



~~DIABETES~~ REMISSION

Dott.ssa Marina Valenzano
S.S.D. Diabetologia e Malattie Metaboliche

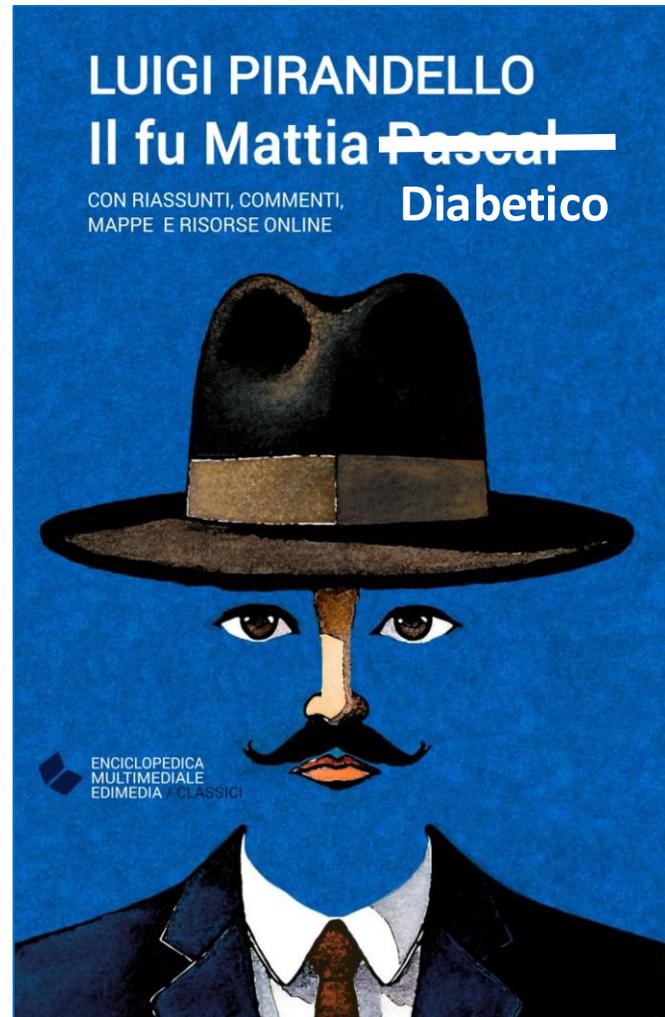


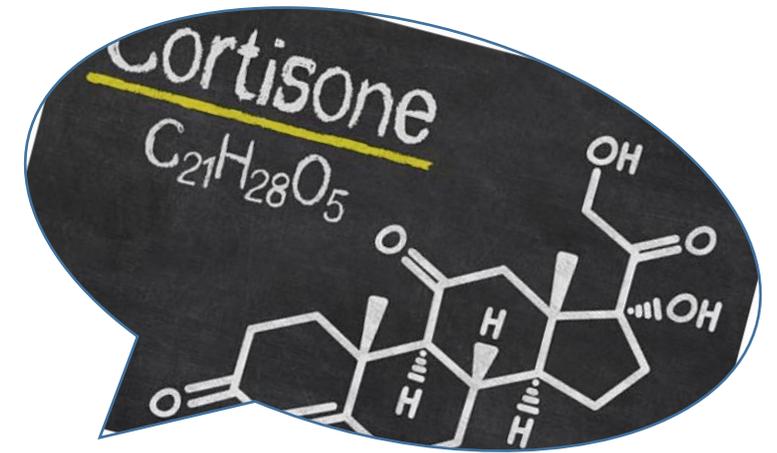
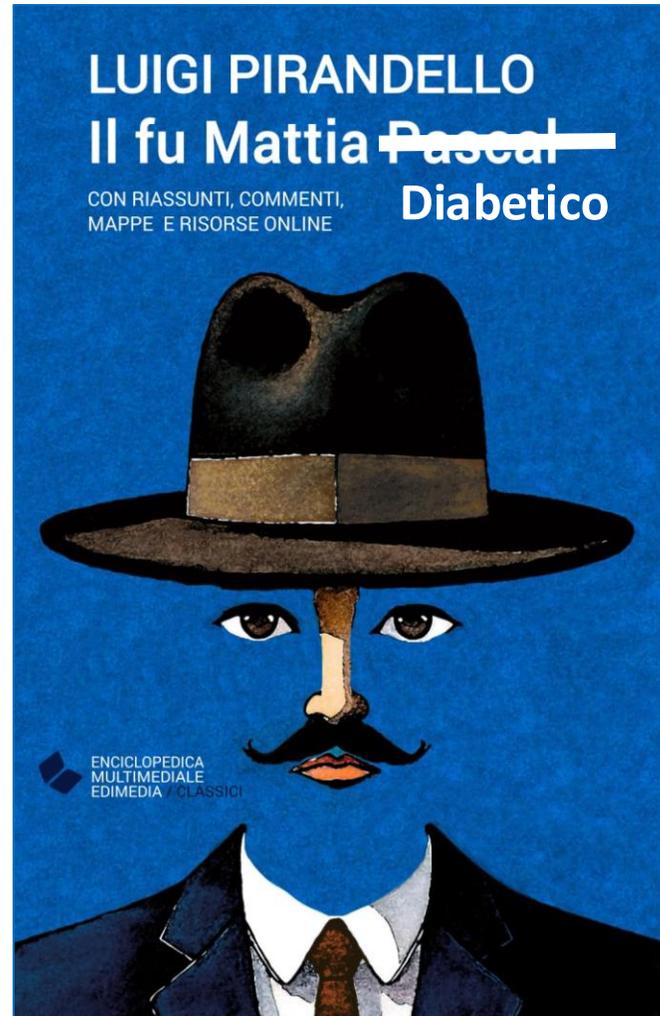
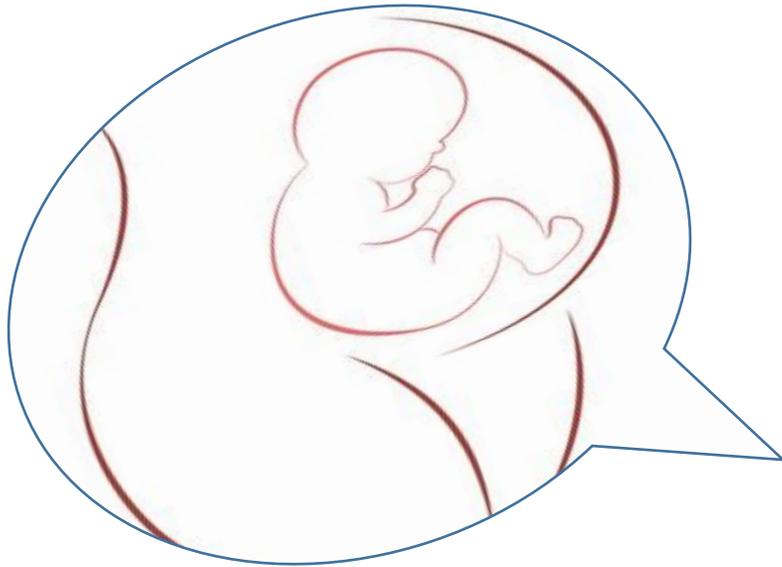
A.S.L. TO4

*Azienda Sanitaria Locale
di Ciriè, Chivasso e Ivrea*



Chi è il «fu diabetico»?







È possibile?

Table 3—Incidence rates of remission for the full cohort and stratified by time since diagnosis

	Total person-years at risk*	Incident events (n)	7-Year cumulative incidence (95% CI)†	Incidence rate per 1,000 person-years (95% CI)
Any remission				
All	586,725	1,761	1.60% (1.53–1.68)	3.00 (2.86–3.14)
Time since diagnosis <2 years (n = 18,451)	88,473	776	4.55% (4.25–4.88)	8.77 (8.15–9.39)
Time since diagnosis 2–3 years (n = 18,127)	89,526	424	2.54% (2.31–2.79)	4.74 (4.29–5.19)
Time since diagnosis 4–5 years (n = 15,122)	75,304	228	1.67% (1.46–1.89)	3.03 (2.63–3.42)
Time since diagnosis 6–9 years (n = 20,270)	102,270	152	0.82% (0.70–0.96)	1.49 (1.25–1.72)
Time since diagnosis ≥10 years (n = 30,326)	147,333	98	0.37% (0.30–0.45)	0.67 (0.53–0.80)
Baseline diabetes therapy, no medication (n = 13,502)	62,009	1,538	12.33% (11.76–12.93)	24.80 (23.56–26.04)
Baseline diabetes therapy, OHA only (n = 84,968)	419,376	212	0.28% (0.24–0.32)	0.51 (0.44–0.57)
Baseline diabetes therapy, insulin (n = 22,625)	105,340	11	0.05% (0.03–0.10)	0.10 (0.04–0.17)
Partial remission	587,341	1,615	1.47% (1.40–1.54)	2.75 (2.62–2.88)
Complete remission	593,216	140	0.14% (0.12–0.16)	0.24 (0.20–0.28)
Prolonged remission	170,356	6	0.007% (0.003–0.02)	0.035 (0.007–0.063)

OHA, oral hypoglycemic agent. *Defined as the total number of person-years 12 months after cohort inception for partial and complete remission, and after 60 months for prolonged remission. †Defined as 100% minus the cumulative survival probability calculated using the Kaplan-Meier method.



Che cos'è e che cosa non è

DEF. DI USO COMUNE

- ~~Cure~~
- ~~Reversali~~
- ~~Resolution~~

DEF. CONSENSUS 2009

- ~~Parziale (HbA1c 6-6,5%)~~
- ~~Totale (HbA1c < 6,5%)~~
- ~~Prolungata (≥ 5 anni)~~

Non vi sono sufficienti evidenze per standardizzare un limite temporale

Non si devono utilizzare definizioni che sottintendano

- Un precedente errore diagnostico
- Una completa 'restitutio ad integrum'

La 'non evidenza di malattia' è una **condizione diversa dalla guarigione**, in quanto i soggetti **restano suscettibili** allo sviluppo di malattia e delle sue complicanze e questo implica, perlomeno, la necessità di un monitoraggio nel tempo

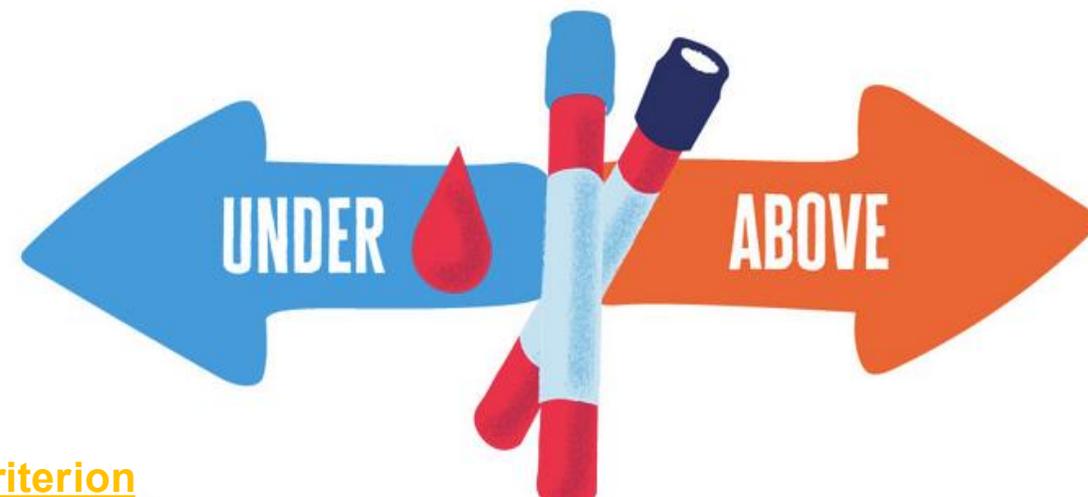


Se io avessi un mondo come piace a me, là tutto sarebbe assurdo: niente sarebbe com'è, perché tutto sarebbe come non è, e viceversa! Ciò che è, non sarebbe e ciò che non è, sarebbe!



Come si misura?

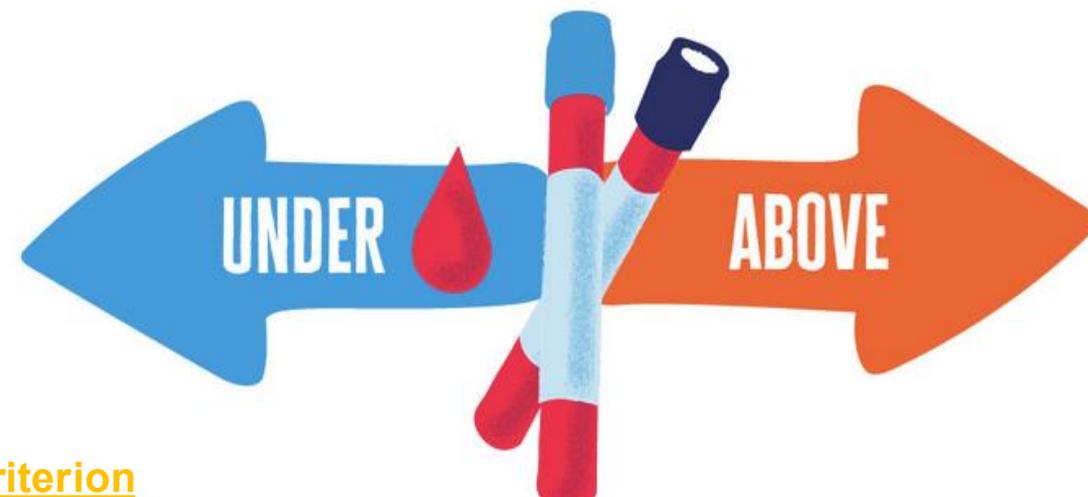
- **HbA1c: OK** generally **reliable** and the **simplest** and most **widely understood**
- **HGT: NO**
- **FPG: NI** can in some settings be used as an **alternate criterion** for remission, just as a value higher than that level is an alternative for initial diagnosis of T2D
- **OGTT: NO** metabolic **surgical interventions can alter the usual patterns of glycemic response** to oral glucose
- ...



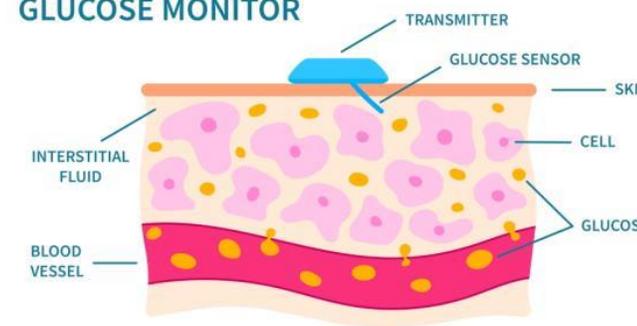


Come si misura?

- **HbA1c: OK** generally **reliable** and the **simplest** and most **widely understood**
- **HGT: NO**
- **FPG: NI** can in some settings be used as an **alternate criterion** for remission, just as a value higher than that level is an alternative for initial diagnosis of T2D
- **OGTT: NO** metabolic **surgical interventions** can alter the usual patterns of **glycemic response** to oral glucose
- **CGM: OK** In cases where the accuracy of HbA1c values is uncertain, CGM can be used to assess the correlation between mean glucose and HbA1c and identify patterns outside the usual range of normal. In some circumstances, an eA1C or **GMI <6.5%** can be considered an **equivalent criterion**



CONTINUOUS GLUCOSE MONITOR





Esistono diversi tipi di remissione?

INTERVENTO	CRITERI	TIMING
Stile di vita	HbA1c < 6,5%	Dopo almeno 6 mesi dall'avvio delle modifiche sullo stile di vita e 3 mesi dalla sospensione di farmaci
Farmacoterapia	HbA1c < 6,5% in assenza di trattamento	Dopo almeno 3 mesi dalla sospensione
Chirurgia bariatrica	HbA1c < 6,5% post intervento	Dopo almeno 3 mesi dall'operazione e dalla sospensione di farmaci

I farmaci andrebbero sospesi per il tempo sufficiente ad esaurirne l'effetto biologico, anche sulle modifiche dei valori di HbA1c
Tuttavia ad oggi non vi sono dati sulla sicurezza di questo approccio



Esistono diversi tipi di remissione?

INTERVENTO	CRITERI	TIMING
Stile di vita	HbA1c < 6,5%	Dopo almeno 6 mesi dall'avvio delle modifiche sullo stile di vita e 3 mesi dalla sospensione di farmaci
Farmacoterapia	HbA1c < 6,5% in assenza di trattamento	Dopo almeno 3 mesi dalla sospensione
Chirurgia bariatrica	HbA1c < 6,5% post intervento	Dopo almeno 3 mesi dall'operazione e dalla sospensione di farmaci
...Amministrativo?	???	???

I farmaci andrebbero sospesi per il tempo sufficiente ad esaurirne l'effetto biologico, anche sulle modifiche dei valori di HbA1c
Tuttavia ad oggi non vi sono dati sulla sicurezza di questo approccio



Esistono diversi tipi di remissione?

REVOCA ET013

▼ Annulla esenzione	
ASL emittente	PIEMONTE TO4
Esenzione	013
Livello esenzione	NAZIONALE
Tipologia esenzione	MALATTIE CRONICHE
Diagnosi	DIABETE MELLITO
Data emissione (gg/mm/aaaa)	28/02/2003
Data annullamento (gg/mm/aaaa)	08/04/2025
Note	
<input type="button" value="annulla"/>	<input type="button" value="salva"/>

CANCELLAZIONE REGISTRO REGIONALE

- Mancanza requisiti clinici (SSN)
- Revisione periodica o mancato aggiornamento documentazione (presso ASL/Regione)
- Trasferimento (ad altra Regione)

Legge 833/1978 e le successive modifiche
Articolo 13 per applicazione regionale

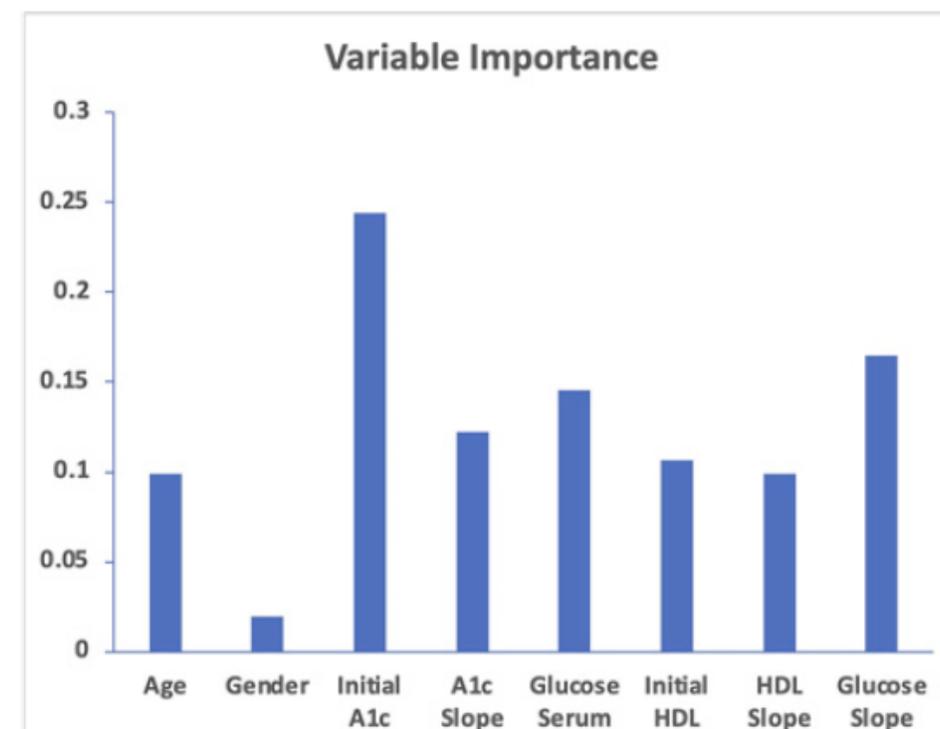


Chi va in remissione?

Possibili predittori di remissione:

- Età
- C peptide
- **HbA1c iniziale**
- Durata DM
- BMI
- **Entità calo ponderale**
- N° farmaci
- Tempestività intervento

...o di progressione?



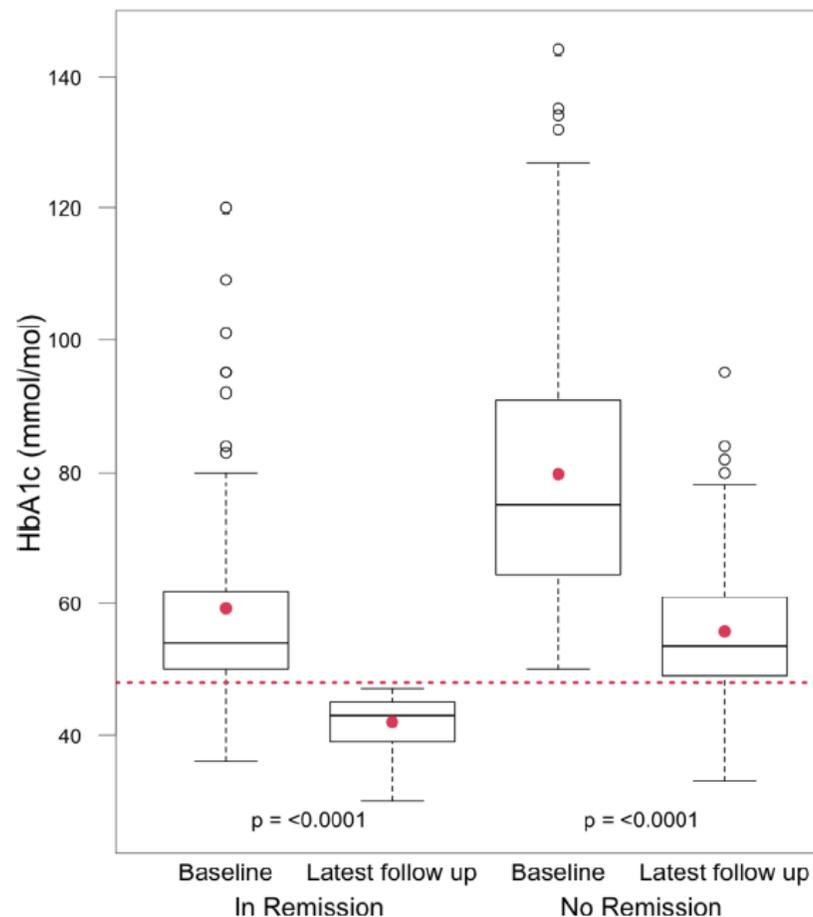
Il pre-diabete ha un tasso di progressione
del **5-10%/anno**



Chi va in remissione? Predizione

- HbA1c iniziale

Soglia 6,5%



1. Those who achieve remission start with a lower average HbA1c.

2. Those who do not achieve remission show a greater improvement in HbA1c

The horizontal dotted line is at 48 mmol/mol. Individuals below this line may have achieved remission

Figure 3 Baseline and latest follow-up HbA1c figures in mmol/mol divided into remission and no-remission groups shown as box and whisker graphs. Mean duration of the low-carbohydrate diet 33 months. HbA1c, Glycated Haemoglobin

What predicts drug-free type 2 diabetes remission? Insights from an 8-year general practice service evaluation of a lower carbohydrate diet with weight loss; BMJ 2023



Chi va in remissione? Predizione

- Entità calo ponderale

Soglia 5-10%

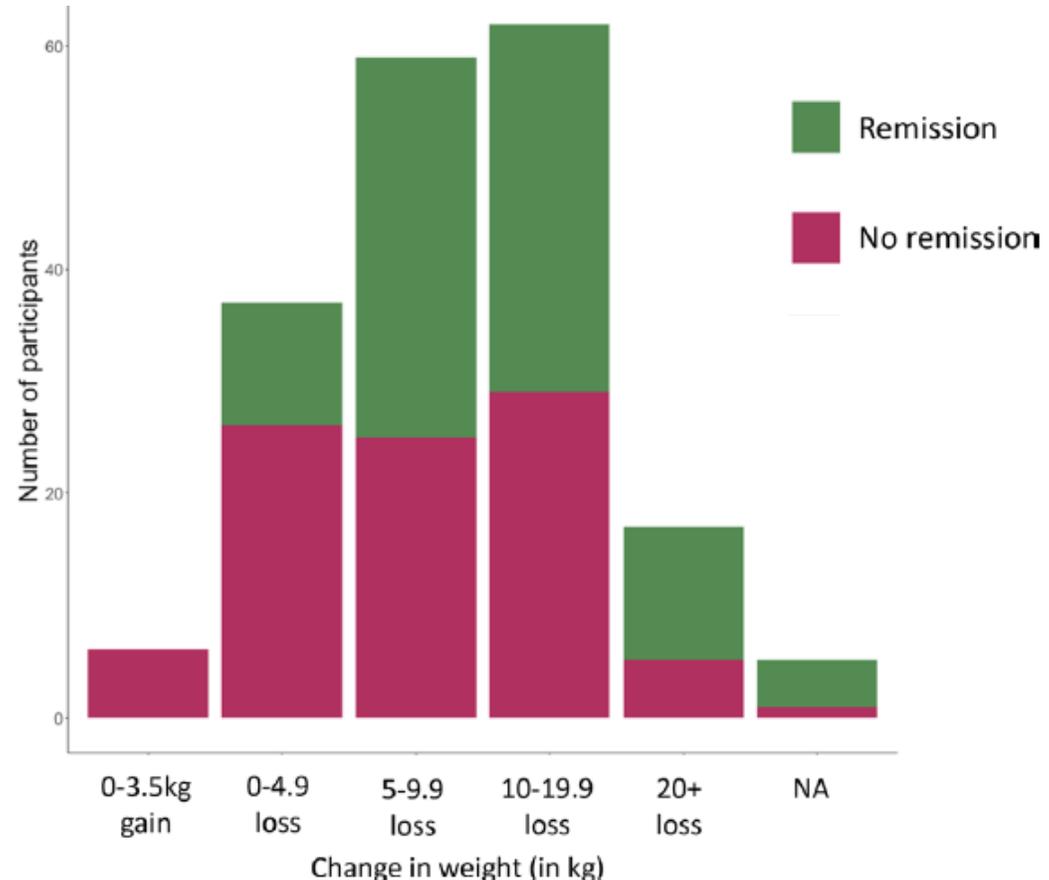


Figure 2 Number of patients divided into those who achieve remission and those who do not plotted against change in weight (in kg). NA, not applicable.

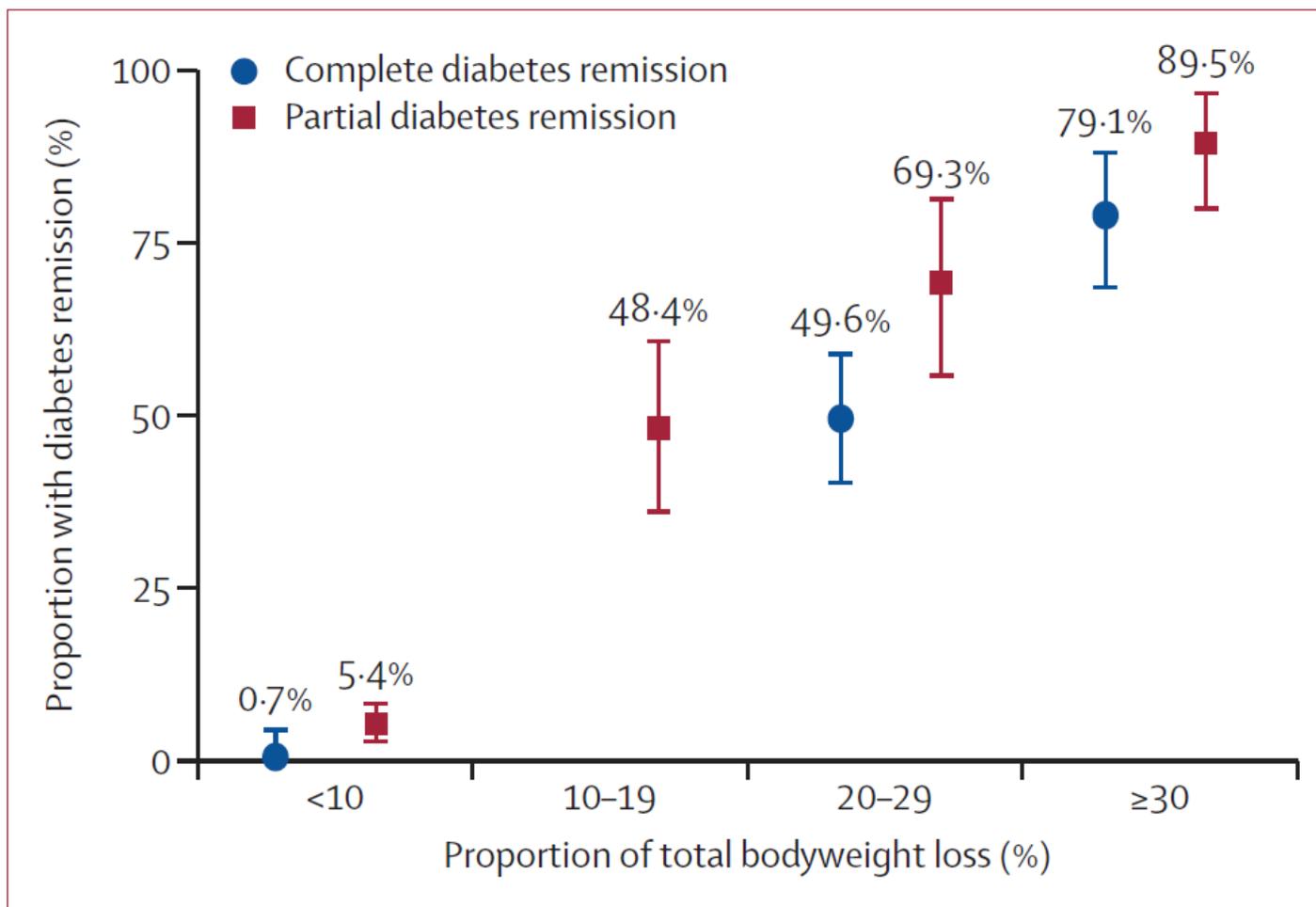
What predicts drug-free type 2 diabetes remission? Insights from an 8-year general practice service evaluation of a lower carbohydrate diet with weight loss; BMJ 2023



Chi va in remissione? Predizione

- **Entità calo ponderale**

Soglia 10-15%



Impact of bodyweight loss on type 2 diabetes remission: a systematic review and meta-regression analysis of randomised controlled trials; Lancet Diab Endocrinol 2025



Come si ottiene? Terapie e meccanismi





Come si ottiene? Terapie e meccanismi

- **Insulino-resistenza**
- **Esaurimento beta-cellulare**
- **Foregut hypothesis**
- **Ricircolo entero-epatico acidi biliari**
- **Microbiota**

L'**insulino-resistenza** è un fattore **non sufficiente** e **non necessario** per la progressione verso il DM2.

L'**iperinsulinismo** è conseguenza dell'obesità e non necessariamente conseguenza o sinonimo di insulino-resistenza.

L'insulino-resistenza è una risposta mal-adattativa che si instaura quando **le scorte energetiche sono «sature»**.

L'**esaurimento beta-cellulare** si instaura a seguito di una prolungata iperattività.



Come si ottiene? Terapie e meccanismi

How type 2 diabetes remission works



‘Fat treshold’

Soglia oltre la quale l’accumulo di tessuto adiposo non si limita allo strato sottocutaneo, ma coinvolge gli organi vitali

Che cosa aumenta la soglia di tollerabilità?

- **Diete ipocaloriche**
- **Esercizio aerobico**
- **Gestione dello «stress»**
- **Routine del sonno**



Come si ottiene? Dieto-terapie

Very low calories diet (VLCD)

500-800 kcal

Consistono in pasti liquidi/precostituiti per rimpiazzare la normale alimentazione

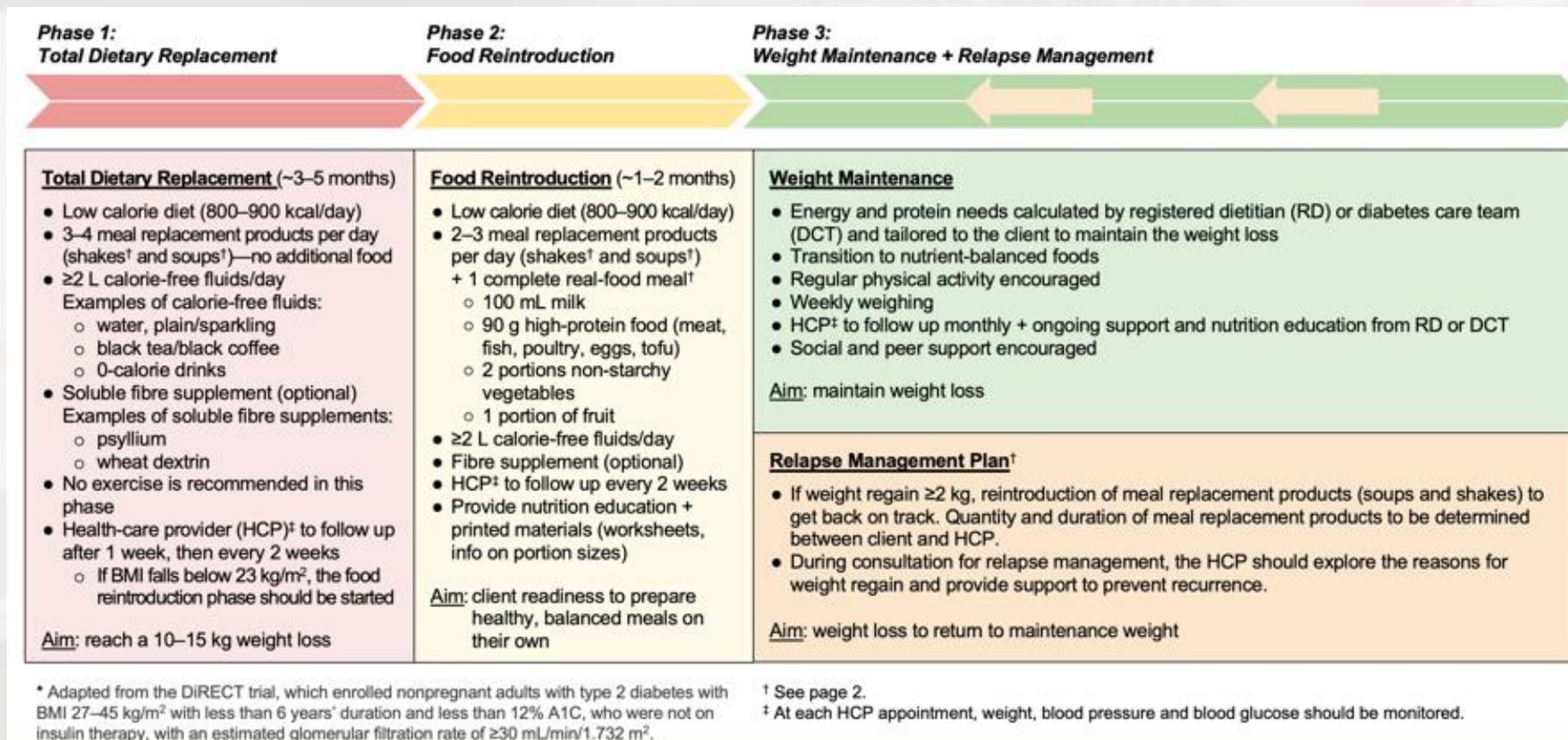
+ Total diet replacement

3-4 pasti con prodotti ad hoc

(Shakes/soup)

12-20 settimane

- **Look AHEAD**
(secondary analysis)
- **DiRECT (RCT)** → → →
- **DIADEM (RCT)**





Come si ottiene? Terapie orali e iniettive

GLP1RA e GIP/GLP1RA sono attualmente **gli unici trattamenti** ipoglicemizzanti che consentano ai pazienti con DM2 di raggiungere un **calo ponderale > 10%**

- 28,7% **semaglutide 1 mg**
- 45,6% **semaglutide 2,4 mg**
- 60,5% **tirzepatide 10 mg**
- 64,8% **tirzepatide 15 mg**

GLP1RA e GIP/GLP1RA hanno consentito di raggiungere la **remissione** in una quota elevata di pazienti con **pre-diabete (o di prevenirne la progressione)**

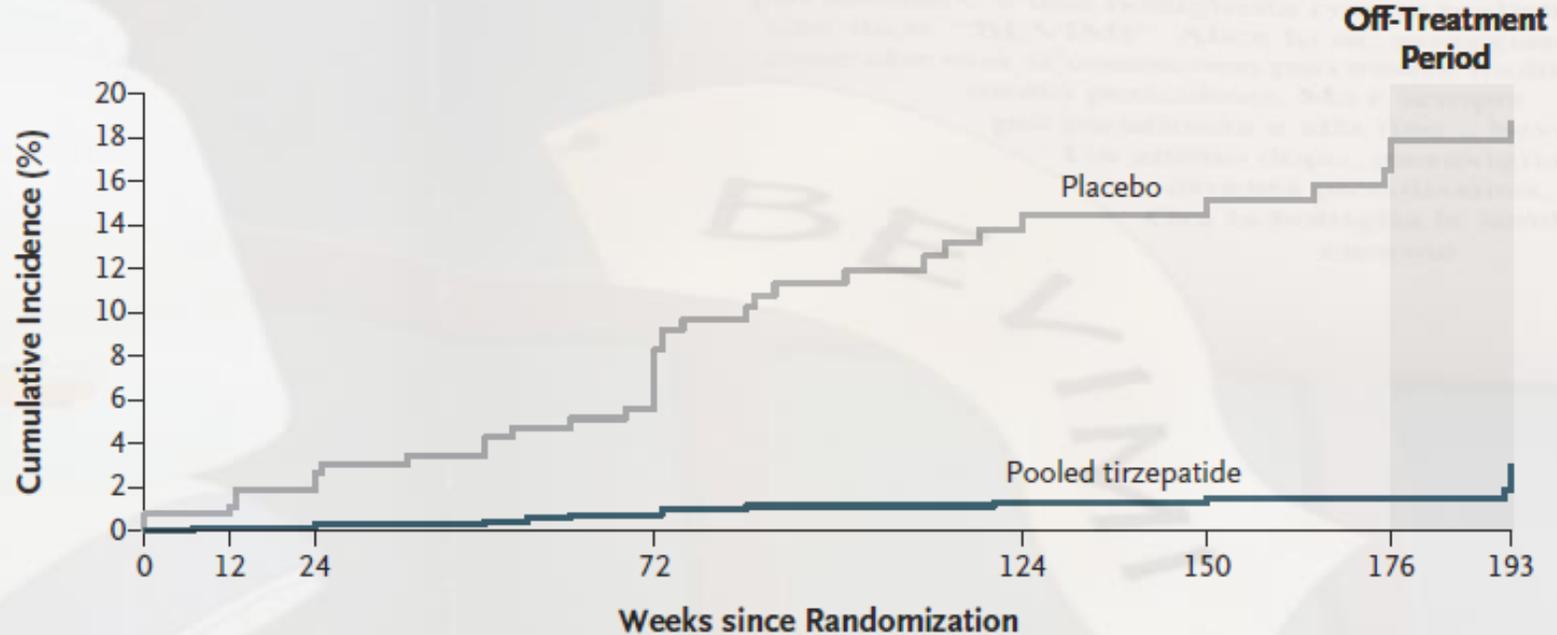
- 66% vs 0% **Liraglutide 3 mg** vs placebo
- 80-84% vs 37-48% **Liraglutide 2,4 mg** vs placebo (**STEP-5, STEP-1**)
- 76% vs 10% **Semaglutide 50 mg** vs placebo (**OASIS-1**)
- 95% vs 65% **Tirzepatide** vs placebo in pre-diabetici (**SURMOUNT1**)

% di pazienti



Come si ottiene? Terapie orali e iniettive

C Incidence of Type 2 Diabetes



No. at Risk

Placebo	270	266	257	209	137	126	121	99
Pooled tirzepatide	762	751	742	700	581	570	557	494

No. of Participants with Diagnosis

Placebo	2	3	7	20	31	32	36	37
Pooled tirzepatide	0	1	2	5	9	10	10	18



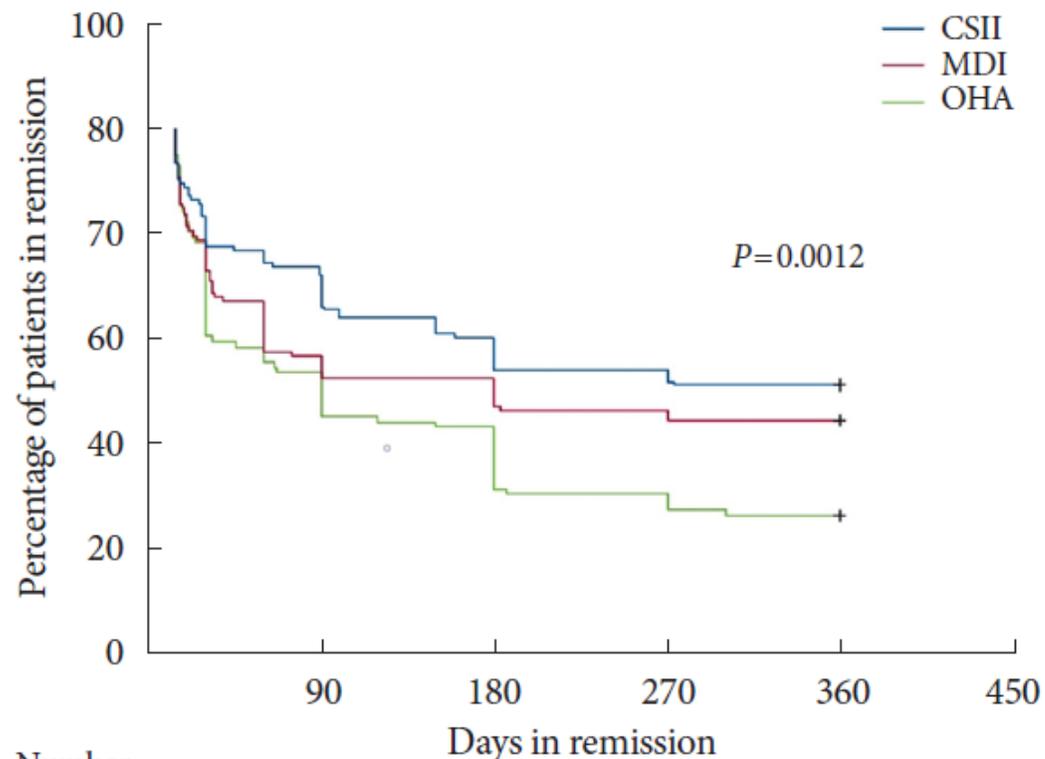
Come si ottiene? Terapia insulinica... e tecnologia

Il trattamento insulinico intensivo **riduce la glucotossicità** e preserva le beta-cellule.

Remission rate

- 51,1% **CSII**
- 44,9% **MDI**
- 26,7% **OAD**

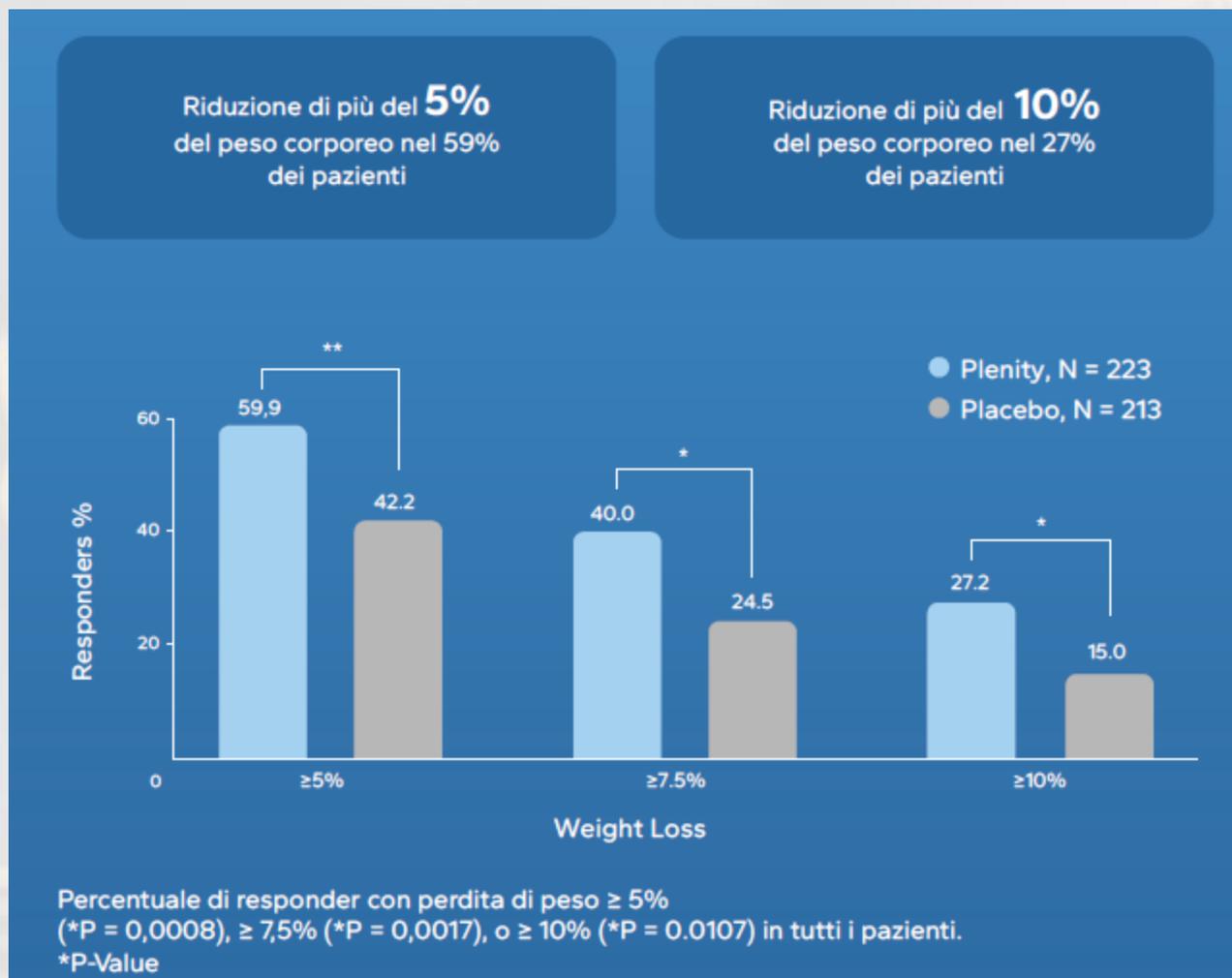
Treatment maintained for 2 weeks after remission
(FPG > 110 mg/dl,
PPG < 140 mg/dl)



Number at risk	90	180	270	360
CSII 133	95	79	71	67
MDI 118	66	61	54	52
OHA 101	53	43	30	26

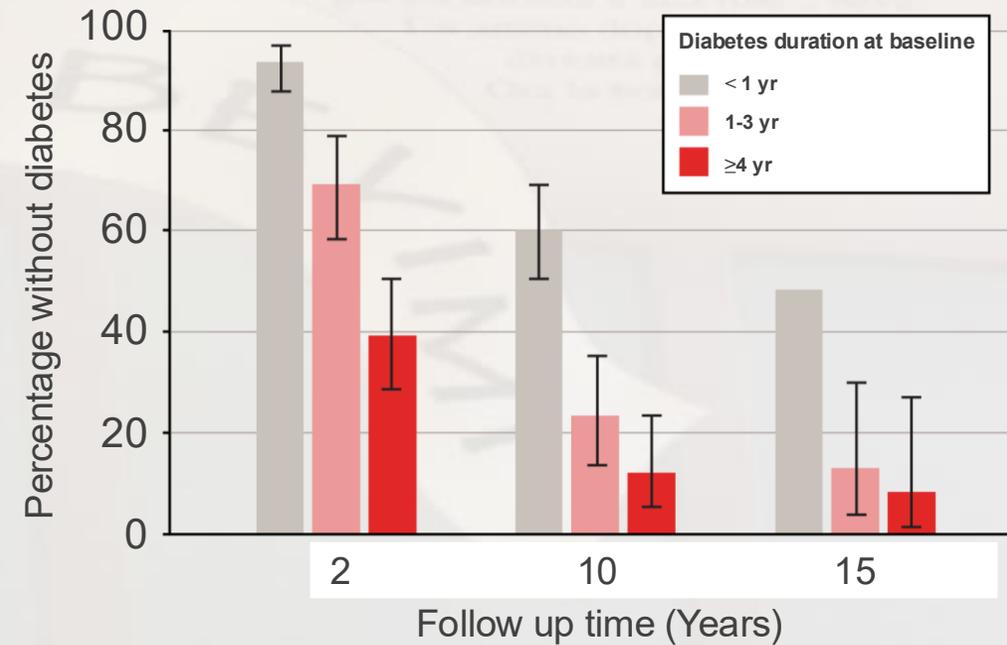
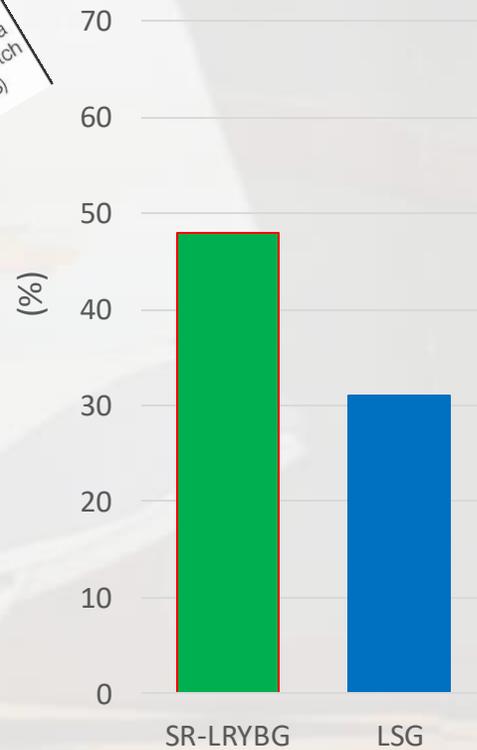
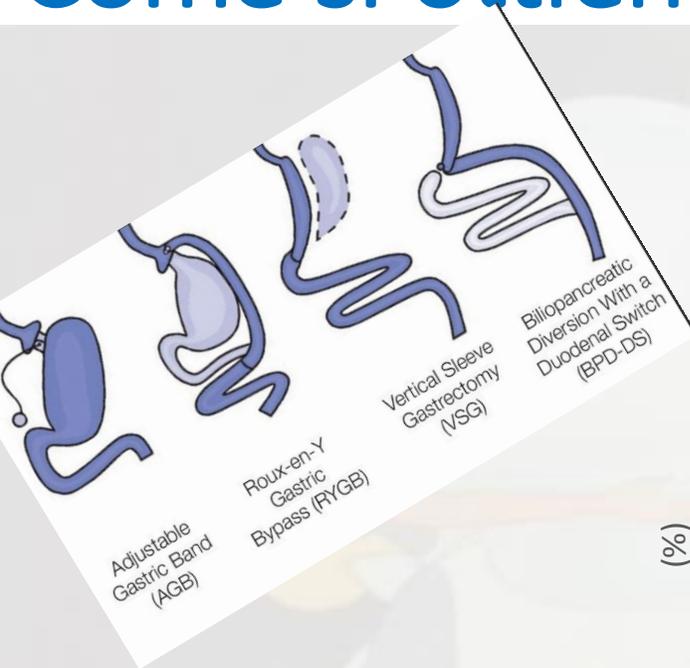


Come si ottiene? Dispositivi e tecnologia!





Come si ottiene? Terapie e chirurgia bariatrica



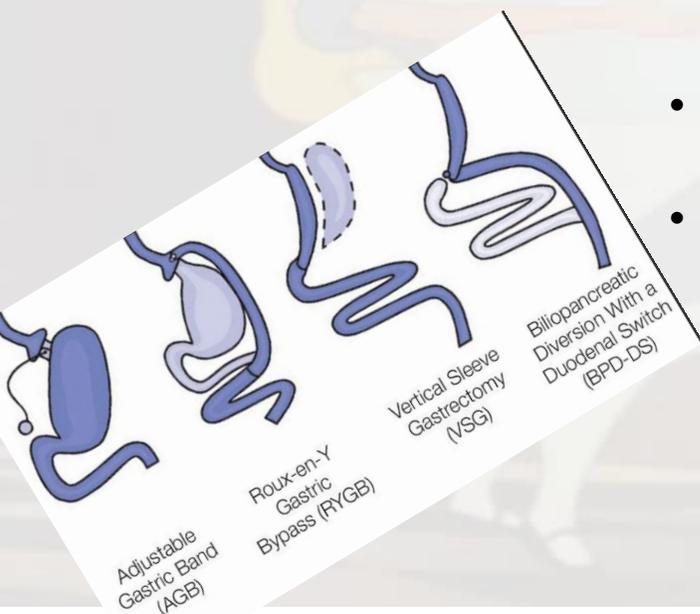


Come si ottiene? Terapie e chirurgia bariatrica

Purtroppo, il **20-25% riprende peso** e/o ottiene **calo ponderale < 50%** a 18-24 mesi

Tricks and Tips nel perioperatorio:

- **SGLT2i** riducono dumping syndrome precoce
- **Metformina**: assorbimento aumentato del 50%
- Evidenze limitate su **GLP1-RA** post-operatorio, ma dimostrato effetto su *weight regain*
- Ricordarsi di ridurre **insulina** almeno 20% per chi in trattamento e affronta intervento





Ci sono dei rischi? Chi va piano va sano ...e lontano?





Ci sono dei rischi? Chi va piano va sano

Table 2
Potential side effects of rapid weight loss

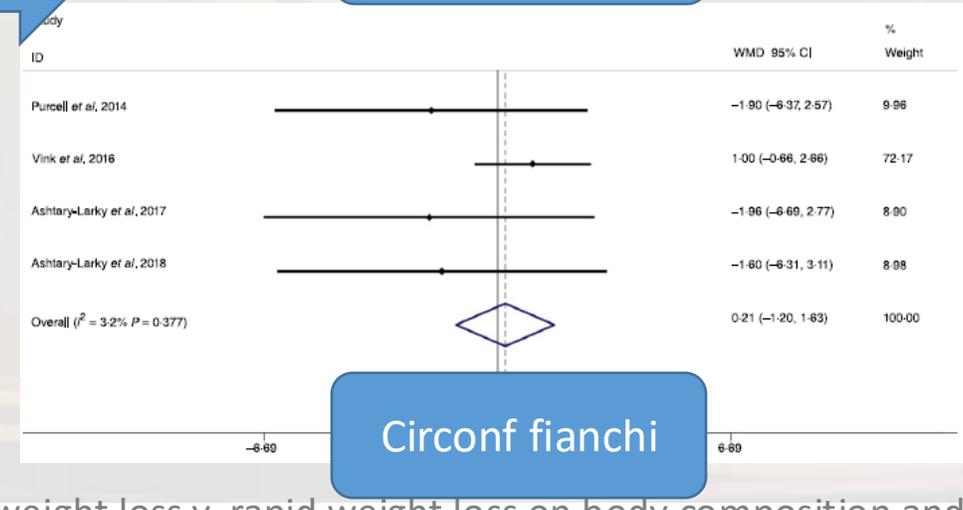
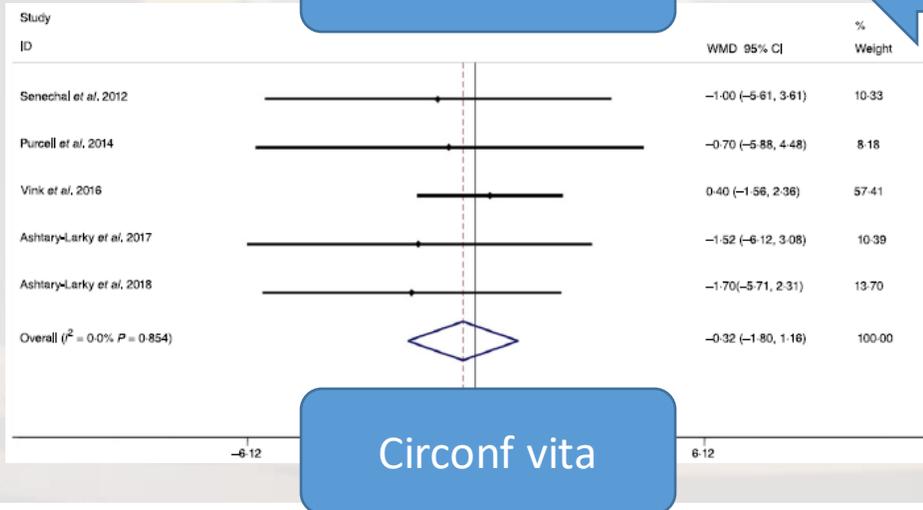
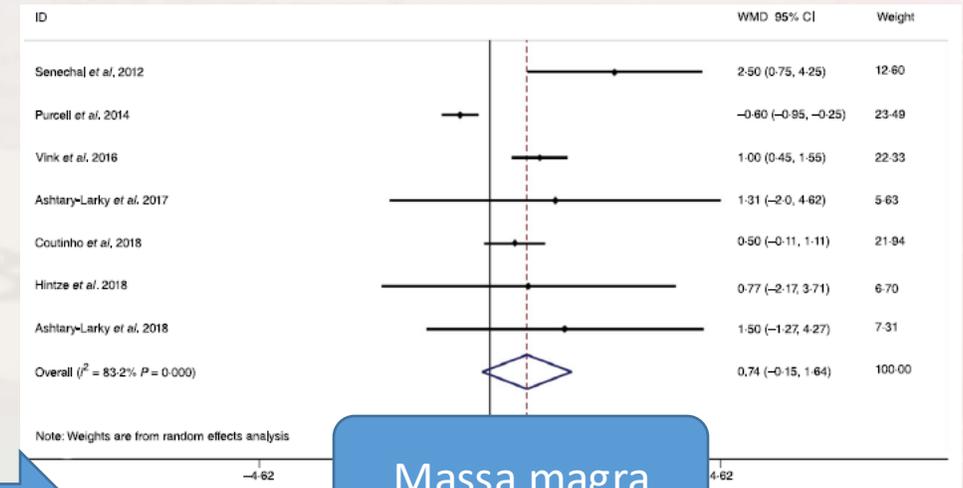
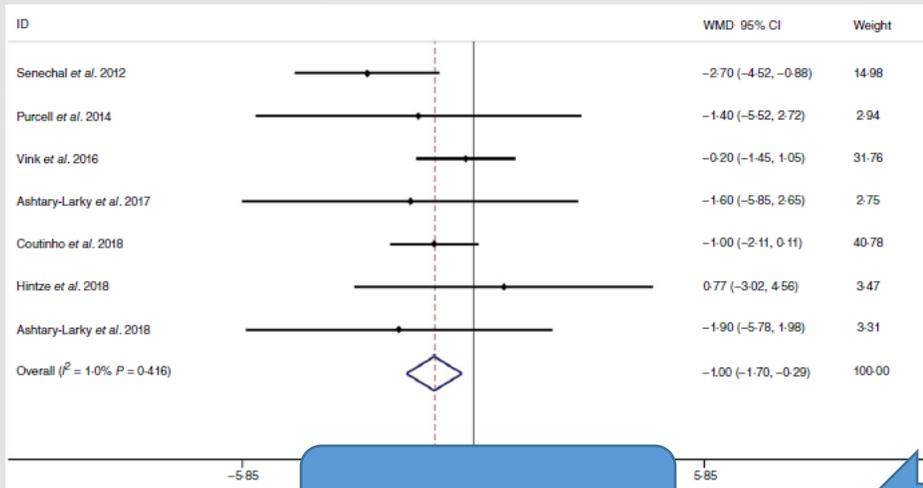
Physiological	Moderate-to-severe dehydration
	Depressed immune function
	Hormonal imbalance
	Reduced bone density
	Temporary growth impairment
	Hyperthermia
	Reduced muscle strength
	Reduced plasma and blood volume
	Lower renal blood fluid and the volume of liquid filtered by the kidneys
	Comprised thermoregulation
	Electrolytic imbalances
	Nausea
	Cramps
	Kidney failure (improper use of diuretics)
	Vomiting
	Fainting
	Death (in the most extreme cases)

Psychological	Mental fatigue
	Increased tension
	Sleepiness
	Headaches
	Mood swings (such as increased anger and irritability)
	Reduced cognition and processing speed
	Reduced vigor
	Increased risk of developing eating disorders
Performance	Reduced time to exhaustion in aerobic activities
	Reductions in anaerobic performance
	Decreased myocardial efficiency
	Decreases in maximum oxygen consumption

(1-4,6-9,13-21,23-25,27-37,39,40,42).



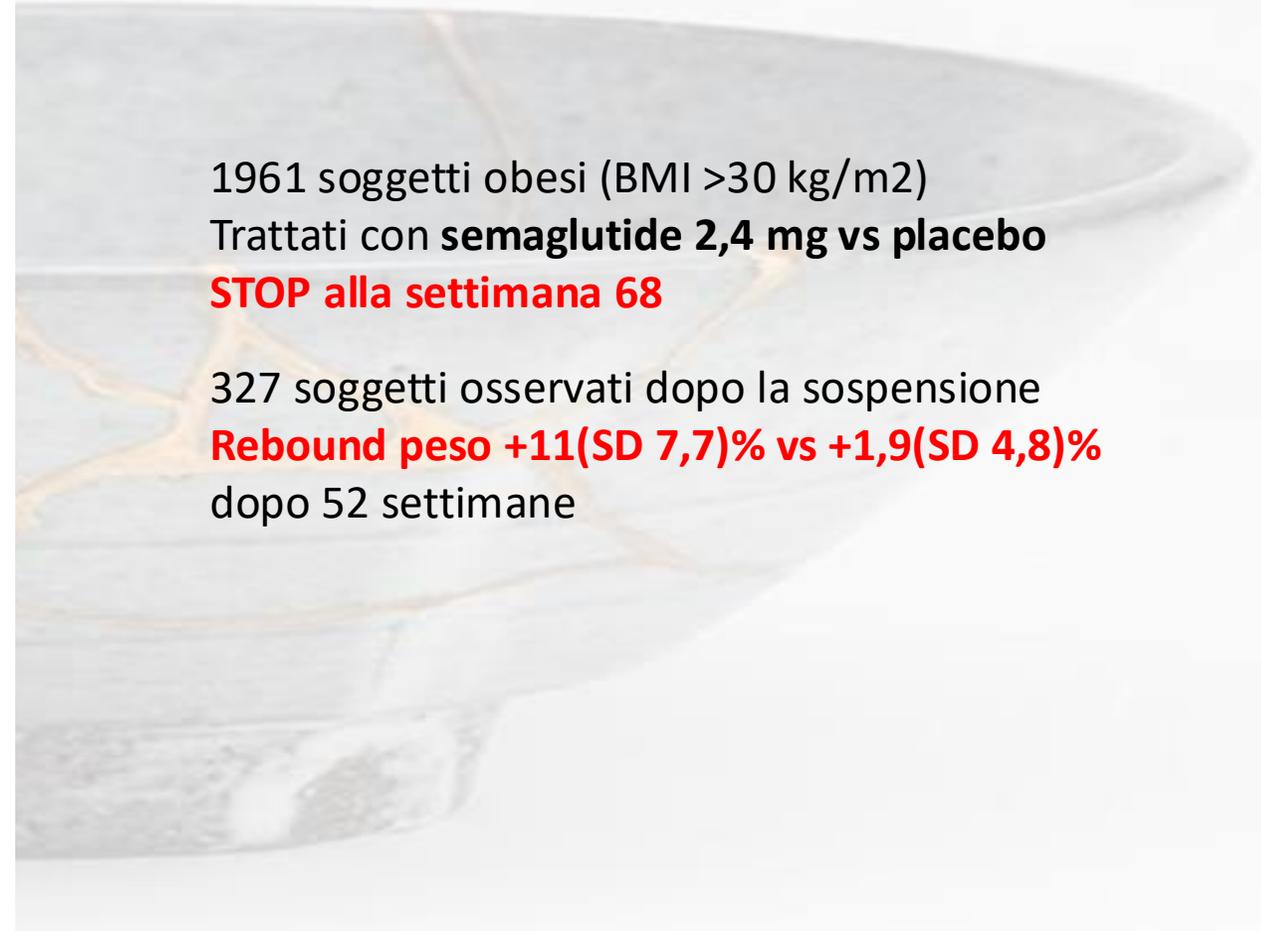
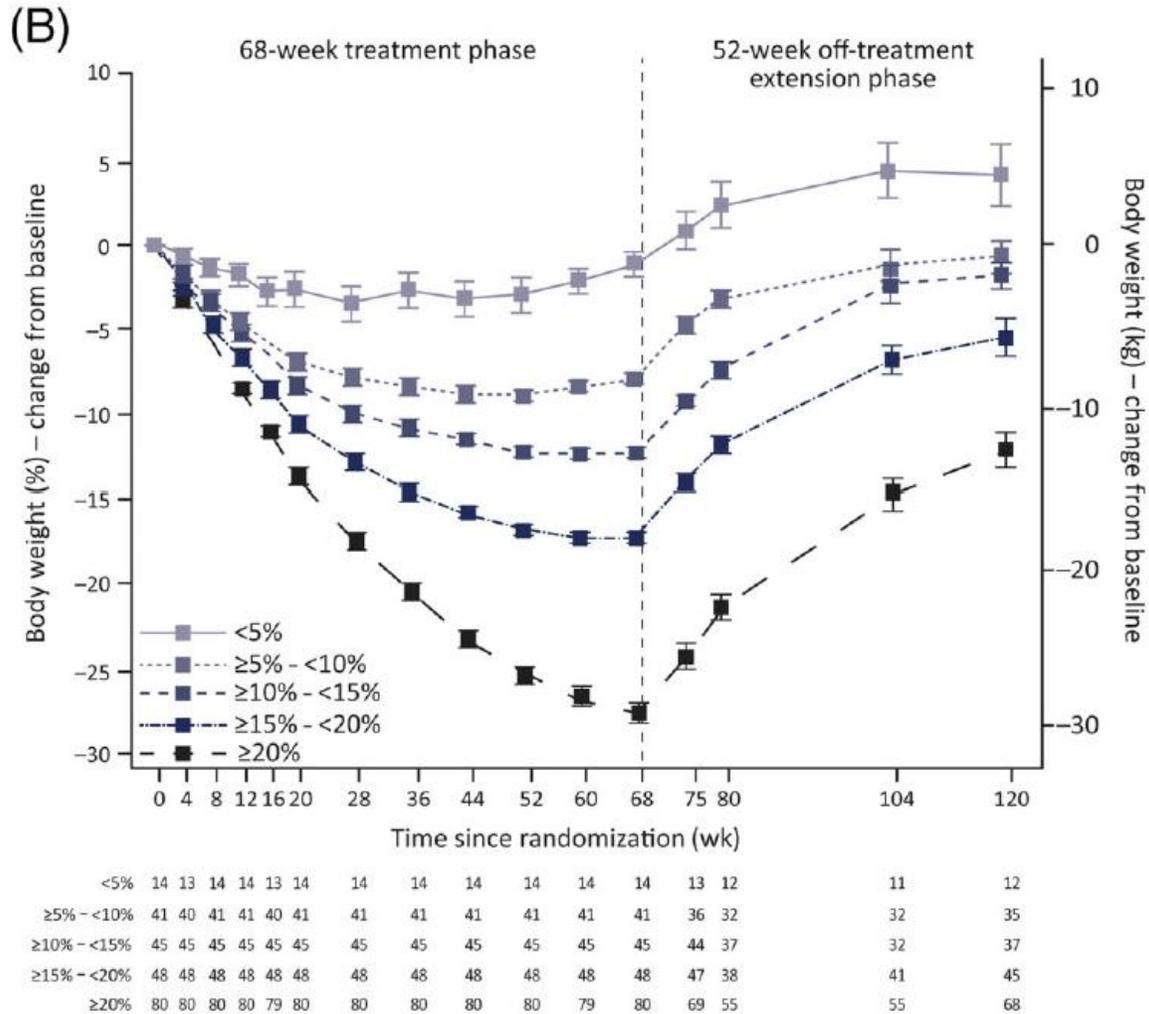
Ci sono dei rischi? Chi va piano va sano



Effects of gradual weight loss v. rapid weight loss on body composition and RMR: a systematic review and meta-analysis; BJA 2020



Ci sono dei rischi? Chi va piano va sano ...e lontano?



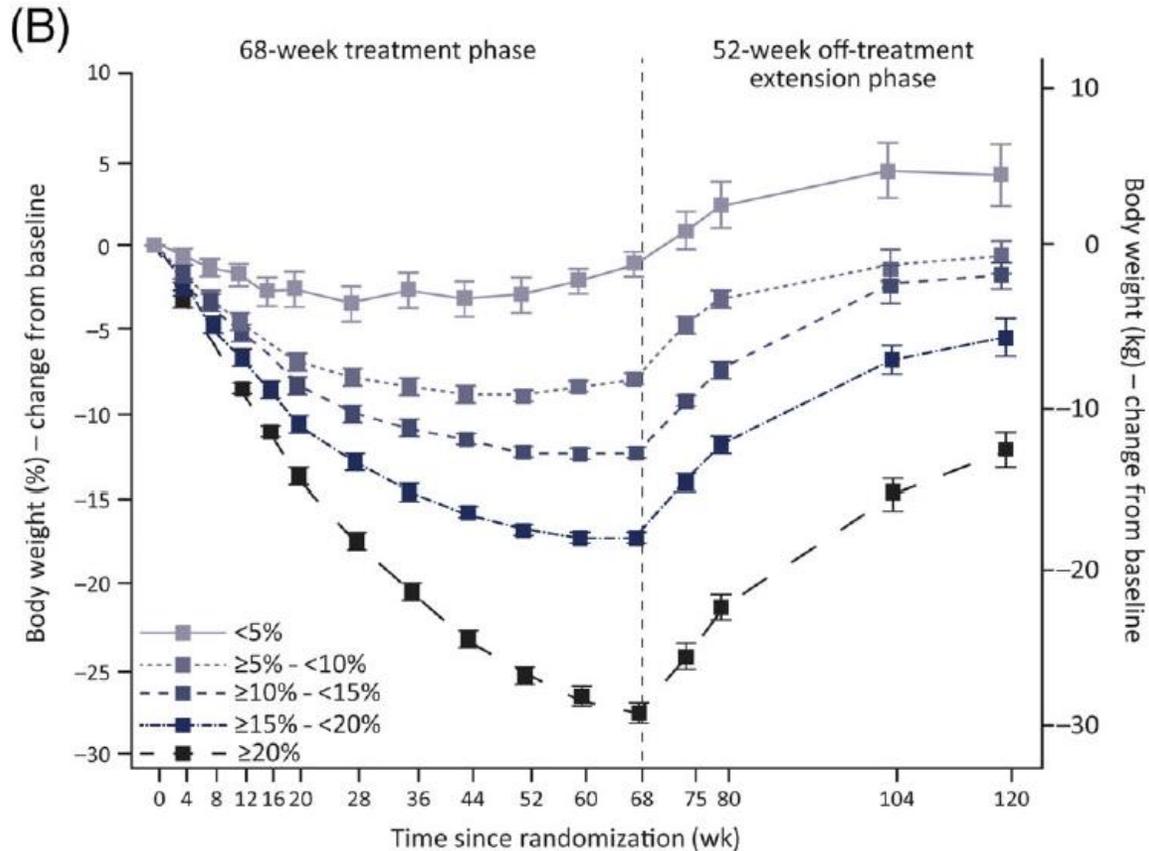
1961 soggetti obesi (BMI >30 kg/m²)
Trattati con **semaglutide 2,4 mg vs placebo**
STOP alla settimana 68

327 soggetti osservati dopo la sospensione
Rebound peso +11(SD 7,7)% vs +1,9(SD 4,8)%
dopo 52 settimane

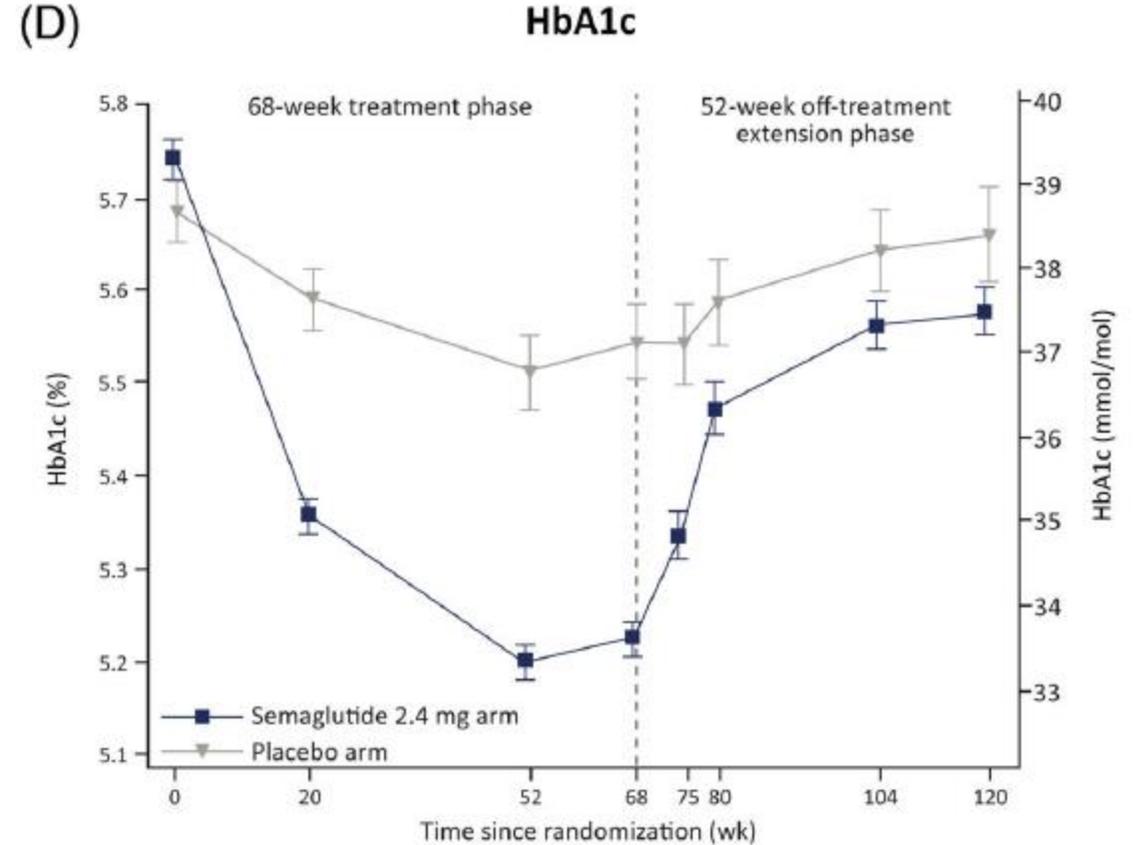
Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension; WILEY 2022



Ci sono dei rischi? Chi va piano va sano ...e lontano?



$<5\%$	14	13	14	14	13	14	14	14	14	14	14	14	13	12	11	12
$\geq 5\% - <10\%$	41	40	41	41	40	41	41	41	41	41	41	41	36	32	32	35
$\geq 10\% - <15\%$	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	44	37	32	37
$\geq 15\% - <20\%$	48	48	48	48	48	48	48	48	48	48	48	48	47	38	41	45
$\geq 20\%$	80	80	80	80	79	80	80	80	80	80	79	80	69	55	55	68



Semaglutide 2.4 mg arm	228	228	227	227	184	173	169	196
Placebo arm	99	98	98	95	84	77	78	81

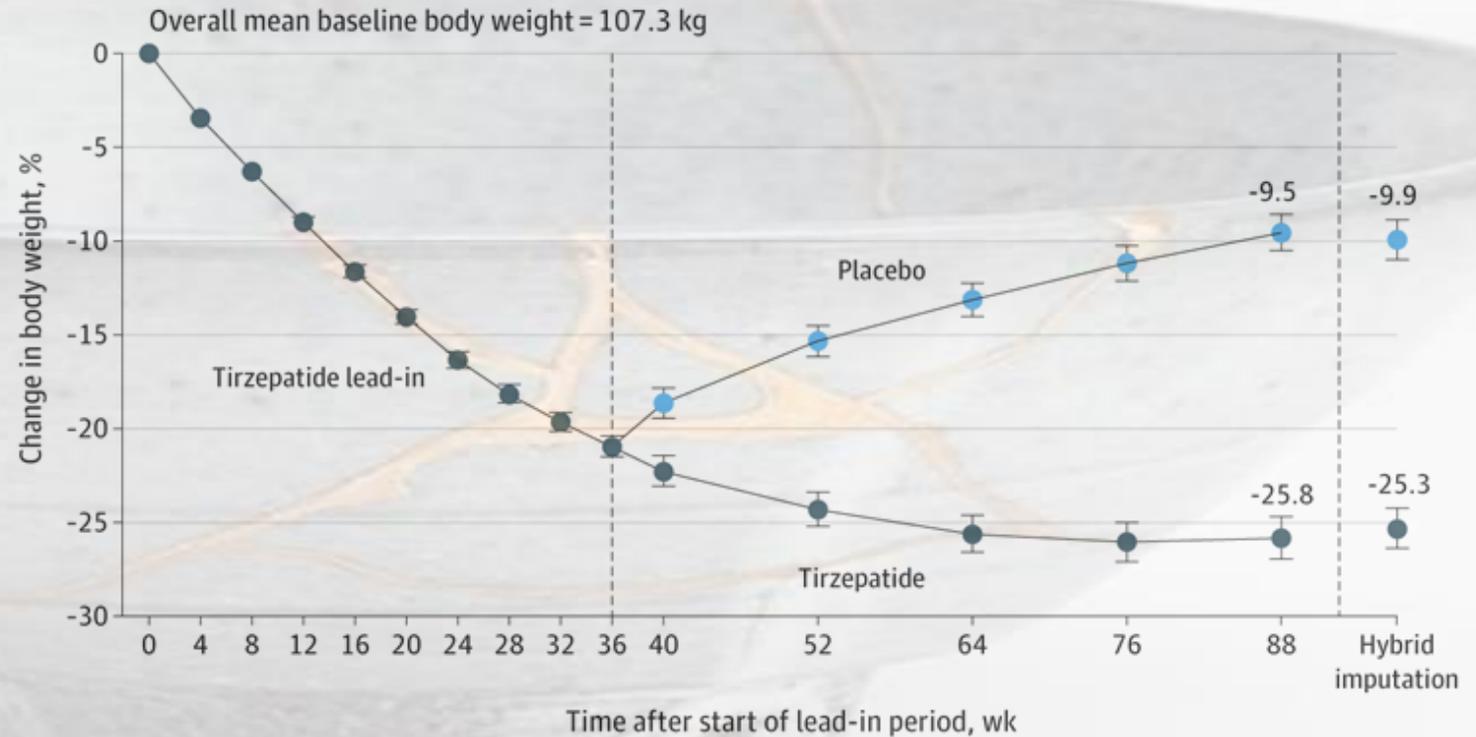
Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension; WILEY 2022



Ci sono dei rischi? Chi va piano va sano ...e lontano?

Figure 2. Effect of Tirzepatide vs Placebo on Body Weight and Waist Circumference

A Percent change in body weight (week 0-88)



No. at risk

Tirzepatide lead-in	670	666	669	668	667	667	669	663	659	670
Tirzepatide									335	333
Placebo									335	330
									328	317
									310	292
									310	289
									335	335

670 soggetti obesi (BMI >30 kg/m²)
Calo ponderale mantenuto
nell'80% vs 16% dei trattati
con **tirzepatide 10-15 mg vs placebo**



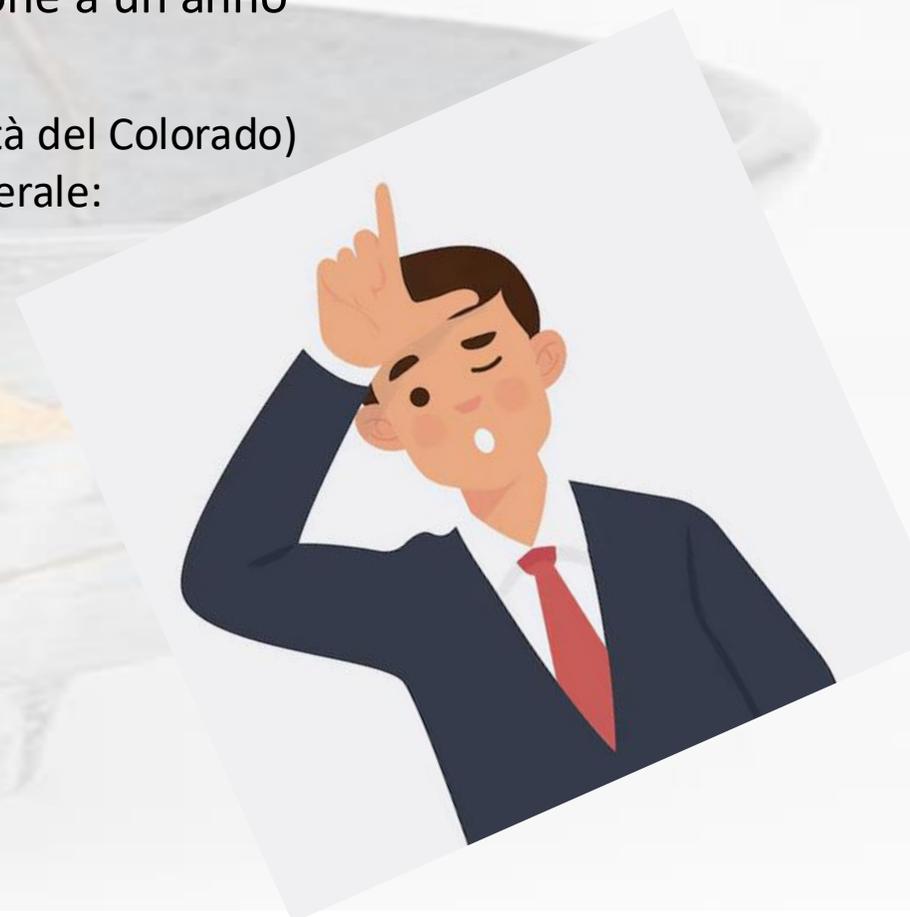
i Losers...

In generale soltanto **20%** sono **'successful weight losers'**

Successful = perdono 10% del peso e riescono a mantenere la riduzione a un anno

Secondo il National Weight Control Registry (10000 soggetti, coord. Università del Colorado) sono **predittori** e/o buone abitudini per favorire la persistenza dal calo ponderale:

- 1) Engaging in high levels of physical activity;
- 2) Eating a diet that is low in calories and fat;
- 3) Eating breakfast;
- 4) Self-monitoring weight on a regular basis;
- 5) Maintaining a consistent eating pattern; and
- 6) Catching “slips” before they turn into larger regains



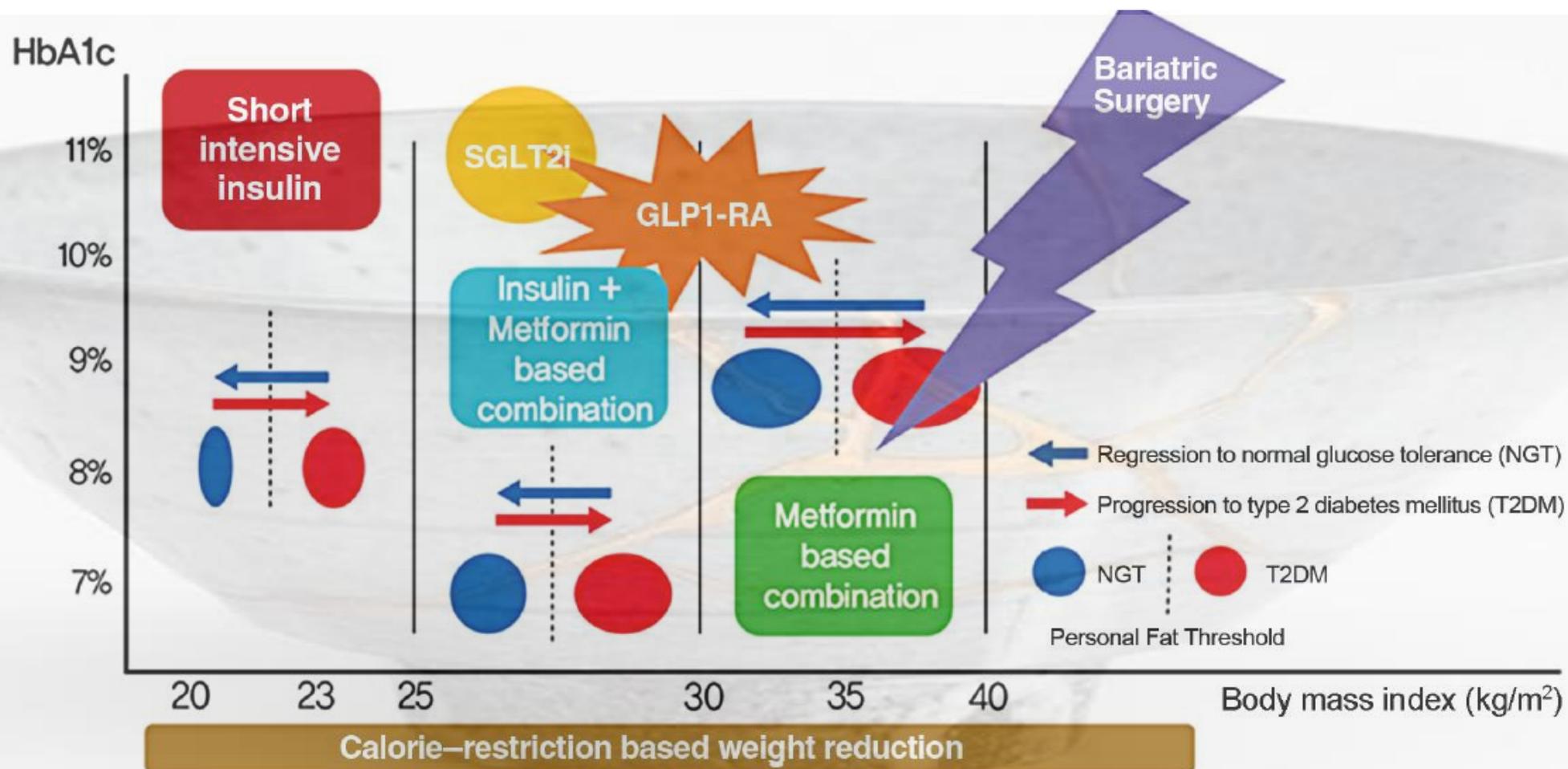


Ancora 2-3 slide di conclusioni...





Conclusioni (1)





Conclusioni (2)

Updating obesity management strategies: an audit of Italian specialists

Luca Busetto¹ · Maria Grazia Carbonelli² · Antonio Caretto³ · Annamaria Colao⁴ · Claudio Cricelli⁵ · Maurizio De Luca⁶ · Francesco Giorgino⁷ · Lucio Gnessi⁸ · Gerardo Medea⁹ · Giovanni Pappagallo¹⁰ · Ferruccio Santini¹¹ · Paolo Sbraccia¹² · Marco Antonio Zappa¹³

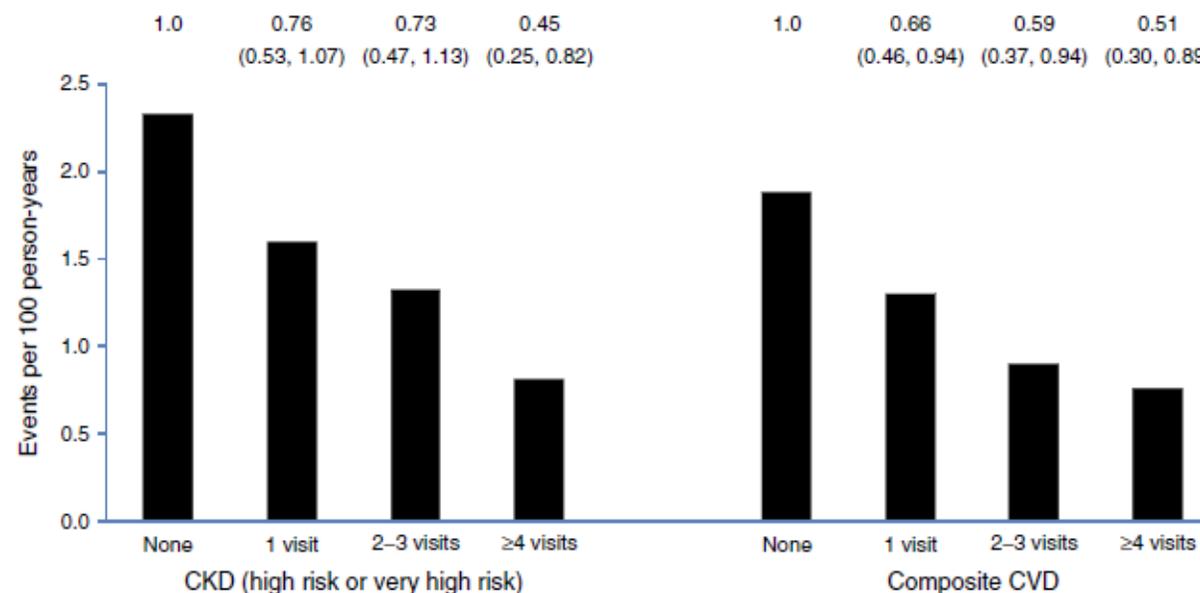
Received: 28 February 2022 / Accepted: 2 April 2022 / Published online: 17 May 2022
© The Author(s) 2022, corrected publication 2022

Use of anti-obesity medications in overweight patients (BMI 27–30 kg/m²) with prediabetes who cannot control body weight by lifestyle modifications alone

Statement 5: In patients with BMI 27–30 kg/m² who cannot control body weight with lifestyle modifications only, the presence of prediabetes is a sufficient criterion to consider anti-obesity pharmacologic therapy (Expert panel median consensus estimate: 8).



Il pre-diabete è già una condizione a rischio CV





Conclusioni (davvero!)

È **possibile** ottenere la remissione del DM2.

Il concetto di remissione **NON equivale a guarigione**.

I mezzi per diagnosticare la remissione sono gli stessi utilizzati per la **diagnosi di malattia (HbA1c)**.

I **predittori** di remissione sono principalmente i valori di **HbA1c** e **l'entità del calo ponderale** raggiunto. Una riduzione graduale è meno rischiosa rispetto ad un calo brusco.

Una **terapia combinata o sequenziale** può garantire la remissione ed il suo mantenimento, agendo su diversi meccanismi fisiopatologici, in particolar modo riducendo l'accumulo di adipe. **GLP1-RA e GIP/GLP1-RA** sono comunque gli unici farmaci a garantire una **riduzione >10%**.

Permangono **aspetti controversi sul timing e l'opportunità di sospendere i trattamenti**. Alla loro sospensione è frequente osservare un nuovo aumento di peso.

Il **pre-diabete** ha un tasso di progressione e costituisce già di per sé una condizione ad aumentato **rischio CV**.

Sarebbe auspicabile **una maggiore accessibilità ai trattamenti** anche per la condizione di pre-diabete.



Da 'coccio' a gioiello