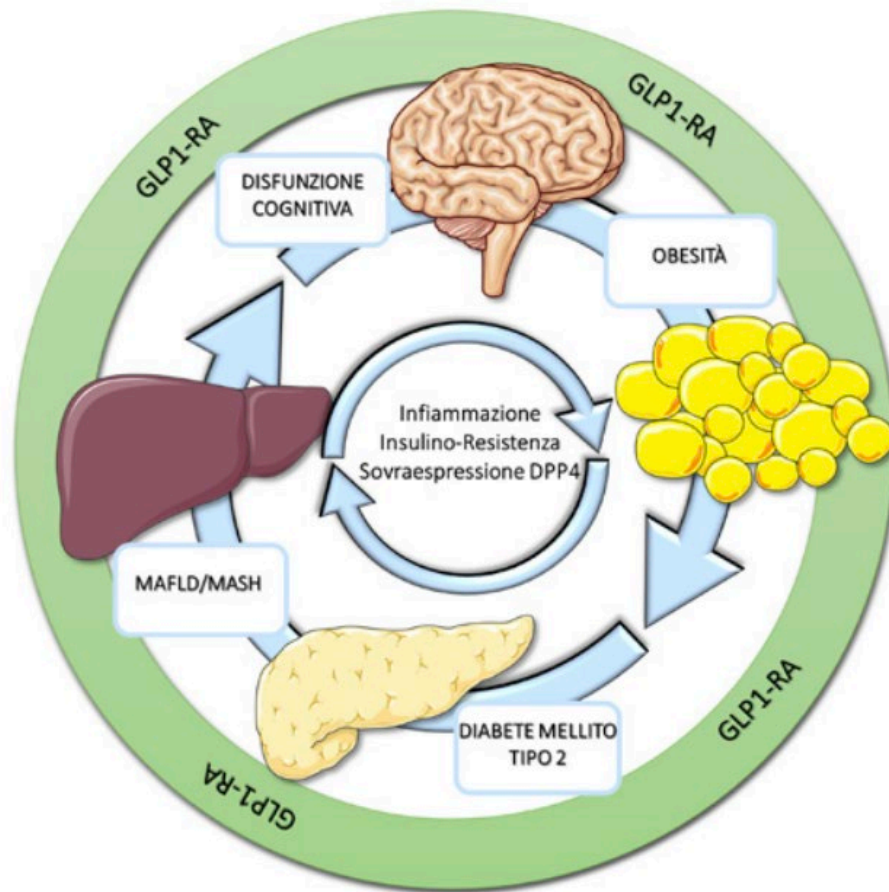
- Riduzione del grasso intraepatico;
- Riduzione dell'attività di malattia (NASH)

- 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	Indeterminate Risk	High Risk ¹
	 FIB-4: <1.3 LSM <8 kPa ELF <7.7	 FIB-4: 1.3 - 2.67 LSM 8 - 12 kPa ELF 7.7 - 9.8	 FIB-4: >2.67 LSM >12 kPa ELF >9.8
General goal	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



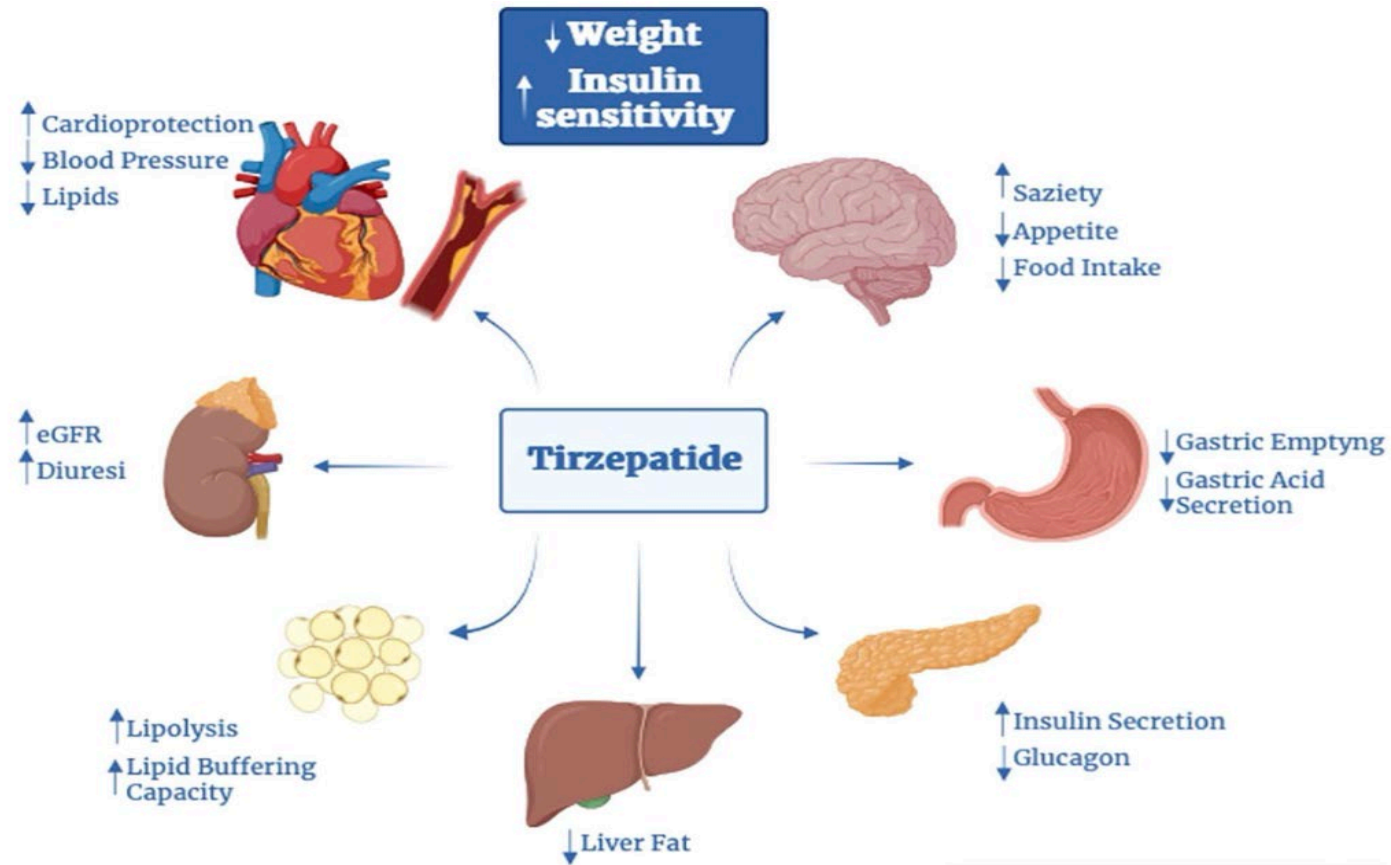
GLP-1 RA



- Calo ponderale;
- Riduzione dell'infiammazione cronica;
- Contrasto 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 MAFLD, Obesità, OSA, sindrome metabolica.

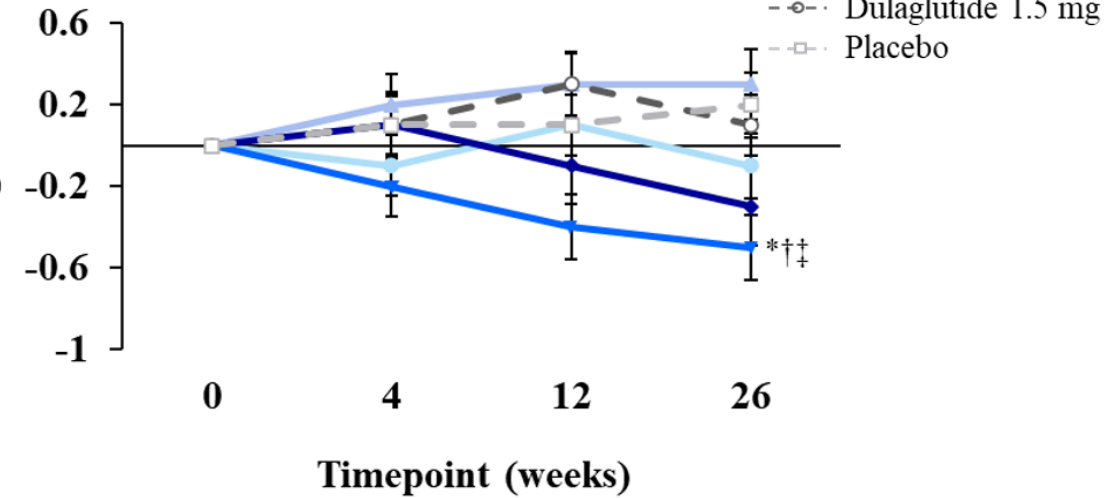
Tirzepatide



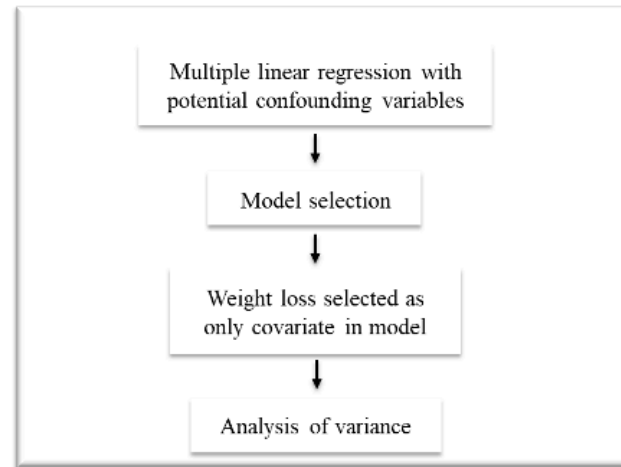
316 pazienti con DM2

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

HOMA2-IR, Computed
with Fasting Insulin



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



Weight loss significantly
($p \leq 0.028$) explained 13% and
21% of the variation in
improvement in HOMA2-IR
with tirzepatide 10 mg and 15
mg, respectively

Prospettive future

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

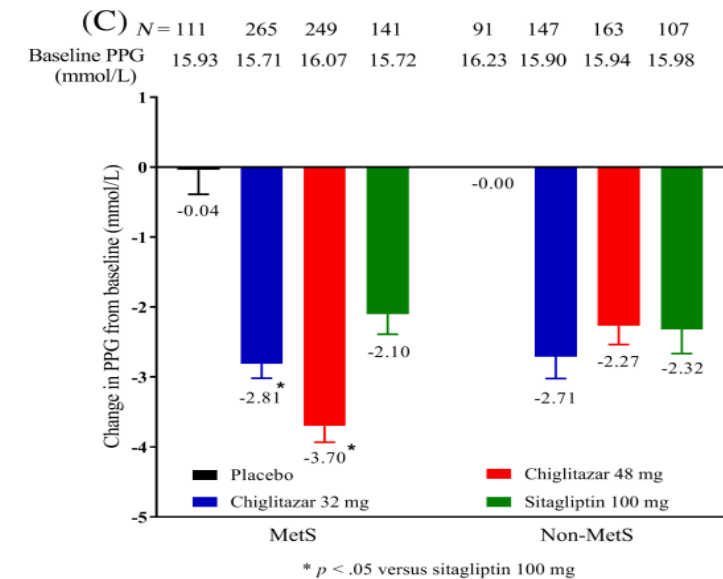
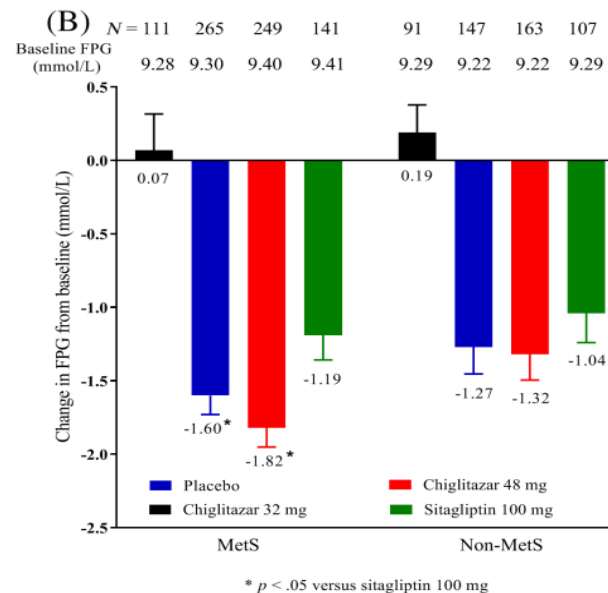
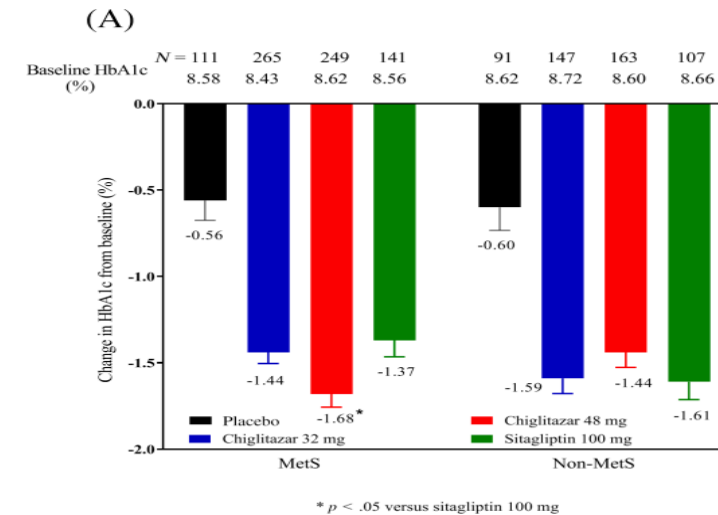
- Sensibilità insulinica;
- Metabolismo lipidico;
- Termogenesi.



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*