



30° Congresso SID-AMD Lombardia
Bergamo, 22-23 Novembre 2024



La remissione del Diabete di Tipo 2: Un sogno (non più) impossibile?

Prof. Livio Luzi

Direttore Dipartimento di Endocrinologia, Nutrizione e Malattie Metaboliche
Ospedale San Giuseppe, IRCCS MultiMedica, Milano

livio.luzi@unimi.it

Dichiarazione conflitti di interesse

- Il Prof. Livio Luzi dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:
 - - Sunstar, Harmonium Pharma (Consulenza, grant di ricerca)
 - - Gelesis, Allergan, Novo Nordisk, IBSA, Novartis, Boehringer I. (grant di ricerca, congressi)
 - - Menarini Etico, Menarini Diagnostics, MOVI (Grant di ricerca, Congressi)
 - - Eli Lilly, Astra Zeneca, MSD, Novartis (Congressi)
- *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.)*

...dal Vocabolario Treccani...

- Conformemente al significato che ha il latino **remittĕre** nell'uso intransitivo, «**cessare, decrescere, venire meno**», remissione si usa in medicina, con riferimento a un processo morboso, per indicare che la sintomatologia caratteristica, o anche un solo sintomo (o segno), non è più evidente, **pur non essendo ancora superato il processo.**

Agenda

- Remissione dei Sintomi e Segni
- Remissione delle Complicanze
- Remissione e Ricadute

Remissione dei Sintomi e Segni

- Iperglicemia
 - Stile di vita
 - Farmaci
 - Trapianto/chirurgia bariatrica
- Peso corporeo
 - Stile di vita
 - Farmaci
 - Chirurgia bariatrica



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

*Matthew C. Riddle,¹ William T. Cefalu,²
Philip H. Evans,³ Hertz C. Gerstein,⁴
Michael A. Nauck,⁵ William K. Oh,⁶
Amy E. Rothberg,⁷ Carel W. le Roux,⁸
Francesco Rubino,⁹ Philip Schauer,¹⁰
Roy Taylor,¹¹ and Douglas Twenefour¹²*

Diabetes Care 2021;44:2438–2444 | <https://doi.org/10.2337/dci21-0034>

HIGHLIGHTS

«Remissione del diabete»: termine che dovrebbe essere utilizzato per descrivere un **miglioramento metabolico** sostenuto nel T2D fino a livelli quasi **normali**

Remissione: definita come un **ritorno dell'HbA1c a <6,5%** (spontaneamente o a seguito di un intervento) e che persiste per **almeno 3 mesi** in **assenza della consueta terapia farmacologica ipoglicemizzante**

Quando l'HbA1c ritenuto un **marcatore inaffidabile** del controllo glicemico cronico:
utilizzare **FPG <126 mg/dL** o **l'HbA1c stimato <6,5%** calcolato dai valori **CGM**

Test successivi per provare il mantenimento a lungo termine di una remissione:
dovrebbero essere effettuati almeno **annualmente**, insieme ai **test raccomandati** per le potenziali **complicanze** del diabete

Interventi e fattori temporali nella determinazione della remissione del diabete mellito di tipo 2

INTERVENTO	INTERVALLO DI TEMPO NECESSARIO PRIMA DI MISURARE HBA1C PER VALUTARE IN MODO AFFIDABILE LA RISPOSTA	MISURAZIONI SUCCESSIVE DI HBA1C PER DOCUMENTARE IL PROSEGUIMENTO DELLA REMISSIONE
Farmacoterapia	Almeno 3 mesi dopo la cessazione dell'intervento	Non più frequentemente di ogni 3 mesi e non meno frequentemente di una volta all'anno
Chirurgia	Almeno 3 mesi dopo la procedura e 3 mesi dopo la cessazione di qualsiasi terapia farmacologica	
Stile di vita	Almeno 6 mesi dall'inizio di questo intervento e 3 mesi dopo la cessazione di qualsiasi terapia farmacologica	

Remission of Type 2 Diabetes: A Position Statement from the Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) and the Primary Care Diabetes Society (PCDS)

- ✓ Per avere una remissione da Diabete di Tipo 2 ci deve essere un **calo di peso** di circa **15 kg**
- ✓ La **remissione** da **Diabete di Tipo 2** viene raggiunta quando si registrano valori di **HbA1c** pari a **48 mmol/mol** dopo il **calo di peso** e dopo almeno **6 mesi** dalla **sospensione della terapia anti-diabetica**

Peso Corporeo

- Stile di Vita
- Farmaci
- Chirurgia bariatrica
- Omics

Association of an Intensive Lifestyle Intervention With Remission of Type 2 Diabetes

Gregg EW et al, JAMA. 2012

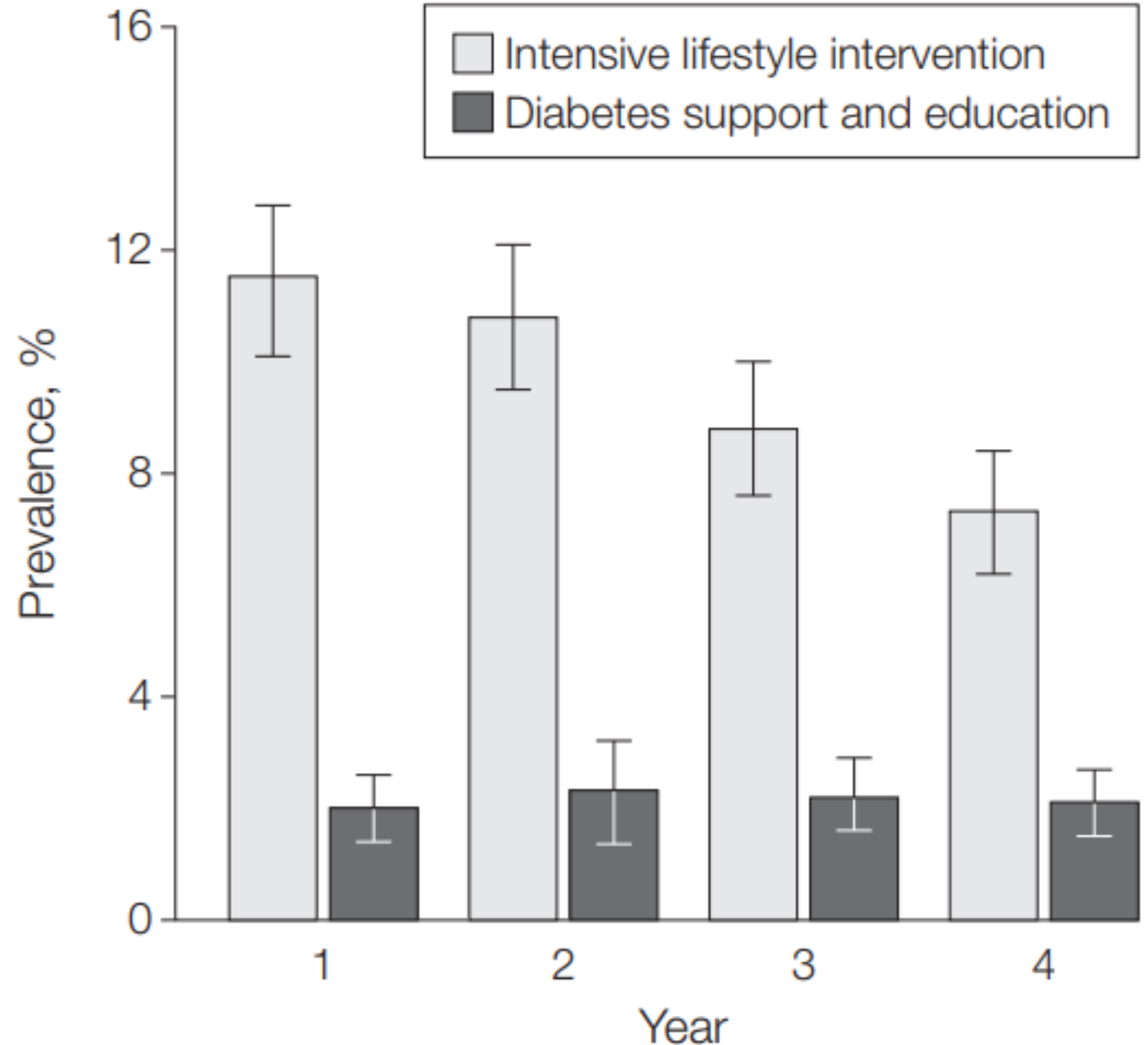
Analisi della coorte di studio **Look AHEAD** (Action for Health for Diabetes) per determinare l'**associazione** tra un **intervento** su **stile di vita** e **remissione parziale e completa** del **DMT2**

Partecipanti: 4.503 soggetti con DMT2

Confronto tra:

- ✓ **Gruppo ILI** (Intervento intensivo su stile di vita, dieta ipocalorica, attività fisica)
- ✓ **Gruppo controllo**

Prevalenza di qualsiasi remissione (parziale o completa) in base alla condizione di intervento e all'anno.

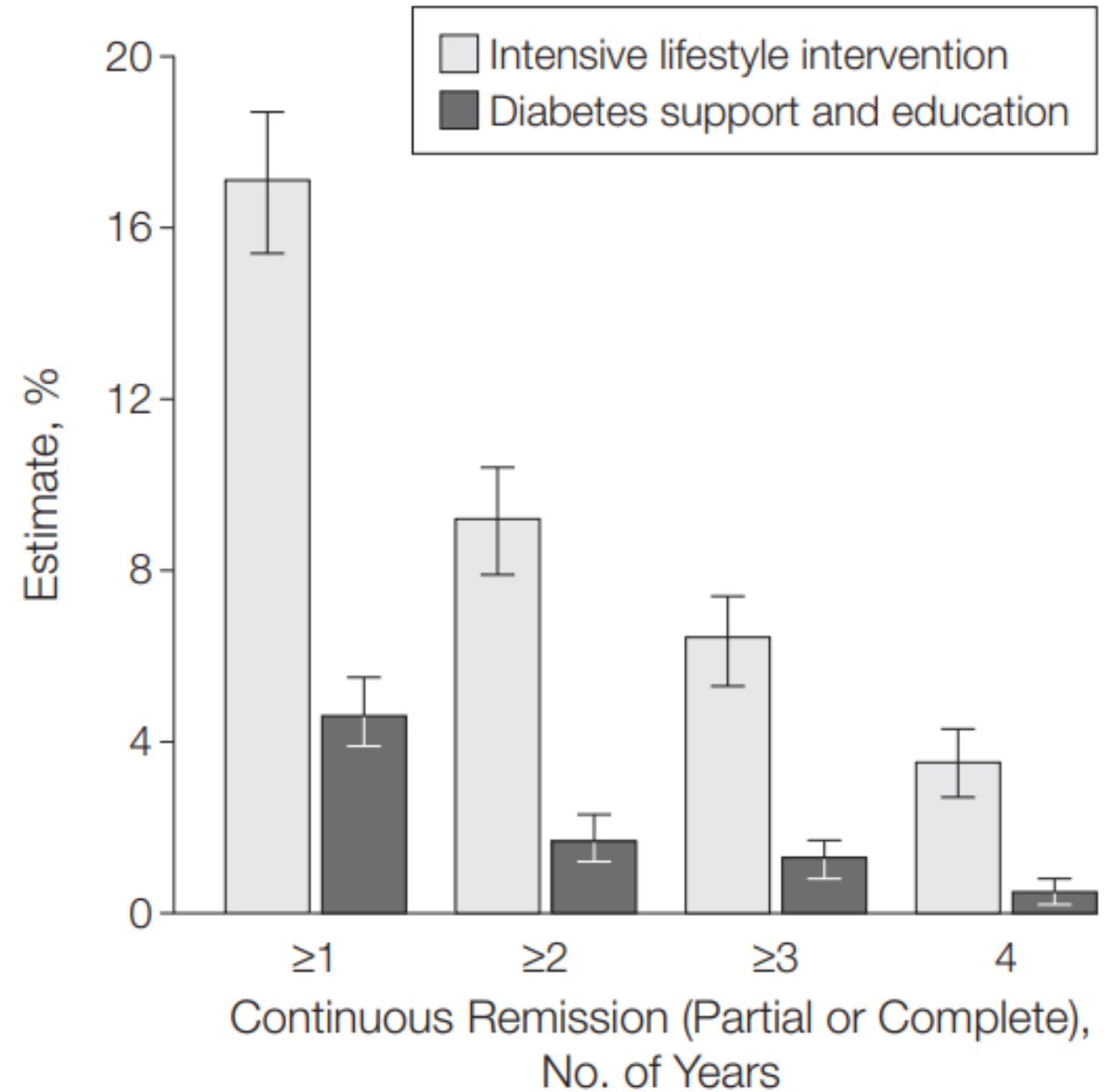


Gruppo Intervento su stile di vita: probabilità significativamente maggiore di avere una remissione (parziale o completa), con una prevalenza dell'**11,5%** durante il **primo anno**, che si riduceva al **7,3%** nel **quarto anno**.

Gruppo Controllo: prevalenza del **2,0%** (1,4%-2,6% al primo anno e 1,5%-2,7% al quarto anno) (**P < .001** per ogni anno).

Rapporto di prevalenza di remissione tra Gruppo Intervento e Controllo: da 5,8 nel primo anno a 3,4 nel quarto anno.

Durata di qualsiasi remissione (parziale o completa) per gruppo di intervento e durata della remissione sostenuta



Gruppo Intervento su stile di vita: probabilità significativamente **maggiore** di ottenere una **remissione** continua e sostenuta

Durante il follow-up: 9,2% ha ottenuto una **remissione** di almeno 2 anni ($P < .001$), il 6,4% una **remissione** di almeno 3 anni e il 3,5% una **remissione** continua di 4 anni ($P = .02$)

Ad oggi, i **farmaci anti-obesità con effetto sulla emoglobina glicata** approvati in Europa dall'Agenzia Europea per i Medicinali (**EMA**) sono:

- ✓ Orlistat
- ✓ Naltrexone/bupropione
- ✓ Liraglutide
- ✓ Semaglutide
- ✓ Tirzepatide

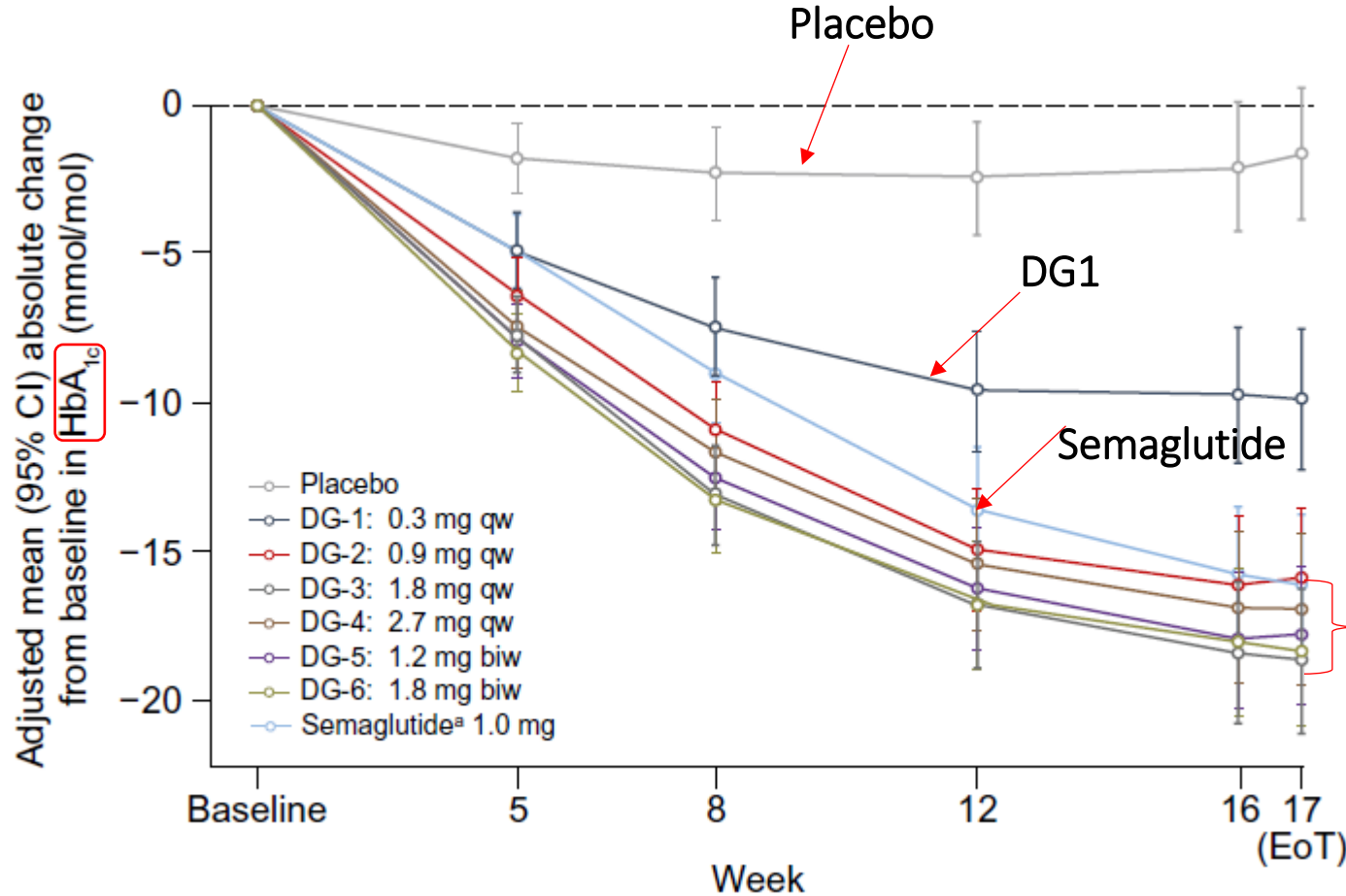
Nel prossimo futuro, i **farmaci anti-obesità con effetto sulla emoglobina glicata** saranno:

- ✓ Dual agonists
 - Survodutide
 - Mazdutide
- ✓ Triple agonists
 - Retratrutide
 - Efocipegtrutide

Dose–response effects on HbA_{1c} and bodyweight reduction of survodutide, a dual glucagon/GLP-1 receptor agonist, compared with placebo and open-label semaglutide in people with type 2 diabetes: a randomised clinical trial

Matthias Blüher¹  · Julio Rosenstock²  · Josef Hoefler³ · Raymond Manuel⁴ · Anita M. Hennige⁵ 

RISULTATI (1)

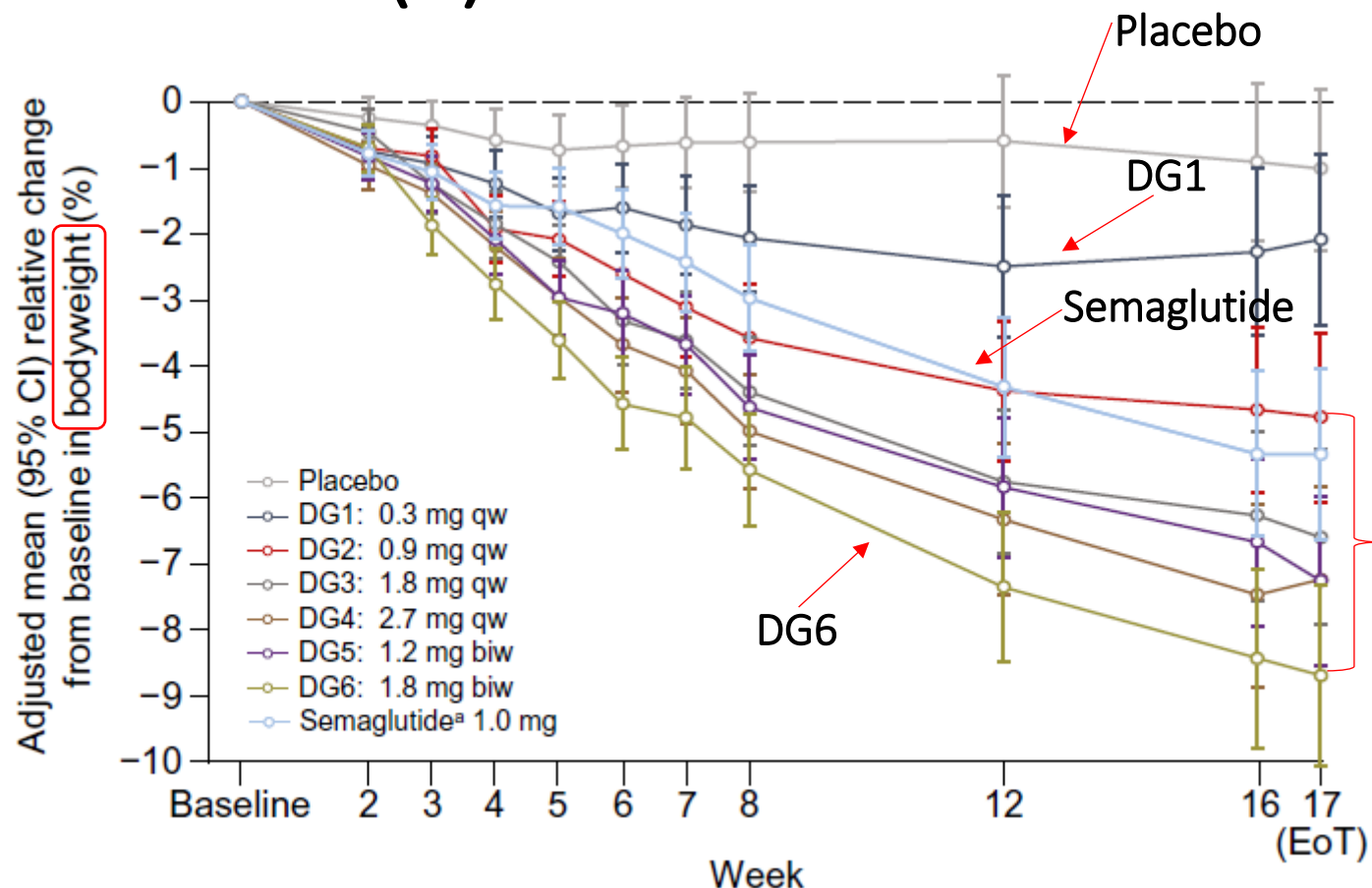


HbA1c: diminuita rispetto al basale dopo 16 settimane di trattamento con **survodutide**, con un effetto del trattamento significativamente più debole osservato nel gruppo DG1 (0,3 mg una volta a settimana) rispetto agli altri gruppi di dosaggio.

DG2-6

- 1) DG1: Survodutide 0.3 mg 1/sett (n=50)
- 2) DG2: Survodutide 0.9 mg 1/sett (n=50)
- 3) DG3: Survodutide 1.8 mg 1/sett (n=52)
- 4) DG4: Survodutide 2.7 mg 1/sett (n=50)
- 5) DG5: Survodutide 1.2 mg 2/sett (n=51)
- 6) DG6: Survodutide 1.8 mg 2/sett (n=49)
- 7) Semaglutide: 1.0 mg 1/sett (n=50)
- 8) Placebo: (n=59)

RISULTATI (2)



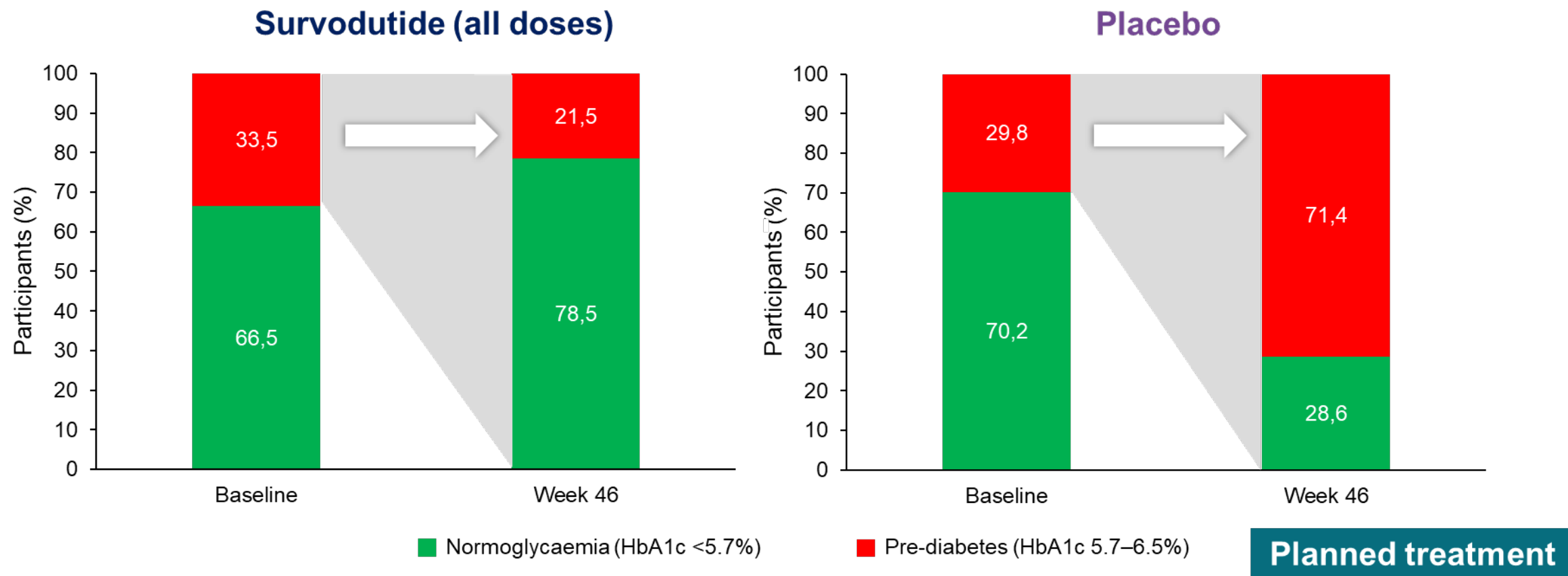
Calo di peso: maggiore con dosi crescenti di **survodutide**, con calo di osservata in tutti i gruppi di dosaggio di survodutide in modo dose-dipendente.

Dopo 16 settimane di trattamento: calo di peso per i gruppi **DG2 e 6** **significativamente maggiore** rispetto al placebo ($p < 0,001$), riduzione del **8,7%**

Survodutide $\geq 1,8$ mg 1/sett: calo di peso maggiori rispetto a semaglutide (1,0 mg, 1/sett) **-6,6% vs -5,3%**

For people with pre-diabetes, more of the survodutide group reverted to normoglycaemia than the placebo group

Participants with pre-diabetes at baseline



Survodutide is not approved for the treatment of obesity or MASH

Data are for the full analysis set (all randomised participants who received ≥ 1 dose and had analysable data for ≥ 1 efficacy endpoint), according to planned maintenance doses.

HbA1c, glycated haemoglobin.

le Roux et al. ECO 2024 oral presentation;

Metabolomic Fingerprints of Medical Therapy Versus Bariatric Surgery in Patients With Obesity and Type 2 Diabetes: The STAMPEDE Trial

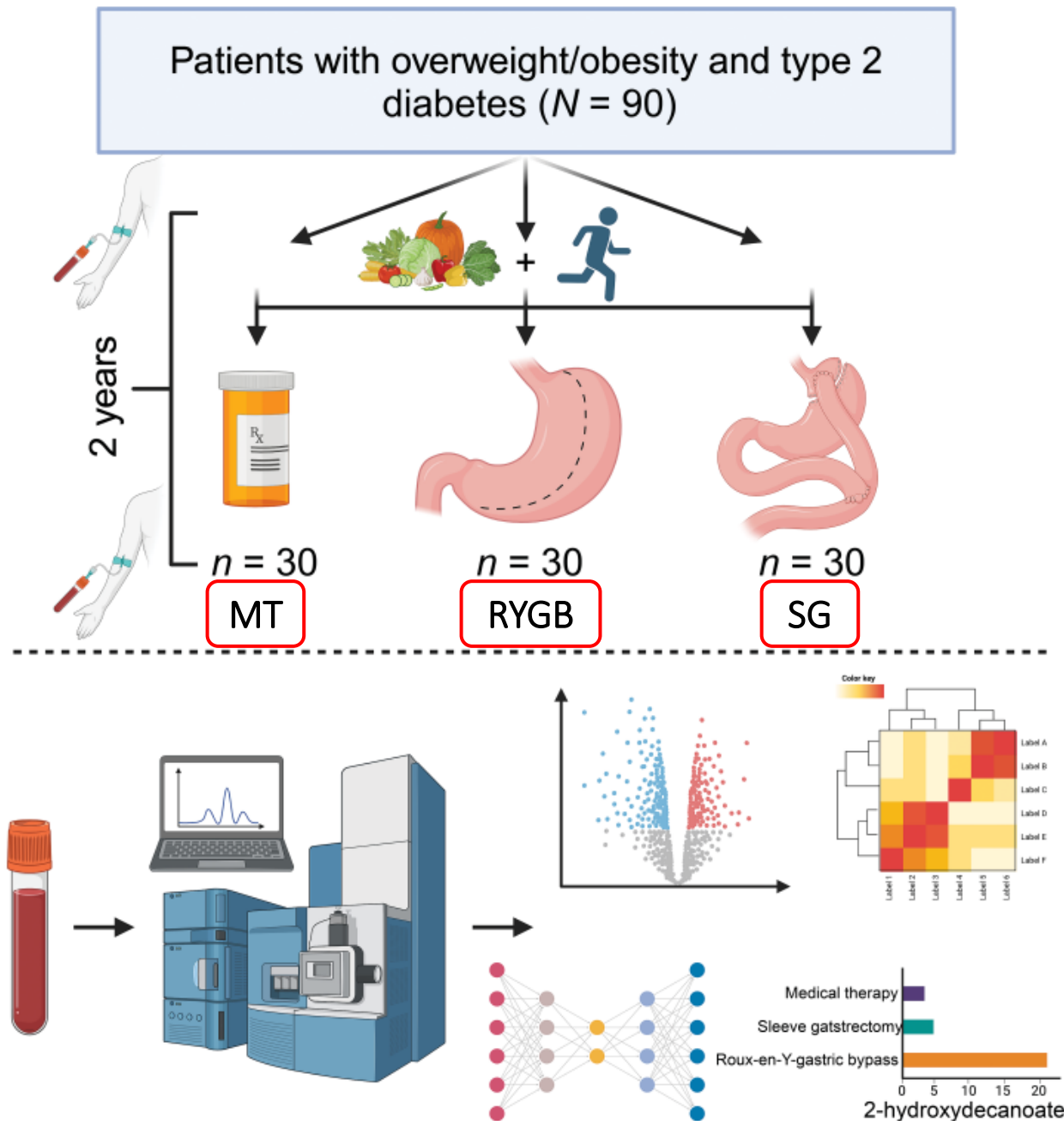
Christopher L. Axelrod,^{1,2} Adithya Hari,¹
Wagner S. Dantas,^{1,2}
Sangeeta R. Kashyap,³
Philip R. Schauer,^{3,4} and John P. Kirwan^{1,2}

Diabetes Care 2024;47:2024–2032 | <https://doi.org/10.2337/dc24-0859>

I trattamenti **farmacologici** e **chirurgici** influenzano in modo variabile la durata a **lungo termine** della **remissione** del **diabete di tipo 2**

OBIETTIVO

Identificare i cambiamenti nei **metaboliti** circolanti in risposta al **trattamento farmacologico**, alla **sleeve gastrectomy** e al **bypass gastrico Roux-en-Y (RYGB)** utilizzando il profilo metabolomico globale



Studio **STAMPEDE** (Surgical Therapy and Medications Potentially Eradicate Diabetes Efficiently):

➤ studio **randomizzato** che confronta gli effetti di:

MT: terapia medica (MT)

RYGB: bypass gastrico Roux-en-Y

SG: gastrectomia verticale

sulla **remissione del diabete** in pazienti con obesità

Criteri di inclusione:

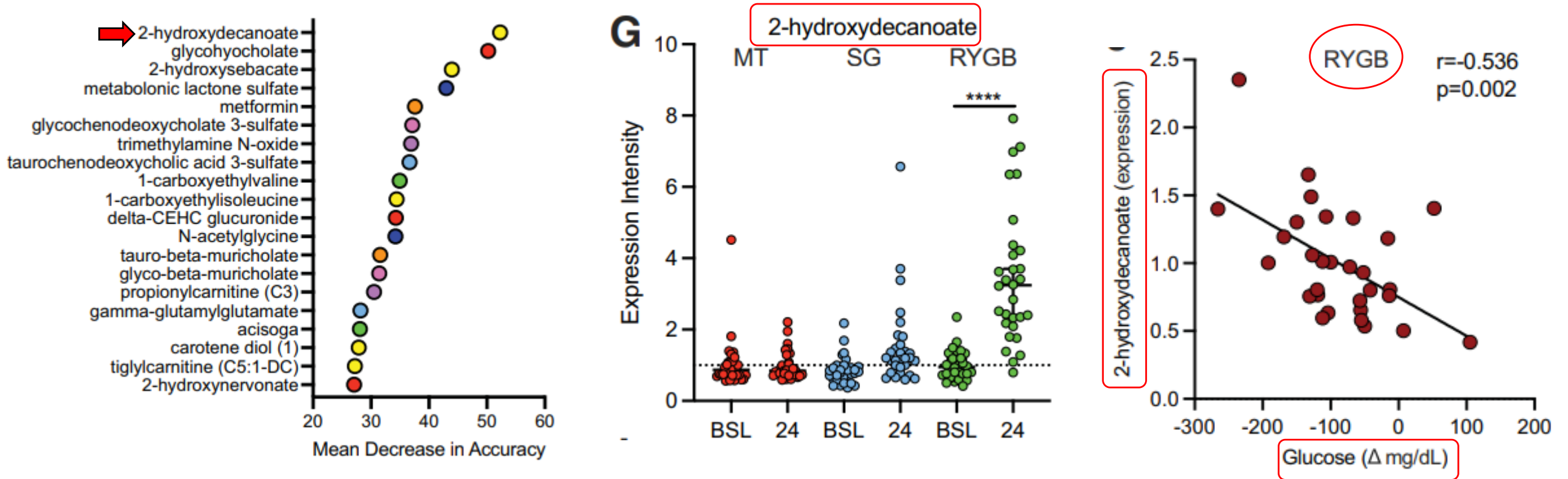
Età: tra 20 e 60 anni

HbA1c: $>7,0\%$

BMI: tra 27 e 45 kg/m^2 .

Characteristic	MT (n = 30)		SG (n = 30)		RYGB (n = 30)		P					
							Baseline			24 Months		
	Baseline	24 Months	Baseline	24 Months	Baseline	24 Months	MT vs. SG	MT vs. RYGB	SG vs. RYGB	MT vs. SG	MT vs. RYGB	SG vs. RYGB
Age, years	50.8 (±7.0)	—	48.6 (±9.0)	—	49.5 (±6.9)	—	0.512	0.781	0.901	—	—	—
Sex, % female	56.7	—	66.7	—	50	—	0.717	0.862	0.4	—	—	—
Duration of T2D, years	9.5 (±5.7)	—	8.1 (±4.6)	—	6.8 (±5.5)	—	0.578	0.139	0.63	—	—	—
BMI, kg/m ²	36.1 (±3.0)	35.5 (±3.3)	35.8 (±4.2)	27 (±3.2)	36.2 (±3.3)	27.3 (±3.3)	0.977	1	0.958	<0.0001	<0.0001	0.979
HbA _{1c} , %	9.1 (±1.5)	7.7 (±2.0)	9.4 (±1.7)	6.6 (±0.9)	9.2 (±1.3)	6.4 (±1.0)	0.764	0.98	0.934	0.011	0.002	0.925
Glucose, mg/dL	176.7 (±62.3)	140.8 (±66.1)	182.1 (±72.9)	101.7 (±27.7)	200.9 (±69.7)	99.6 (±32.7)	0.977	0.322	0.547	0.042	0.029	0.999
Insulin, µU/mL	25.4 (±24.6)	34.05 (±35.9)	14.8 (±11.1)	8.3 (±10.1)	25.4 (±19.1)	16.5 (±20.3)	0.162	>0.9999	0.172	<0.0001	0.01	0.378
HOMA-IR	10.8 (±11.8)	10.3 (±9.8)	6.1 (±4.2)	2.2 (±3.3)	12.7 (±10.2)	4.4 (±5.8)	0.082	0.75	0.007	0.001	0.03	0.705
SBP, mmHg	136.5 (±18.8)	133.8 (±19.8)	138.4 (±19.1)	132.5 (±19.7)	137.7 (±17.1)	132.5 (±24.5)	0.979	0.986	>0.9999	0.993	0.993	>0.9999
DBP, mmHg	83.6 (±12.1)	77.8 (±10.4)	82.8 (±11.9)	74.4 (±10.1)	84.5 (±8.2)	77.2 (±9.7)	0.986	0.967	0.855	0.504	0.994	0.664
Cholesterol, mg/dL	182.6 (±46.7)	172.3 (±34.3)	184.6 (±45.7)	183.4 (±40.3)	187.6 (±46.5)	178.3 (±28.6)	0.996	0.955	0.992	0.834	0.996	0.922
Triglycerides, mg/dL	186.5 (±46.7)	119.5 (±63.1)	200.9 (±158.8)	107.2 (±52.9)	272.1 (±268.6)	115.3 (±56.6)	0.97	0.071	0.167	0.978	0.996	0.998

Identificazione dei regolatori metabolici dell'omeostasi del glucosio dopo MT, SG e chirurgia RYGB



HIGHLIGHTS

- ✓ **SG e RYGB** hanno modificato i profili metabolici a 2 anni dall'intervento.
- ✓ **Meccanismi:** includono metaboliti e vie metaboliche associate all'utilizzo del glucosio, alla **sensibilità all'insulina** e al **catabolismo degli amminoacidi**.
- ✓ **SG:** alterazioni più marcate nei metaboliti degli acidi grassi liberi (**FFA**)
- ✓ **RYGB:** alterazioni del metabolismo degli **acidi biliari primari e secondari** e degli **amminoacidi aromatici**.
- ✓ **2-idrossidecanoato:** metabolita aumentato dopo **RYGB**.
- **Ulteriori approfondimenti** sul **2-idrossidecanoato** come potenziale **biomarcatore** per il RYGB in relazione alla remissione del T2D.

Simultaneous pancreas-kidney transplants in type I and type II diabetic patients with end-stage renal disease: similar 10-year outcomes

J A Light ¹, D Y Barhyte

Affiliations + expand

PMID: 15848696 DOI: 10.1016/j.transproceed.2004.12.215

Simultaneous Pancreas and Kidney Transplantation successful in Type 2 Diabetes notwithstanding Immunosuppression

Abstract

Introduction: Herein we report 10- to 15-year results of simultaneous pancreas-kidney (SPK) transplants in 135 type I and type II insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) patients.

Methods: Diabetes type was defined by the absence (type I) or presence (type II) of C-peptide. The freedom from dialysis and need for insulin defined graft survival. Patient survival was verified by record review and the Social Security Death Registry. The mean follow-up exceeded 100 months.

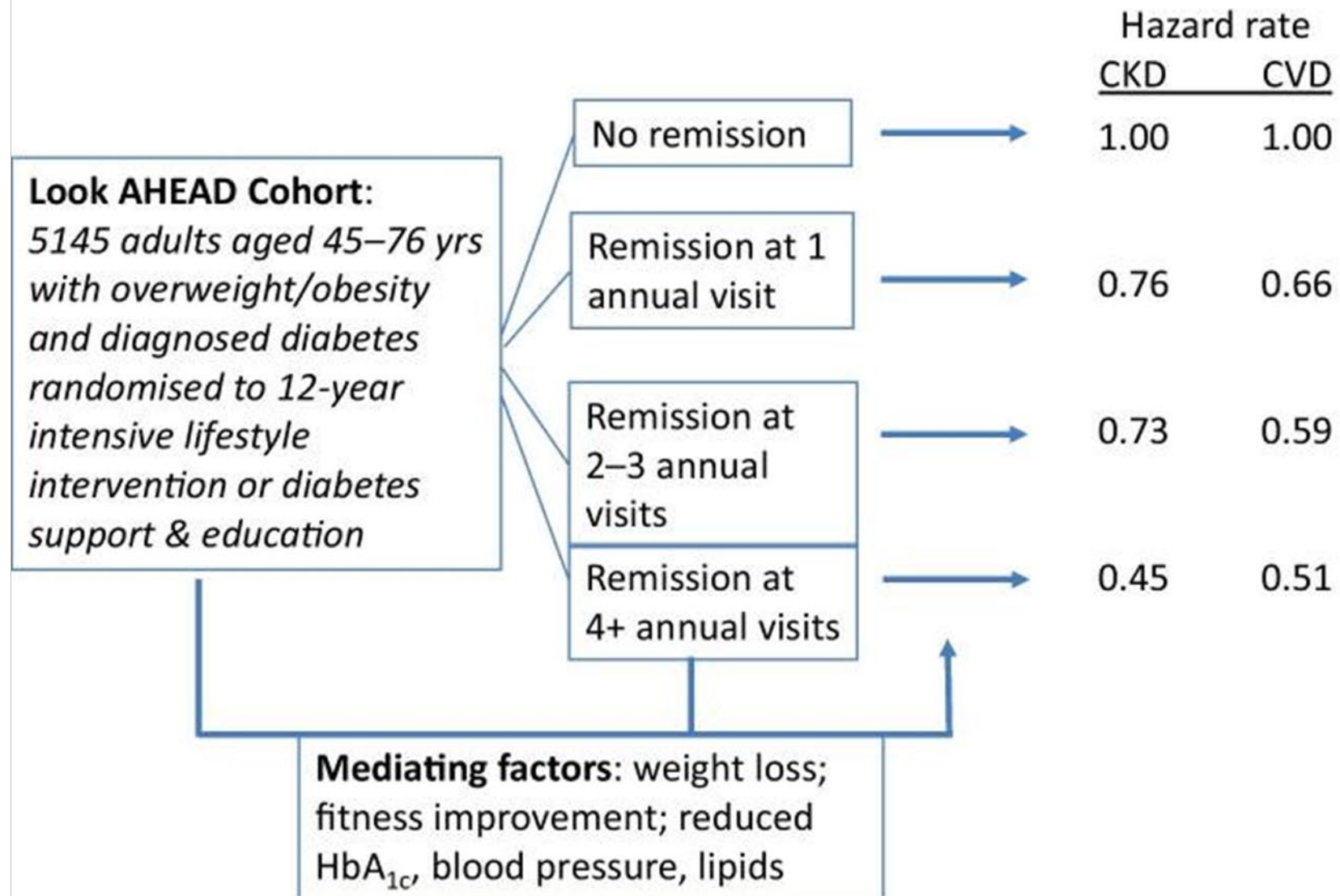
Results: Type II IDDM present in 28% of the 135 cohort, predominately among African-Americans (AA). The type II group was two-thirds AA (43% of the total AA patients) and 17% of the non-African-American (nAA) group. The difference between the two groups by C-peptide level was significant ($P = .001$). Type II patients had a higher body mass index, were slightly older at the onset of DM, but had similar duration of IDDM before ESRD. At 5 and 10 years, pancreas survival for type 1 DM was 71% and 49%; for type II DM it was 67% and 56% ($P = .52$). Kidney survival for type I DM was 77% and 50%; for type II it was 72% and 56% ($P = .65$). Patient survival for type I DM was 85% and 63%; for type II DM it was 73% and 70% ($P = .98$).

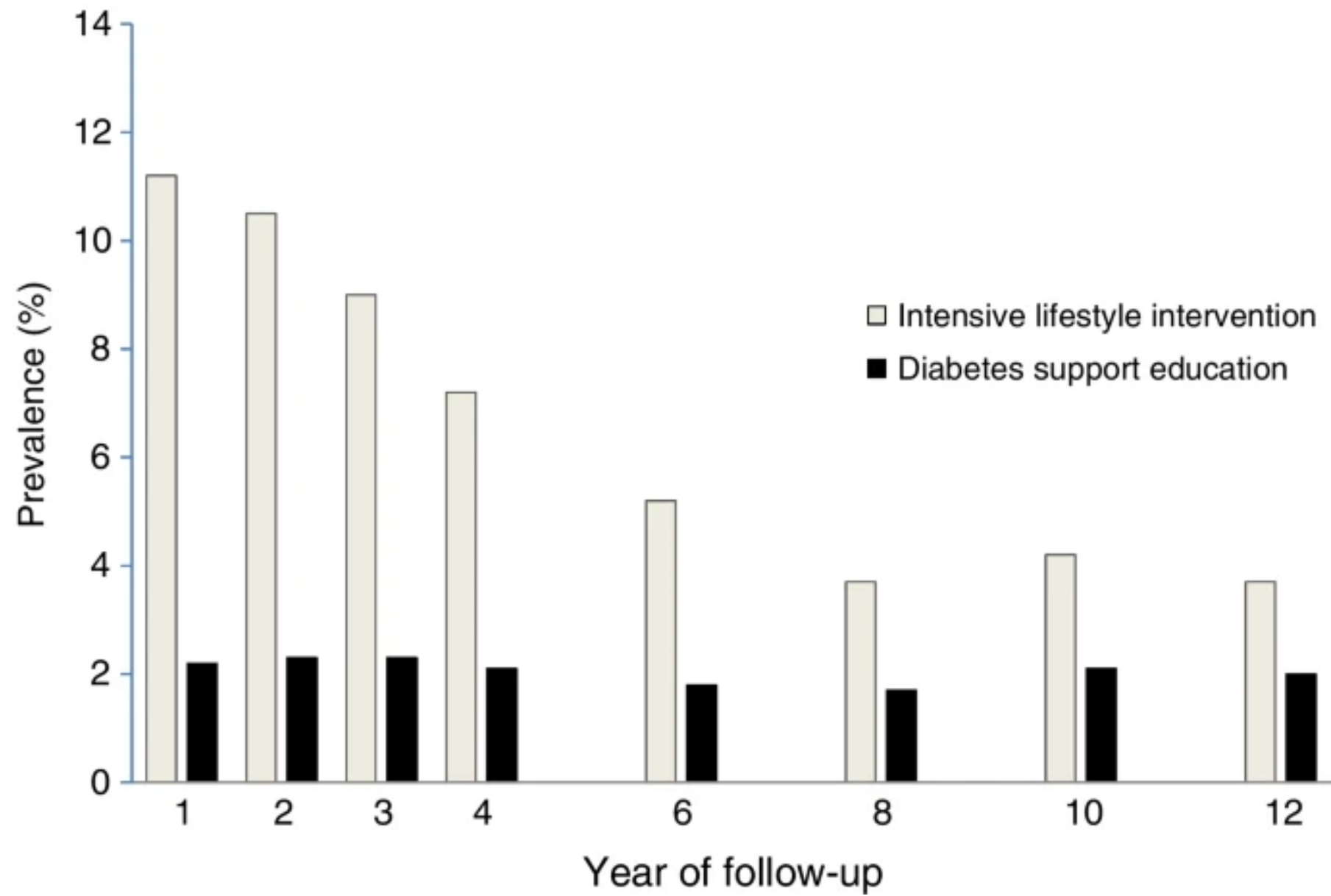
Conclusions: We conclude that the outcomes of SPK transplants are equivalent regardless of diabetes type. Accordingly, the decision whether to perform pancreas transplants in diabetic recipients of kidney allografts should be based on general acceptance criteria not diabetes type.

Remissione delle Complicanze

- Microvascolari
 - Nefropatia
 - Retinopatia
 - Neuropatia
- Macrovascolari
 - Infarto Miocardico
 - Ictus
 - PAD

Impact of remission from type 2 diabetes on long-term health outcomes:







ORIGINAL ARTICLE



Reversal of Lesions of Diabetic Nephropathy after Pancreas Transplantation

Authors: Paola Fioretto, M.D., Ph.D., Michael W. Steffes, M.D., Ph.D., David E.R. Sutherland, M.D., Ph.D., Frederick C. Goetz, M.D., and Michael Mauer, M.D. [Author Info & Affiliations](#)

Published July 9, 1998 | N Engl J Med 1998;339:69-75 | DOI: 10.1056/NEJM199807093390202 | [VOL. 339 NO. 2](#)

[Copyright © 1998](#)

We conclude that glomerular lesions characteristic of diabetes, including Kimmelstiel–Wilson nodules, as well as tubular lesions, are reversible in patients with type 1 diabetes during long-term normoglycemia achieved by pancreas transplantation. The beneficial effects must be considered along with the nephrotoxic effects of some current immunosuppressive agents, especially cyclosporine,^{18,31,32} the risks of surgery, and the adverse consequences of lifelong immunosuppression. The achievement of normoglycemia by means of improved immunomodulation, islet transplantation, or other methods offers hope of reversing diabetic renal injury with less risk than today's technology allows.



EDITORIAL



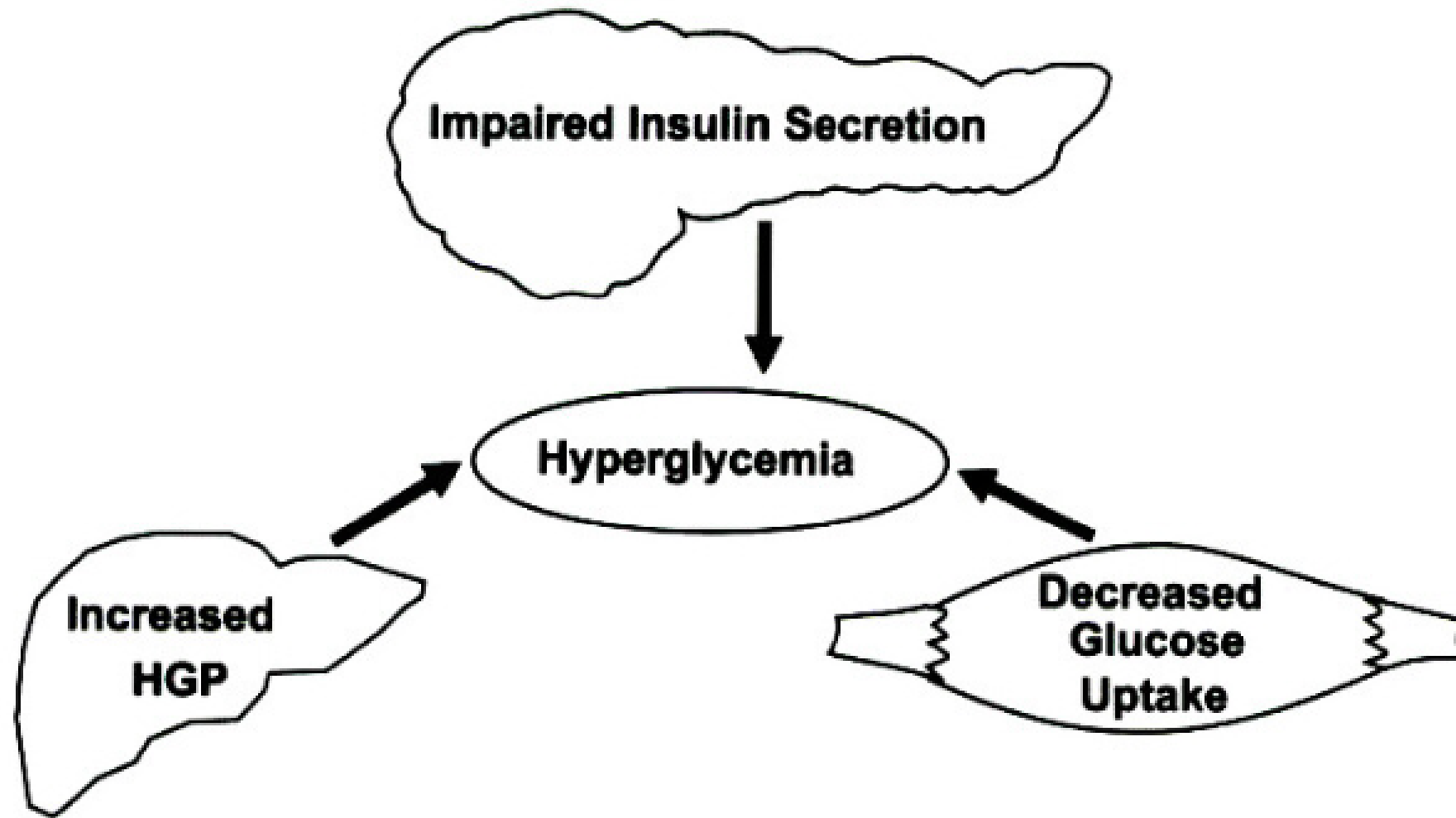
Pancreas Transplantation and Diabetic Complications

Author: Livio Luzi, M.D. [Author Info & Affiliations](#)

Published July 9, 1998 | N Engl J Med 1998;339:115-117 | DOI: 10.1056/NEJM199807093390210 | [VOL. 339 NO. 2](#)

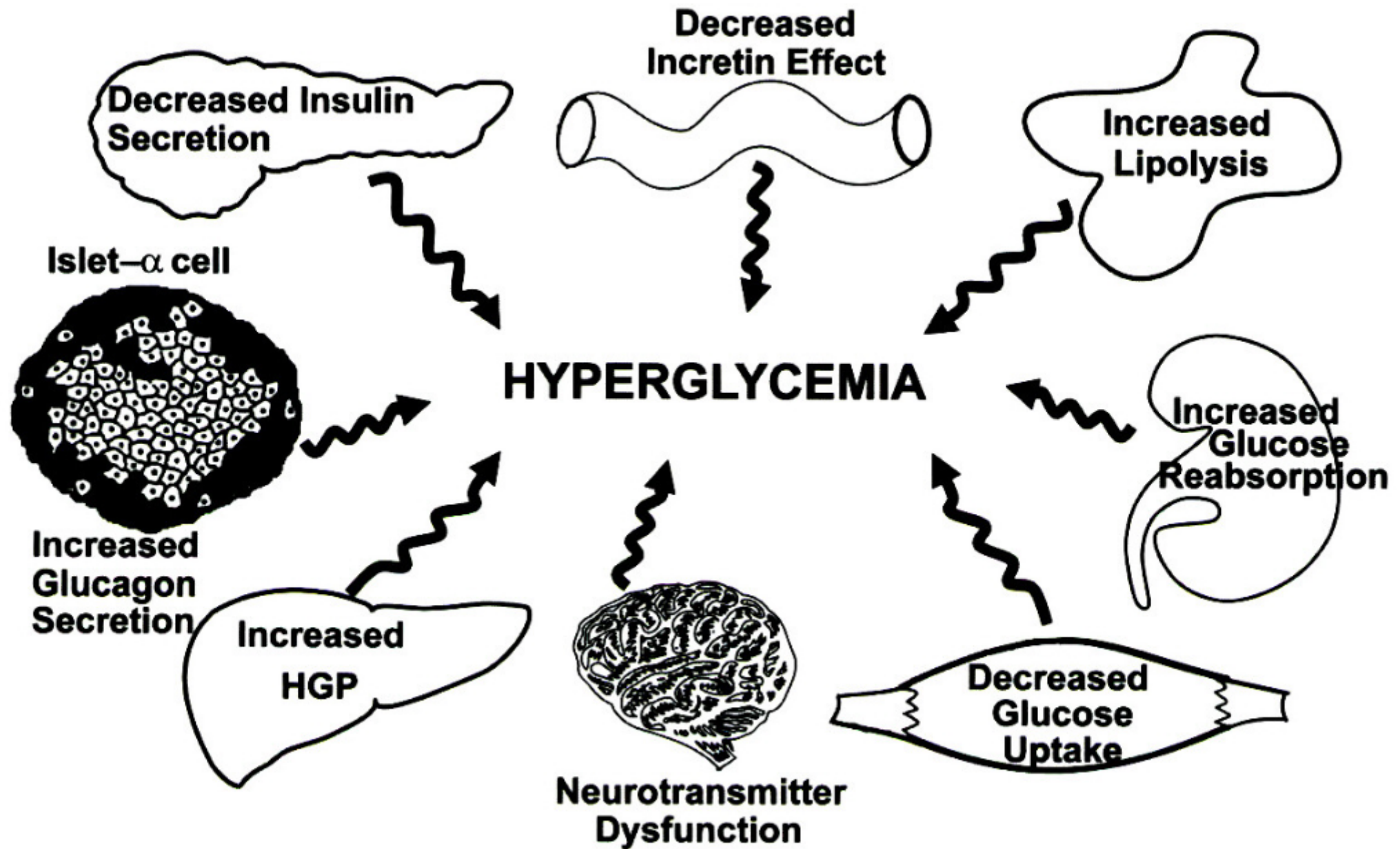
[Copyright © 1998](#)

Pancreas transplantation may reverse diabetic nephropathy and ameliorate neuropathy. On the basis of the results of the DCCT, we can also expect that the lesions of diabetic retinopathy will be prevented or their progression slowed if beta-cell function is restored when eye disease is at an early stage.

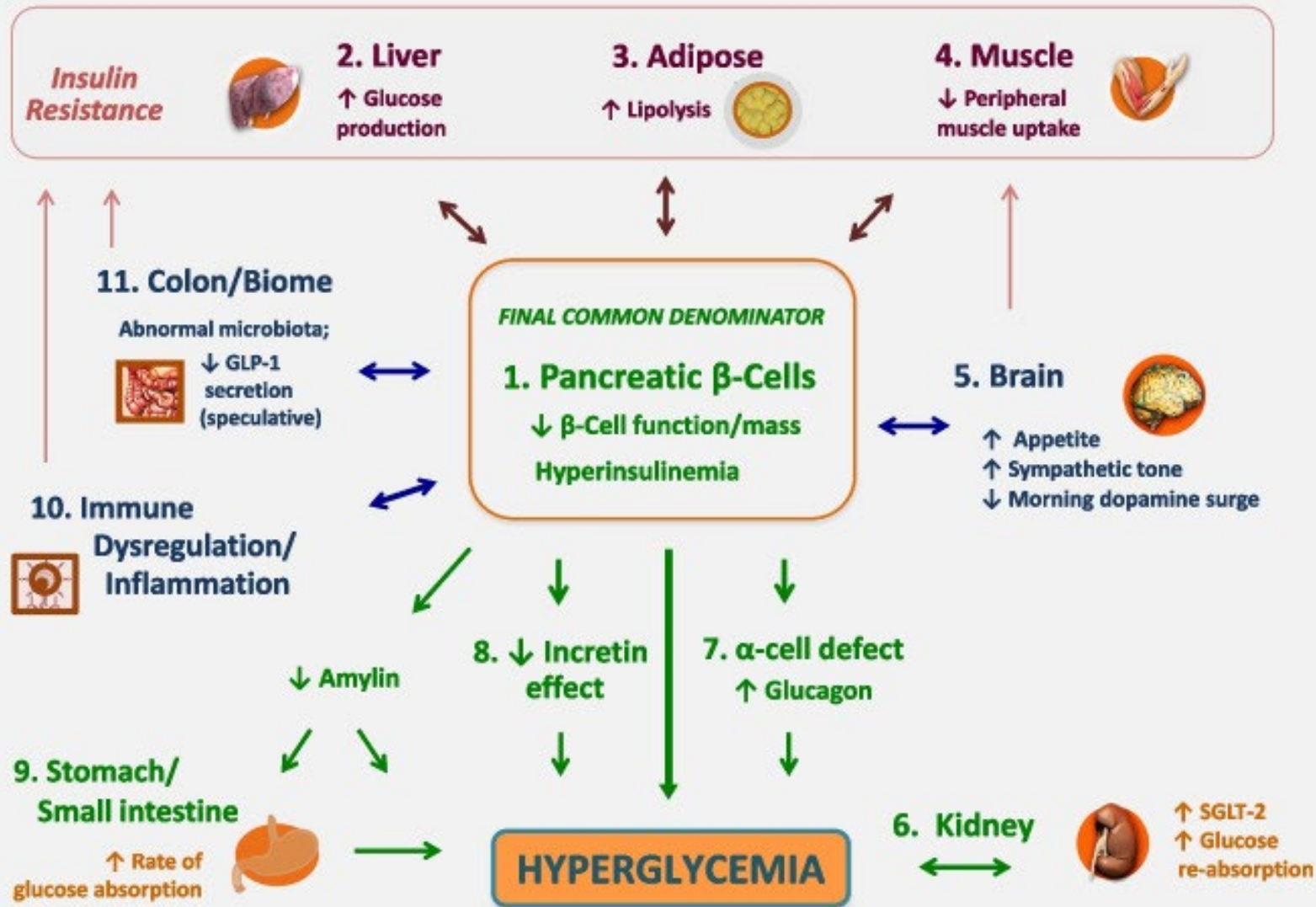


De Fronzo RA, Lilly Lecture, 1988

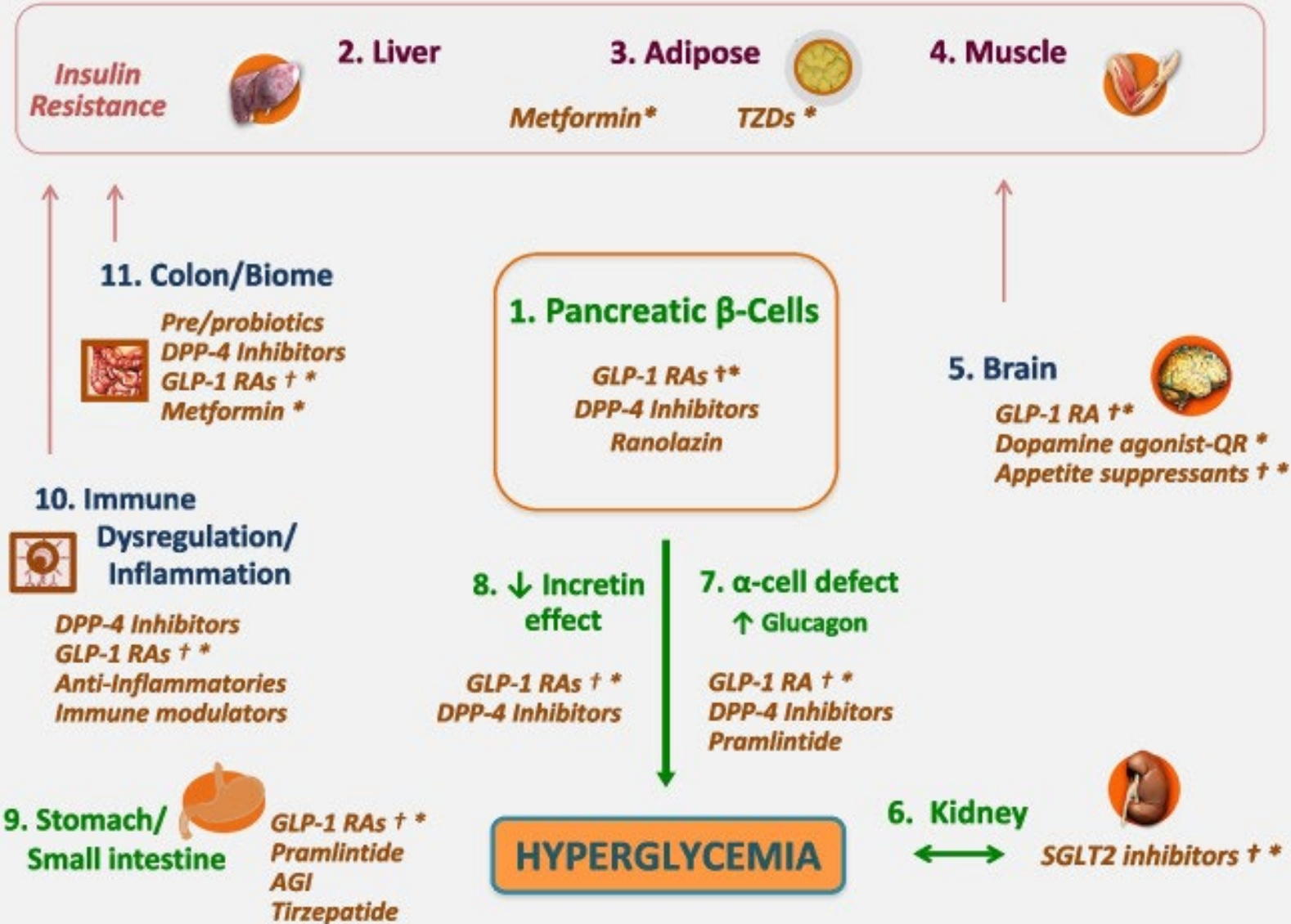
The Triumvirate



DEFECTS LEADING TO HYPERGLYCEMIA: *Egregious Eleven*



Targeted Treatments to the Defects Leading to Hyperglycemia



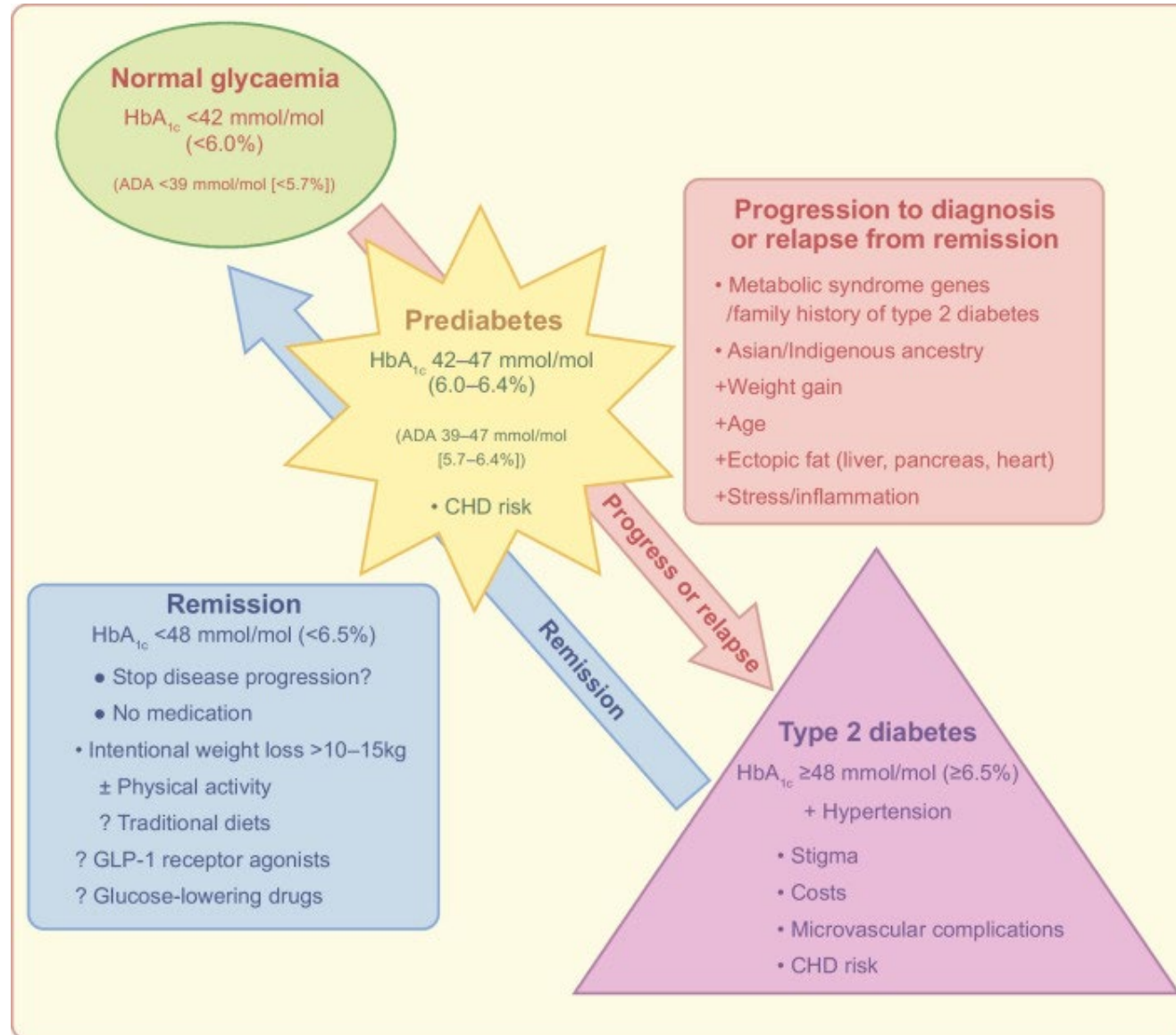
- Early type 2 diabetes is no longer considered an intractable ('inexorable') state. Beta cells, in fact, remain robust and resilient through much of the course of the disease, and with support, can resume partial or complete glucoregulation.

- Disease remission should be elevated to a primary objective of case management of type 2 diabetes beyond the role it had in past routine care. The inherent resilience of beta cells can be harnessed to help remit hyperglycemia through the use of diet and lifestyle modifications and/or short-term intensive pharmacotherapy.

- With the expanding antidiabetes armamentarium, it is possible to reduce reliance on sulfonylureas and exogenous insulin, which present less desirable benefit: risk profiles (including weight gain, hypoglycemia, and 'wear and tear' on beta cells) than many other currently available options.

- Target attainment is distinctly possible with current treatments, without treatment-emergent hypoglycemia. Intensive glucose control is pivotal for preventing or offsetting diabetes-related long-term outcomes.

Remissione e Ricadute



Physiological and psychological determinants of long-term diet-induced type 2 diabetes (T2DM) remission: A narrative review

Ayşe Nur Aksoy¹  | Julie Abayomi¹  | Nicola Relph¹  | Thomas Butler^{1,2} 

¹Faculty of Health, Social Care and Medicine, Edge Hill University, Ormskirk, UK

²Cardio-Respiratory Research Centre, Edge Hill University, Ormskirk, UK

Correspondence

Ayşe Nur Aksoy, Faculty of Health, Social Care and Medicine, Edge Hill University, St Helen's Road, Ormskirk, L39 4QP, UK.
Email: aksoya@edgehill.ac.uk

Summary

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a highly prevalent metabolic disease, causing a heavy burden on healthcare systems worldwide, with related complications and anti-diabetes drug prescriptions. Recently, it was demonstrated that T2DM can be put into remission via significant weight loss using low-carbohydrate diets (LCDs) and very low-energy diets (VLEDs) in individuals with overweight and obesity. Clinical trials demonstrated remission rates of 25–77%, and metabolic improvements such as improved blood lipid profile and blood pressure were observed. In contrast, clinical trials showed that remission rate declines with time, concurrent with weight gain, or diminished weight loss. This review aims to discuss existing literature regarding underlying determinants of long-term remission of T2DM including metabolic adaptations to weight loss (e.g., role of gastrointestinal hormones), type of dietary intervention (i.e., LCDs or VLEDs), maintaining beta (β)-cell function, early glycemic control, and psychosocial factors. This narrative review is significant because determining the factors that are associated with challenges in maintaining long-term remission may help in designing sustainable interventions for type 2 diabetes remission.

KEYWORDS

maintenance of remission, legacy effect, remission, type 2 diabetes

PROSPETTIVE FUTURE (1)

- ✓ Identificazione dei biomarcatori: importanti per **personalizzare** le strategie terapeutiche
- ✓ Risultati a lungo termine: maggiore ricerca su patologie **cardiovascolari, renali e neurologici** a lungo termine
- ✓ Ruolo delle terapie emergenti: ruolo dei **nuovi farmaci** per **calo di peso**
- ✓ Approfondimenti meccanicistici: recupero delle **beta cellule** e **inversione** della resistenza insulinica?

PROSPETTIVE FUTURE (2)

- ✓ Impatto psicosociale: valutare implicazioni **psicologiche** e **sociali** del raggiungimento della **remissione** (mantenimento stile di vita?)
- ✓ Interventi personalizzati: approfondire fattori **demografici** (età, sesso, etnia) e predisposizioni **genetiche** per sviluppare linee guida **terapeutiche più eque**
- ✓ Analisi di costo-efficacia: efficacia **economica** degli interventi mirati alla remissione (es diete ipocaloriche vs chirurgia bariatrica) → più ampia **implementazione** e favorire **cambiamenti** nelle **politiche sanitarie**

La remissione del Diabete di Tipo 2:

Un sogno non più impossibile

«Tutto ciò che puoi immaginare è reale»

Pablo Picasso