



# SID-AMD

DIABETOLOGIA 2024: NUOVI SCENARI CLINICI E PROSPETTIVE TERAPEUTICHE



ROMA, 29-30 NOVEMBRE 2024

UNIVERSITÀ CAMPUS BIO-MEDICO DI ROMA









## Lifestyle in type 2 diabetes remission

#### **Katherine Esposito**

Ordinario di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo
Delegato del Rettore per lo Sport
Referente di Ateneo per la Medicina di Genere
Direttore della Scuola di Dottorato in Scienze della Vita
Coordinatore del Dottorato di Medicina Traslazionale
Direttore della U.O.C. di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo
Direttore della Scuola di Specializzazione in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo
Presidente della Commissione Diabetologica Regionale

katherine.esposito@unicampania.it





La Prof.ssa Katherine Esposito dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

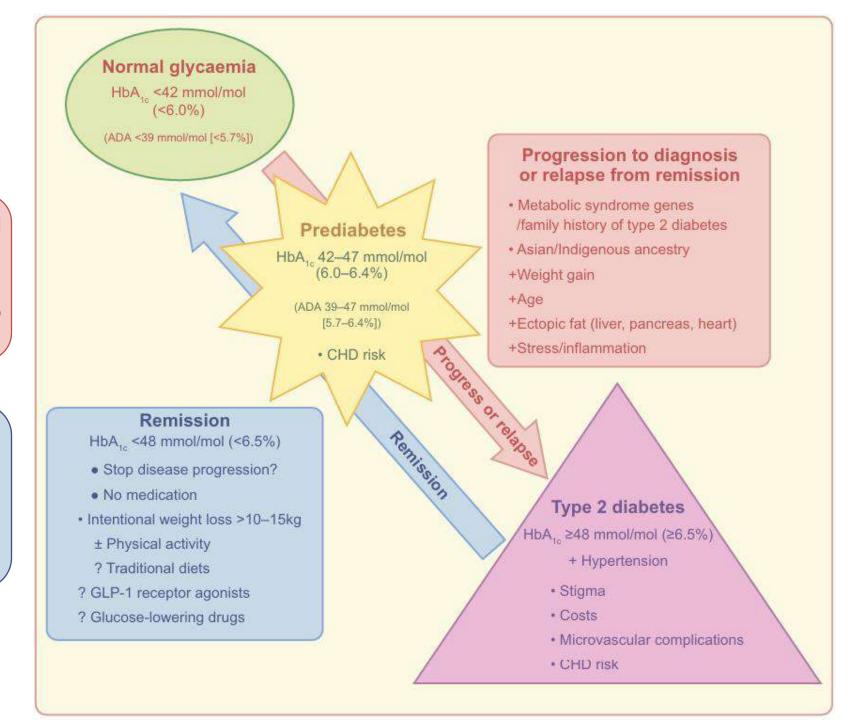
- Eli Lilly
- Novo Nordisk
- Sanofi
- Bayer
- Lifescan
- Roche
- GSK

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.).

### Remissione del diabete tipo 2

La progressione dal prediabete al diabete di tipo 2, è associata all'invecchiamento, all'aumento di peso, all'accumulo di grasso ectopico e allo stress/infiammazione.

Gli studi condotti evidenziano che uno stile di vita sano e la gestione del peso possono prevenire e talora invertire questa progressione, portando alla remissione del diabete di tipo 2.







Glycemic Criteria	Medication	Time
Preferred definition		
A1C <6.5% (<48 mmol/mol)	No antihyperglycemic medication	Persists for at least 3 months
Alternative definitions (if A1C is determined to be an unreliable marker of chronic glycemic control)		
FPG <126 mg/dL (<7.0 mmol/L)		
Estimated A1C <6.5% (calculated from CGM values)	<b>\</b>	₩.

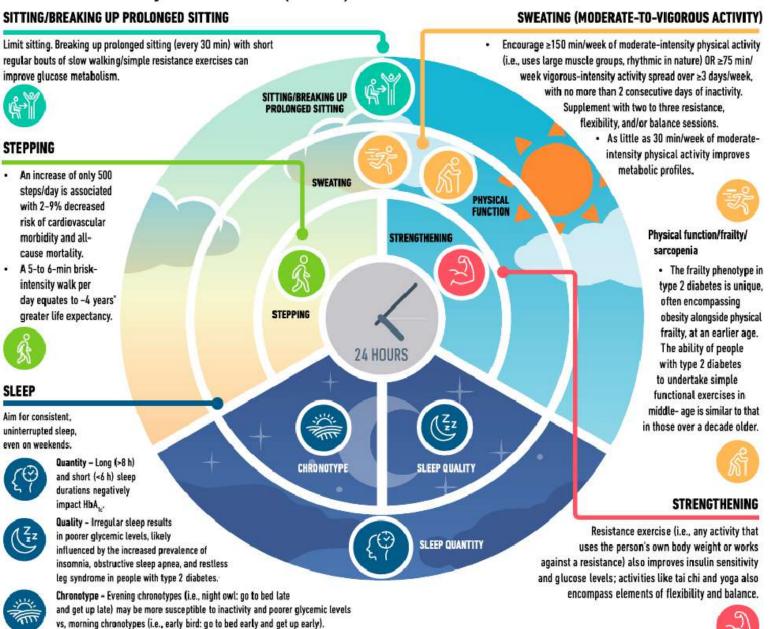
### Consensus Report: Definition and Interpretation of Remission in Type 2 Diabetes



#### Interventions and temporal factors in determining remission of Type 2 Diabetes

Intervention  Note: Documentation of remission should include a measurement of HbA <sub>1c</sub> just prior to intervention	Interval before testing of HbA <sub>1c</sub> can reliably evaluate the response	Subsequent measurements of HbA <sub>1c</sub> to document continuation of a remission	
Pharmacotherapy	At least 3 months after cessation of this intervention	Not more often than every 3 months nor less frequent than yearly	
Surgery	At least 3 months after the procedure and 3 months after cessation of any pharmacotherapy		
Lifestyle	At least 6 months after beginning this intervention and 3 months after cessation of any pharmacotherapy		





## Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

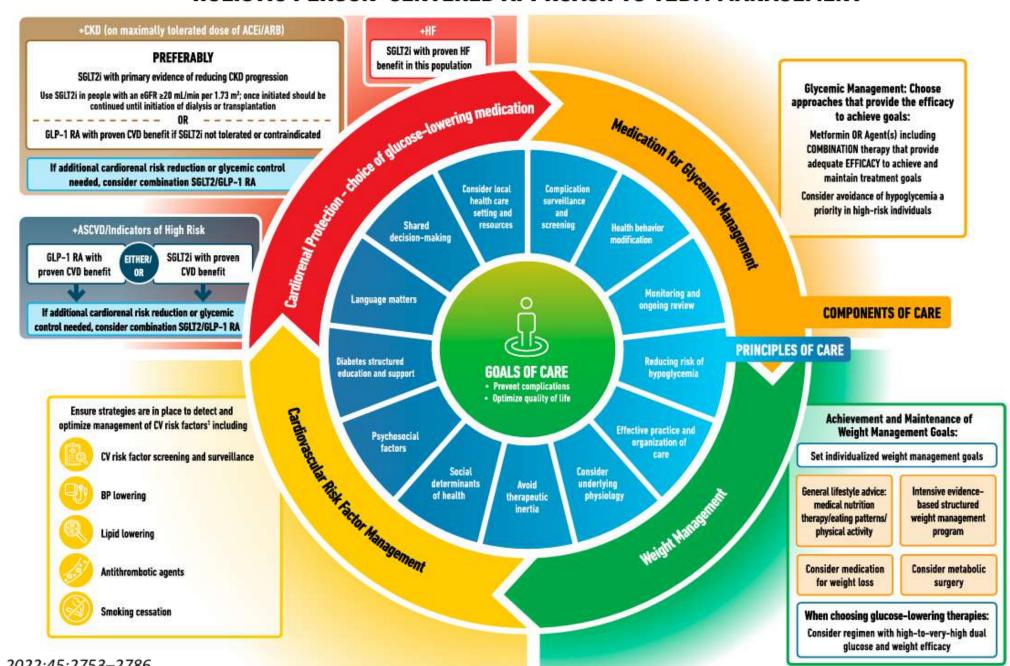
		Glucose/insulin	Blood pressure	HbA <sub>1c</sub>	Lipids	Physical function	Depression	Quality of life
	SITTING/BREAKING UP PROLONGED SITTING	4	4	1	4	1	4	1
	STEPPING	4	↓	4	4	1	1	1
1	SWEATING (MODERATE-TO-VIGOROUS ACTIVITY)	4	1	1	1	1	1	1
	STRENGTHENING	4	1	4	1	1	4	1
	ADEQUATE SLEEP DURATION	4	1	4	1	0	4	1
+	GOOD SLEEP QUALITY	4	1	1	1	0	+	1
	CHRONOTYPE/CONSISTENT TIMING	4	0	4	0	0	+	0

#### IMPACT OF PHYSICAL BEHAVIORS ON CARDIOMETABOLIC HEALTH IN PEOPLE WITH TYPE 2 DIABETES

Thigher levels/improvement (physical function, quality of life); Lower levels/improvement (glucose/insulin, blood pressure, HbA, lipids, depression); on data available;

The Green arrows = strong evidence; The Yellow arrows = medium strength evidence; The Red arrows = limited evidence.

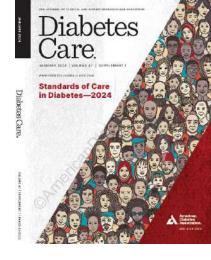
### HOLISTIC PERSON-CENTERED APPROACH TO T2DM MANAGEMENT



Diabetes Care 2022;45:2753-2786

8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024

8.5 People with diabetes and overweight or obesity may benefit from any magnitude of weight loss. Weight loss of 3-7% of baseline weight improves glycemia and other intermediate cardiovascular risk factors. A Sustained loss of >10% of body weight usually confers greater benefits, including disease-modifying effects and possible remission of type 2 diabetes, and may improve long-term cardiovascular outcomes and mortality. B



Weight loss as dominant driver of type 2 diabetes remission

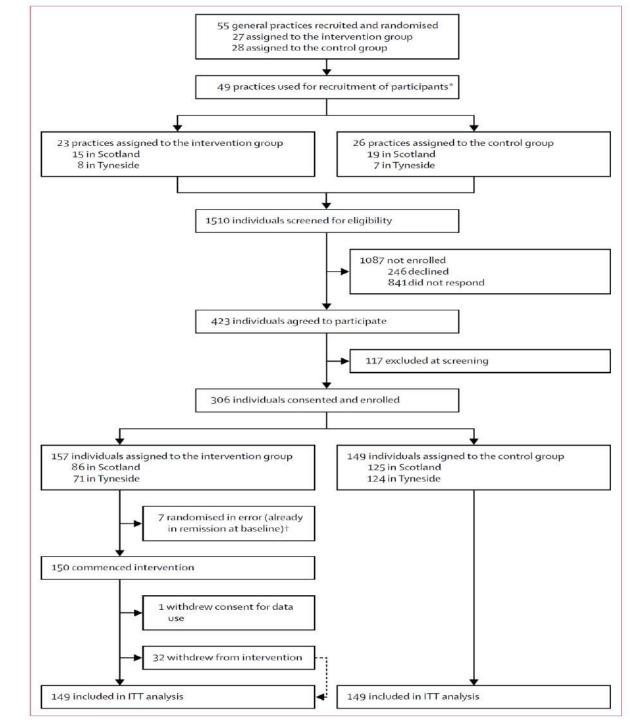
### Primary care-led weight management for remission of type 2 > @ 1 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial



Lancet 2018; 391: 541-51

306 individuals from 49 intervention (n=23) and control (n=26) general practices; 149 participants per group comprised the intention-to-treat population.

- The intervention comprised withdrawal of antidiabetic and antihypertensive drugs, total diet replacement (825–853 kcal/day formula diet for 3–5 months), stepped food reintroduction (2–8 weeks), and structured support for long-term weight loss maintenance.
- Co-primary outcomes were weight loss of 15 kg or more, and remission of diabetes, defined as glycated haemoglobin (HbA1c) of less than 6.5% (<48 mmol/mol) after at least 2 months off all antidiabetic medications, from baseline to 12 months.



### Primary care-led weight management for remission of type 2 $\nearrow$ @ $\r$ diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial

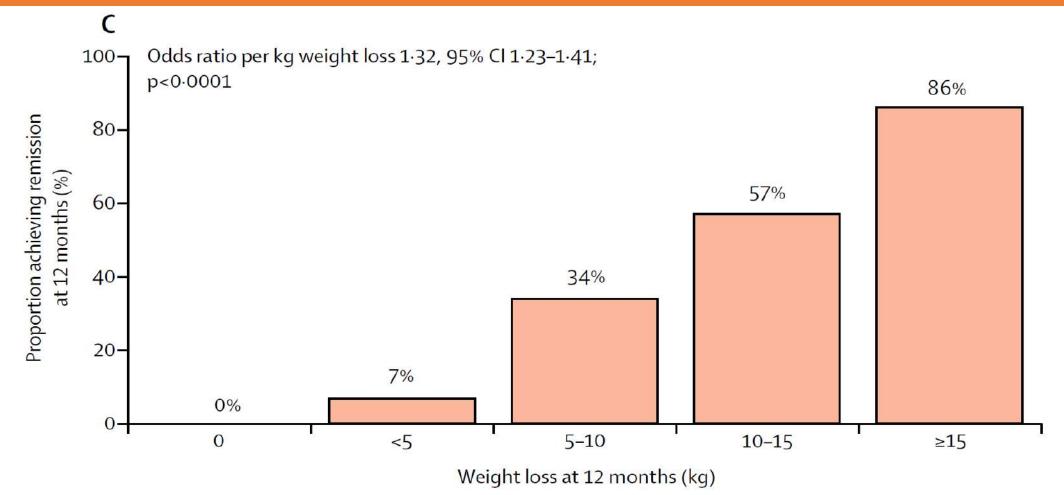


306 individuals from 49 intervention (n=23) and control (n=26) general practices;

149 participants per group comprised the intention-to-treat population.

Lancet 2018; 391: 541-51

Diabetes remission was achieved in 68 (46%) participants in the intervention group and six (4%) participants in the control group (odds ratio 19.7, 95% CI 7.8-49.8; p<0.0001).



**Premessa:** Lo studio DiRECT ha rilevato che il 46% delle persone con diabete di tipo 2 da meno di 6 anni e non in terapia con insulina ha raggiunto la remissione a 12 mesi.

A 12 e 24 mesi, oltre l'80% dei partecipanti che hanno mantenuto una perdita di peso superiore a 15 kg e il 75% di quelli che hanno mantenuto una perdita di peso superiore a 10 kg erano in remissione dal diabete di tipo 2.

Scopo: lo studio di estensione è stato progettato per fornire risultati osservati a 5 anni.

**Metodi:** I partecipanti erano individui di età compresa tra 20 e 65 anni, con durata di diabete di tipo 2 inferiore a 6 anni, BMI>27 kg/m² e non in trattamento insulinico.

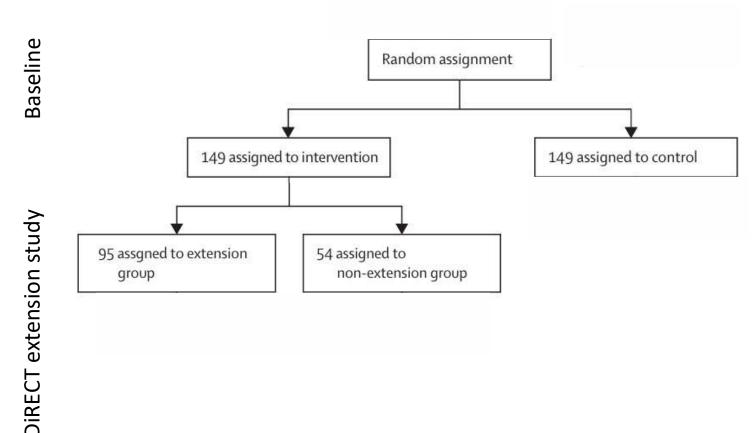
L'intervento consisteva in: sospensione dei farmaci antidiabetici e antipertensivi, dieta sostitutiva (formula dietetica da 825–853 kcal al giorno per 12–20 settimane), reintroduzione graduale degli alimenti (2–8 settimane) e successivamente un supporto strutturato per il mantenimento della perdita di peso.

5-year follow-up of the randomised Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT) of continued support for weight loss maintenance in the UK: an extension study THE LANCET
Diabetes & Endocrinology

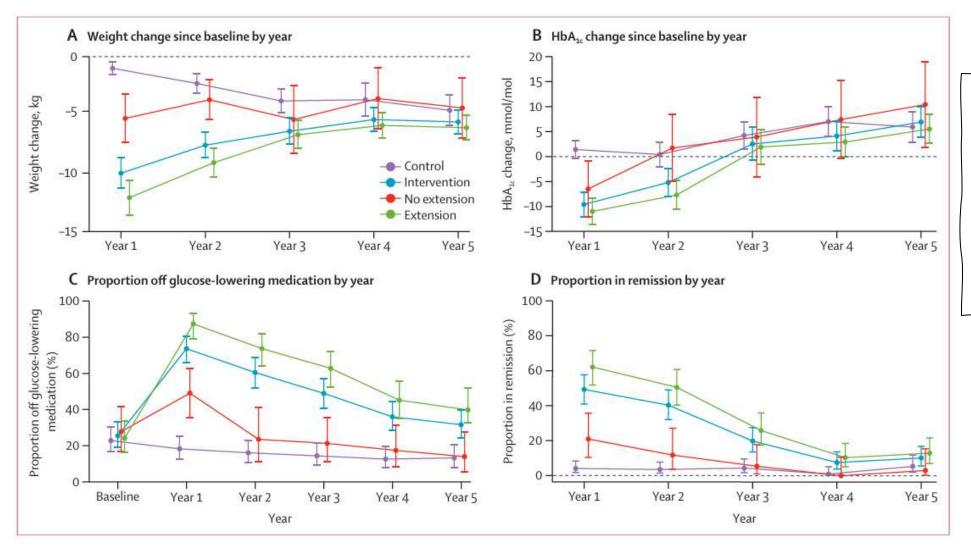
Nello studio originale DiRECT, 149 partecipanti erano stati assegnati random al gruppo di intervento e 149 al gruppo di controllo.

Dopo 2 anni, tutti i partecipanti al gruppo di intervento ancora coinvolti nello studio sono stati invitati a ricevere un supporto per ulteriori 3 anni. Tra questi, 95 (94%) hanno accettato e sono stati assegnati al gruppo di estensione DiRECT.

Gli altri 54 partecipanti sono stati assegnati al gruppo di non estensione, in cui l'intervento è stato interrotto.

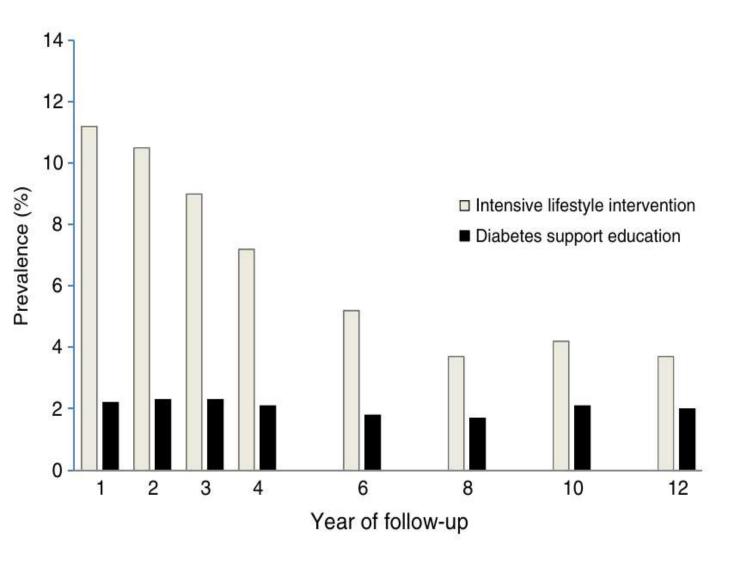


5-year follow-up of the randomised Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT) of continued support for weight loss maintenance in the UK: an extension study



L'intervento esteso del DiRECT è stato associato a una maggiore perdita di peso, a più bassi livelli di HbA1c, e a una maggiore percentuale di pazienti senza bisogno di terapia e in remissione di malattia

### Impact of remission from type 2 diabetes on long-term health outcomes: findings from the Look AHEAD study

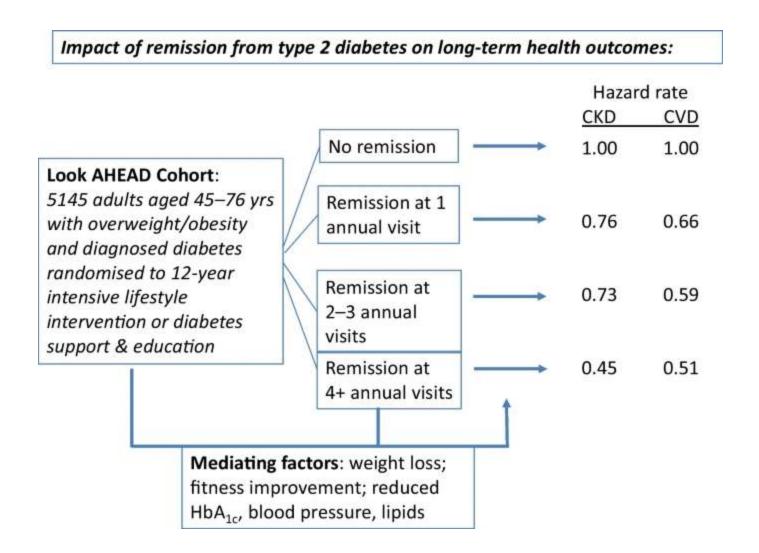


Il 12,7% delle persone in studio veniva classificato come in remissione.

Per il gruppo ILI, la prevalenza di remissione era dell'11,2% all'anno 1 e diminuiva di circa 0,7 punti percentuali ogni anno, mentre quella nel gruppo DSE rimaneva a circa il 2%, tanto che, all'anno 4, la prevalenza di qualsiasi remissione era 3,5 volte più alta nel gruppo ILI (7,2%) rispetto al gruppo DSE (2,1%) e, all'anno 12, la prevalenza era circa il doppio nel gruppo ILI (3,7% contro 1,95%)

### Impact of remission from type 2 diabetes on long-term health outcomes: findings from the Look AHEAD study

A partire dal Look AHEAD study è stata confrontata l'incidenza delle malattie cardiovascolari e della malattia renale cronica tra 4402 e 4132 partecipanti, rispettivamente, in base al raggiungimento e alla durata della remissione del diabete.

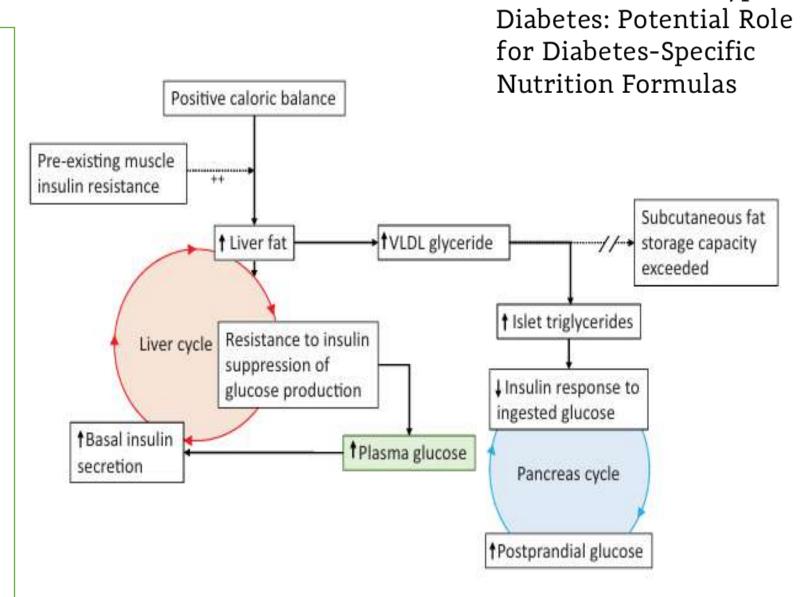




La fattibilità della remissione del diabete ha evidenziato la necessità di ripensare i meccanismi fisiopatologici del diabete di tipo 2, precedentemente attribuiti alla resistenza all'insulina e alla perdita delle cellule  $\beta$  delle isole pancreatiche.

È noto che un bilancio calorico positivo cronico aumenta la lipogenesi de novo e l'accumulo di grasso nel fegato, portando a un ciclo di feedback positivo che include insulino-resistenza epatica, livelli elevati di glucosio nel plasma e steatosi epatica. Il tessuto adiposo in eccesso nel fegato aumenta i livelli plasmatici di lipoproteine a bassissima densità (VLDL) ricche di trigliceridi, causando l'accumulo di grasso nel pancreas e un successivo deterioramento della risposta delle cellule  $\beta$  al glucosio. Questi doppi cicli portano infine a un'alterazione della funzione delle cellule  $\beta$  e alla manifestazione clinica del diabete.

In particolare, il tessuto adiposo pancreatico in eccesso induce le cellule  $\beta$  a entrare in uno stato di dedifferenziazione, in cui le loro funzioni specializzate, come la produzione di insulina, risultano compromesse. Tuttavia, la rimozione del grasso pancreatico in eccesso può consentire il recupero della funzione delle cellule  $\beta$ , con maggiore probabilità se si verifica entro i primi anni dall'insorgenza della disfunzione delle cellule  $\beta$ .



Trenell M et al. Diabetes Clinic 2024, https://doi.org/10.2337/cd24-0052

**Nutrition Interventions** 

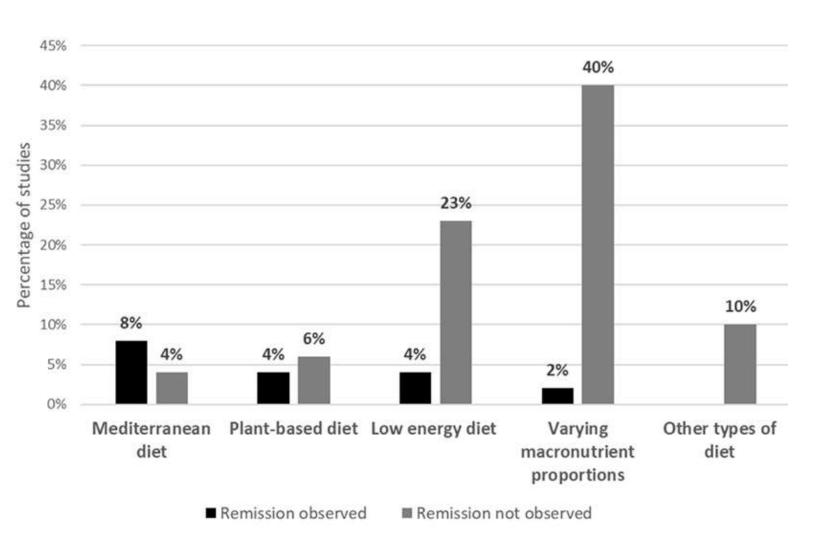
for Remission of Type 2

Dietary Interventions to Treat Type 2 Diabetes in Adults with a Goal of Remission: An Expert Consensus Statement from the American College of Lifestyle Medicine

- La remissione del diabete tipo 2 potrebbe essere definita come HbA<sub>1c</sub><6.5% per almeno 3 mesi senza chirurgia o farmaci ad effetto ipoglicemizzante
- La dieta come primo intervento per il diabete tipo 2 che può raggiungere la remissione negli adulti, in maniera dipendente all'intensità dell'intervento
- La dieta come primo intervento per il diabete tipo 2 è più efficace nell'ottenere la remissione quando caratterizzata per lo più da alimenti di origine vegetale, con un consumo minimo di carne e altri prodotti di origine animale



The impact of food-based dietary strategies on achieving type 2 diabetes remission: A systematic review



I risultati di questa recente review condotta su 52 original studies evidenziano che diete ad alto contenuto di proteine di origine vegetale possono supportare la remissione del diabete tipo 2, soprattutto nei soggetti con recente diagnosi.

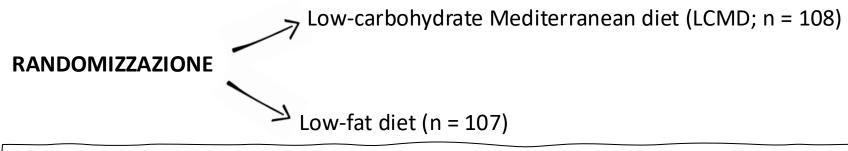
Nei pazienti con durata di diabete superiore a 2 anni, la combinazione di diete plant-based con una significativa perdita di peso corporeo dovrebbe essere presa in considerazione per indurre la remissione di malattia.



Katherine Esposito,<sup>1</sup> Maria Ida Maiorino,<sup>1</sup> Michela Petrizzo,<sup>1</sup> Giuseppe Bellastella,<sup>2</sup> and Dario Giualiano<sup>2</sup>

**OBIETTIVO:** valutare gli effetti a lungo termine dell'intervento della dieta sul controllo glicemico, la necessità di farmaci antidiabete, e la remissione del diabete tipo 2.

**METODI:** Trial con due bracci di intervento. I partecipanti erano maschi e femmine in sovrappeso con una recente diagnosi di diabete tipo 2



Dopo 4 anni, I partecipanti ancora in remissione da malattia sono stati ulteriormenti sottoposti a follow-up fino al manifestarsi dell'endpoint primario (la necessità di terapia farmacologica).

Sono stati anche valutati la remissione del diabete (parziale o complete) e i cambiamenti di peso, controllo glicemico e fattori di rischio cardiovascolare.

Intervento



Casistica: pazienti di entrambi i sessi affetti da diabete tipo 2 (ADA), BMI>24,9 Kg/m², non trattati con farmaci anti-diabete

### Mediterranean diet group

- <50% dell'introito calorico giornaliero da carboidrati
- <30% dell'introito calorico giornaliero da grassi (30-50 gr di olio extravergine di oliva/die)
- Largo consumo di vegetali, cereali integrali
- Basso consumo di carne rossa

### Low fat diet group

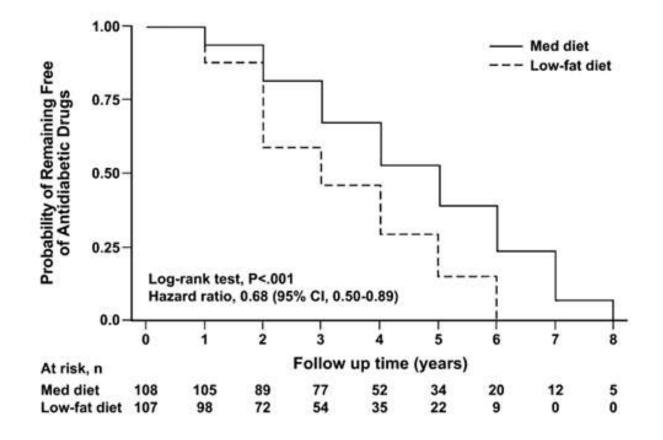
- <30% dell'introito calorico giornaliero da grassi
- <10% dell'introito calorico giornaliero da grassi saturi
- Largo consumo di cereali integrali
- Restrizione nel consumo di grassi addizionali, dolci e snack ad elevato tenore di grassi

American Diabetes Association

Katherine Esposito,<sup>1</sup> Maria Ida Maiorino,<sup>1</sup> Michela Petrizzo,<sup>1</sup> Giuseppe Bellastella,<sup>2</sup> and Dario Giugliano<sup>2</sup>

Characteristic	Med diet (n = 108)	Low-fat diet $(n = 107)$
Sex (male/female), n	54/54	52/55
Age, years	52.4 (11.2)	51.9 (10.7)
Body weight, kg	86.0 (10.4)	85.7 (9.9)
BMI, kg/m²	29.7 (3.4)	29.5 (3.6)
HbA <sub>1c</sub> , %	7.75 (0.9)	7.71 (0.9)
HbA <sub>1c</sub> , mmol/mol	61.5 (5.6)	61 (5.6)
Glucose, mg/dL	162 (34)	159 (33)
Lipids, mg/dL Total cholesterol	221 (25)	246 (22)
HDL cholesterol	221 (35) 43 (10)	216 (33) 43 (10)
Triglycerides	171 (71)	168 (69)
Blood pressure, mmHg		
Systolic	139 (12)	140 (12)
Diastolic	87 (8)	86 (8)
Adiponectin, μg/mL	6.1 (2.1)	6.3 (2.3)
Smoking, %	21	22

Katherine Esposito,<sup>1</sup> Maria Ida Maiorino,<sup>1</sup> Michela Petrizzo,<sup>1</sup> Giuseppe Bellastella,<sup>2</sup> and Dario Giualiano<sup>2</sup>



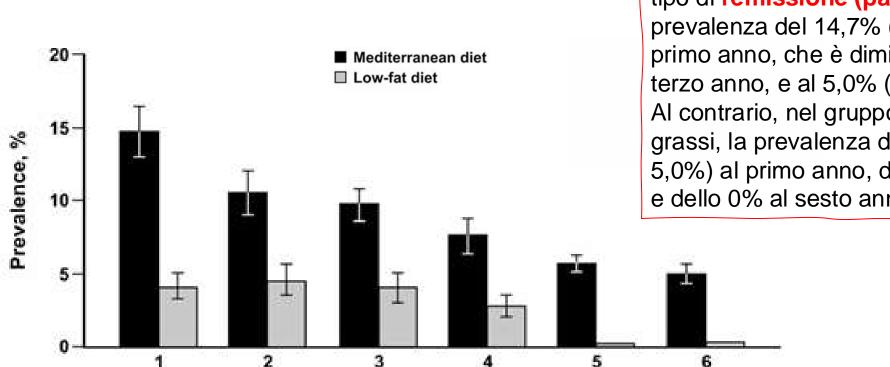


Tutti i partecipanti del gruppo low-fat diet hanno raggiunto l'obiettivo primario (necessità di farmaci per il diabete) dopo un follow-up totale di 6,1 anni, mentre i partecipanti del gruppo LCMD (low-carbohydrate Mediterranean diet) hanno raggiunto l'obiettivo primario a 8,1 anni di follow-up.

L'Hazard Ratio non aggiustato per il follow-up complessivo è stato di 0,68 (0,50–0,89; P < 0,001), mentre quello aggiustato per la variazione di peso è stato di 0,71 (0,55–0,88).

Katherine Esposito,<sup>1</sup> Maria Ida Maiorino,<sup>1</sup> Michela Petrizzo,<sup>1</sup> Giuseppe Bellastella,<sup>2</sup> and Dario Giugliano<sup>2</sup>





Year

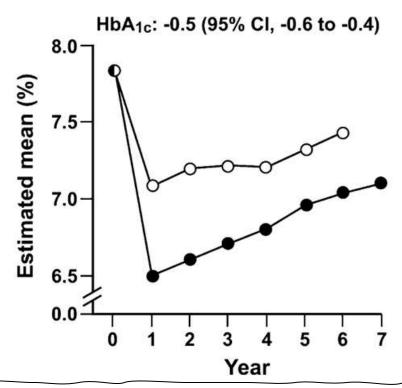
I partecipanti al gruppo LCMD (low-carbohydrate Mediterranean diet) avevano una probabilità significativamente maggiore di sperimentare qualsiasi tipo di **remissione** (parziale o completa), con una prevalenza del 14,7% (IC 95%: 13,0–16,5%) durante il primo anno, che è diminuita al 9,7% (8,6–10,7%) al terzo anno, e al 5,0% (4,4–5,6%) al sesto anno. Al contrario, nel gruppo della dieta a basso contenuto di grassi, la prevalenza di remissione era del 4,1% (3,1–5,0%) al primo anno, del 4,0% (3,1–4,9%) al terzo anno e dello 0% al sesto anno.

The Effects of a Mediterranean Diet on the Need for Diabetes Drugs Randomized Trial

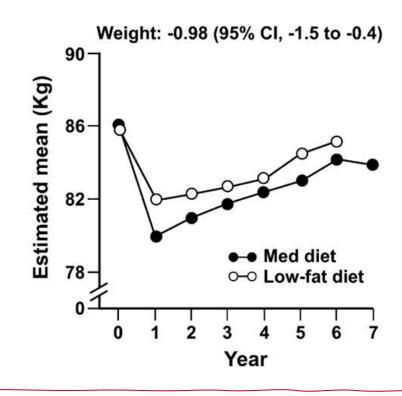
Katherine Esposito, Maria Ida Maiorino, 1 Michela Petrizzo, 1 Giuseppe Bellastella, 2 and Dario Giugliano<sup>2</sup> Diabetes Care 2014;37:1824-1830



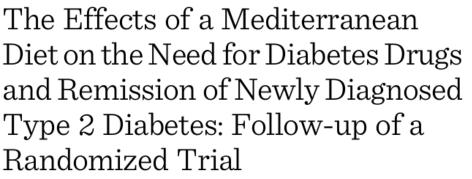
and Remission of Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: Follow-up of a



Durante il primo anno di follow-up, i partecipanti del gruppo LCMD (low-carbohydrate Mediterranean diet) hanno mostrato miglioramenti maggiori rispetto al gruppo a basso contenuto di grassi nei livelli di HbA1c (effetto principale: -0,5% [IC 95%: -0,6% a -0,4%]; P <0,001).



I partecipanti al gruppo LCMD hanno mostrato una riduzione del peso significativamente maggiore rispetto a quelli del gruppo a basso contenuto di grassi durante il primo anno, con una differenza assoluta di perdita di peso tra i gruppi di 2,0 kg, senza differenze tra i sessi.





Katherine Esposito,<sup>1</sup> Maria Ida Maiorino,<sup>1</sup> Michela Petrizzo,<sup>1</sup> Giuseppe Bellastella,<sup>2</sup> and Dario Giugliano<sup>2</sup>

### CONCLUSIONI

Nei pazienti con diabete di tipo 2 recentemente diagnosticato, una dieta LCMD (low-carbohydrate Mediterranean diet) ha ottenuto una maggiore riduzione dei livelli di HbA<sub>1c</sub>, un tasso più elevato di remissione del diabete e un ritardo nella necessità di farmaci per il diabete rispetto a una dieta a basso contenuto di grassi.

## BMJ Open A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses

Katherine Esposito,<sup>1</sup> Maria Ida Maiorino,<sup>2</sup> Giuseppe Bellastella,<sup>2</sup> Paolo Chiodini,<sup>3</sup> Demosthenes Panagiotakos,<sup>4</sup> Dario Giugliano<sup>2</sup>

- **Design**: A systematic review of all meta-analyses and randomised controlled trials (RCTs) that compared the Mediterranean diet with a control diet on the treatment of type 2 diabetes and prediabetic states was conducted. Electronic searches were carried out up to January 2015.
- Participants: Adults with or at risk for type 2 diabetes.
- Interventions: Dietary patterns that described themselves as using a 'Mediterranean' dietary pattern.
- Outcome measures: The outcomes were glycaemic control, cardiovascular risk factors and remission from the metabolic syndrome.

## BMJ Open A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses

Katherine Esposito, <sup>1</sup> Maria Ida Maiorino, <sup>2</sup> Giuseppe Bellastella, <sup>2</sup> Paolo Chiodini, <sup>3</sup> Demosthenes Panagiotakos, <sup>4</sup> Dario Giugliano <sup>2</sup>

Meta-analysis of three long-term RCTs of Mediterranean diet and glycaemic control of diabetes

I risultati mostrano una stima dell'effetto complessivo per **HbA1**c di -0,47% (IC 95%: -0,56 a -0,38) a favore della dieta mediterranea, rispetto alla cura abituale o a una dieta a basso contenuto di grassi, senza eterogeneità ( $I^2 = 3,5\%$ ).

Author (year)	Med diet Control diet (number) (number)		Study lenght (months)	Mean difference HbA <sub>1c</sub> % (95% CI)		Weight (%)
Toobert <sup>26</sup> 2003	163	116	6	-	-0.34 (-0.67,-0.01)	7.8
Elhayany <sup>27</sup> 2010	124	55	12	•	0.28 (-0.63,0.07)	7.0
Esposito <sup>28</sup> 2014	108	107	72	-:	-0.50 (-0.6,-0.4)	85.2
Overall (I <sup>2</sup>	= 3.5%), p	= 0.355	\$	>	-0.47 (-0.56,-0.38) p = 0.0001	100
				0.4 -0.2 0 6 Med diet	0.2	

## BMJ Open A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses

Katherine Esposito,<sup>1</sup> Maria Ida Maiorino,<sup>2</sup> Giuseppe Bellastella,<sup>2</sup> Paolo Chiodini,<sup>3</sup> Demosthenes Panagiotakos,<sup>4</sup> Dario Giugliano<sup>2</sup>

Meta-analysis of metabolic syndrome regression by Mediterranean diet

I risultati indicano che i partecipanti con sindrome metabolica assegnati a una dieta mediterranea, rispetto a quelli che seguivano una dieta di controllo, avevano una probabilità aumentata del 49% (IC 95%: 14% a 96%) di remissione dalla sindrome metabolica durante un follow-up di 2-5 anni.

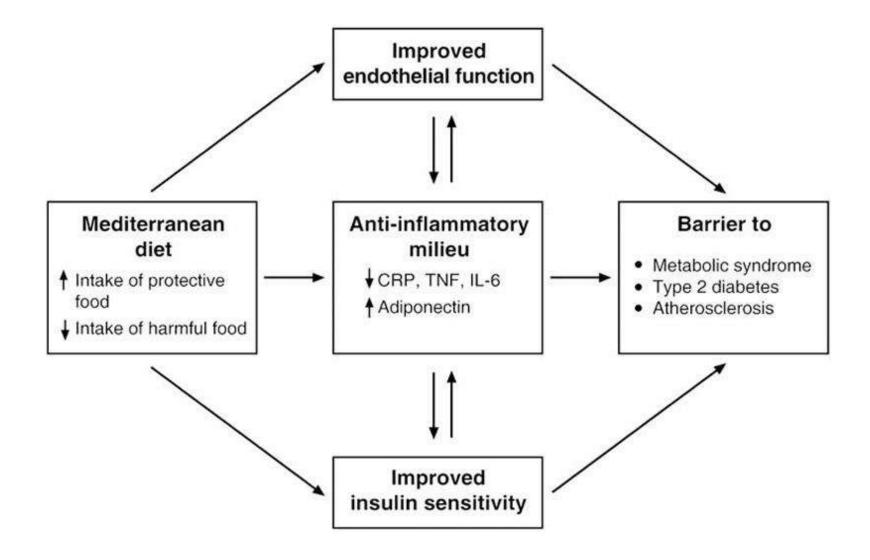
					Weight (%)
90	90	24		- 1.74 (1.36-2.21)	44.5
2298	1094	58	!	1.32 (1.12-1.55)	55.5
= 71%), p =	0.062		$\Leftrightarrow$	1.49 (1.14-1.96) p = 0.004	100
	90 2298	(number) (number) 90 90	(number) (number) (months) 90 90 24 2298 1094 58	90 90 24 1094 58	(number) (number) (months) (95% CI)  90 90 24 1.74 (1.36-2.21)  2298 1094 58 1.32 (1.12-1.55)  71%), p = 0.062

### Mediterranean diet for type 2 diabetes: cardiometabolic benefits

Katherine Esposito<sup>1</sup> · Maria Ida Maiorino<sup>2</sup> · Giuseppe Bellastella<sup>2</sup> · Demosthenes B. Panagiotakos<sup>3</sup> · Dario Giugliano<sup>2</sup> Mediterranean diet · Increased consumption of: fruits, nuts/seeds, vegetables (excluding potatoes), legumes, whole grains, seafood, yogurt, and vegetable oils · Decreased consumption of: processed (sodium preserved) meats, foods rich in refined grains, starches, and added sugars Benefits on Cardiometabolic Risk **Benefits on Clinical Events** -Blood pressure -Coronary heart disease -Lipids and lipoproteins -Peripheral artery disease -Inflammation -Stroke -Endothelial function -Type 2 diabetes -Metabolic syndrome -Glucose/insulin homeostasis

### Mediterranean diet for type 2 diabetes: cardiometabolic benefits

Katherine Esposito<sup>1</sup> · Maria Ida Maiorino<sup>2</sup> · Giuseppe Bellastella<sup>2</sup> · Demosthenes B. Panagiotakos<sup>3</sup> · Dario Giugliano<sup>2</sup>









HOME

PRIMO PIANO

ILPUNTO APPROFONDIMENTI

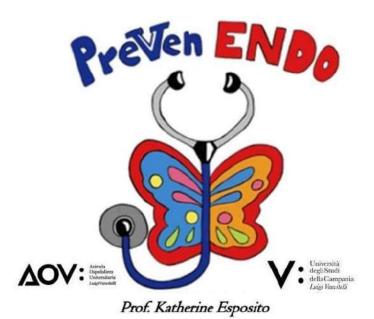
OPPORTUNITÀ STUDENTI

MEDIA GALLERY



₱ 09 MAGGIO 2022

Il Regolo del Piatto Mediterraneo per diffondere la cultura dell'alimentazione corretta



"PreVenENDO" è una iniziativa di natura educativa e culturale incentrata sulla divulgazione di informazioni in tema di prevenzione delle patologie endocrino-metaboliche e andrologiche a tutta la popolazione per favorire il benessere e la salute.



#### katherine.esposito@unicampania.it



Instagram: Prevenendo



Facebook: www.facebook.com/Prevenendo

