

SIMPOSIO

Diabete tipo 2 nella persona affetta da obesità: tra prevenzione e remissione

Type 2 diabetes in obese people: between prevention and remission

Luisa Barana¹, Valentina Lo Preiato²

¹SSD di Diabetologia ed Endocrinologia, ASL BI. ²UOC Endocrinologia e prevenzione e cura del diabete, IRCCS Policlinico di Sant'Orsola, Bologna.

Corresponding author: luisa.barana@aslbi.piemonte.it

Abstract

Obesity and Type 2 Diabetes (T2DM) often coexist: weight management plays a key role in T2DM prevention and remission. Early and significant weight loss can be obtained by intensive lifestyle intervention (ILI), metabolic surgery or drug therapy.

ILI is effective in T2DM prevention in 42-58% but it's difficult to achieve and maintain in the long term. Metabolic surgery permits remission in 87% of obese subjects with prediabetes and reduces microvascular complications; nevertheless, weight regain occurs in 20-25%. Incretin-based drugs for obesity prevent 66-92% cases of T2DM and evidence shows cardiovascular benefits, even if advantages are partially lost after drugs discontinuation.

T2DM remission definition is controversial and debated. ILI permits up to 86% of remission with weight loss >15 kg, but it lacks in durability; metabolic surgery is significantly superior in remission and prevention of T2DM complications than non-surgical interventions. Incretins introduce the concept of pharmacological remission: semaglutide allows to reach values of glycated hemoglobin (HbA1c) <6.5% in 62%, whereas tirzepatide in 81-86% of people affected by obesity and diabetes; tirzepatide is associated with HbA1c < 5.7% in 31-52%. New perspectives come from incretin-based drugs which are still under study.

In the near future, normoglycaemia should be an achievable goal in obese people affected or at high risk of T2DM

KEY WORDS obesity; intensive lifestyle intervention; metabolic surgery; incretin drugs; pharmacological remission.

Riassunto

Obesità e diabete di tipo 2 (DM2) spesso coesistono: il controllo del peso è fondamentale nella prevenzione e nella remissione del DM2. Un calo ponderale sostenuto e precoce può essere ottenuto tramite approccio



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Barana L, Lo Preiato V. Diabete tipo 2 nella persona affetta da obesità: tra prevenzione e remissione. JAMD 28:292-308, 2025.

DOI 10.36171/jamd.25.28.3.17

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received July, 2025

Accepted July, 2025

Published October, 2025

Copyright © 2025 L Barana. This is an open access article edited by [JAMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

dietetico-comportamentale, chirurgia metabolica o terapia farmacologica.

L'intervento intensivo sullo stile di vita (ILI) è efficace nella prevenzione del diabete per il 42-58%, ma spesso non è duraturo e difficilmente applicabile nella pratica clinica. La chirurgia metabolica per l'obesità permette la prevenzione del DM2 fino all'87% dei soggetti con prediabete e riduce la comparsa di complicanze microvascolari; tuttavia, è viziata da recupero ponderale nel 20-25%. Le incretine, indicate per il trattamento dell'obesità prevengono il diabete nel 66-92% e sono associate a benefici cardiovascolari, ma la loro sospensione determina la parziale perdita dei benefici ottenuti.

Il concetto di remissione del DM2 è ampiamente dibattuto. Attraverso ILI si ottengono tassi di remissione fino all'86% con calo ponderale >15kg; tuttavia, la sua durata è limitata nel tempo. La chirurgia metabolica si dimostra significativamente più efficace del trattamento conservativo nella remissione del diabete e nel miglioramento del profilo cardiovascolare. Le incretine sostengono il concetto di remissione farmacologica: il trattamento continuativo con semaglutide infatti è associato a valori di emoglobina glicata (HbA1c) < 6.5% nel 67.5%, tirzepatide nell'81-86%. Tirzepatide permette di raggiungere valori di HbA1c < 5.7% nel 31-52%. Nuove promettenti evidenze emergono da molecole incretiniche in fase di studio.

Grazie alle nuove evidenze, in persone con obesità affette o a rischio DM, la normoglicemia diventa un obiettivo terapeutico sempre più concreto.

PAROLE CHIAVE obesità; intervento comportamentale sullo stile di vita; chirurgia metabolica; farmaci incretinici; remissione farmacologica.

Introduzione

L'obesità è una delle principali cause e comorbidità del diabete mellito di tipo 2 (DM2): a livello globale, si stima che il 90% delle persone con DM2 siano affette da sovrappeso o obesità⁽¹⁾; in Italia, secondo i dati raccolti negli Annali AMD, si stima che tale associazione si verifichi nel 57.7% dei casi⁽²⁾.

L'adiposopatia e l'alterata distribuzione del tessuto adiposo in eccesso, infatti, sono i principali determinanti dell'insulino-resistenza, fattore chiave nello sviluppo e nella progressione del DM2 e delle sue complicanze⁽³⁾. In particolare, il rischio di DM2 risulta essere direttamente proporzionale alla distribuzione e alla disposizione del tessuto adiposo viscerale,

indipendentemente dal BMI o dal grado di obesità⁽⁴⁾. L'obesità e uno stile di vita scorretto sono associati a un maggior rischio di DM2 incidente rispetto alla predisposizione genetica⁽⁵⁾.

A sua volta un consistente calo ponderale è in grado di rallentare la progressione a diabete e favorire il ripristino della normoglicemia, qualora la condizione di DM2 si sia già manifestata. In questo contesto, le modifiche sullo stile di vita, chirurgia metabolica e terapia farmacologica si sono dimostrati efficaci nella prevenzione e nella remissione del diabete.

Se l'approccio dietetico comportamentale è da sempre considerato cardine nella terapia di diabete e obesità e la chirurgia metabolica è stata rivoluzionaria per la sua capacità di ottenere livelli di calo ponderale non raggiungibili con approcci dietetici, la farmacologia moderna ha fortemente modificato i paradigmi e gli obiettivi di cura di obesità e diabete, introducendo il concetto di prevenzione cardio-nefro-metabolica e permettendo il raggiungimento di obiettivi glicemici ambiziosi, fino alla normoglicemia, in assenza di ipoglicemie.

Da “prevenire è meglio che curare” a “curare (l'obesità) per prevenire (il diabete)” il passo è breve

Strategie dietetico-comportamentali

Numerose evidenze scientifiche supportano l'ipotesi che il calo ponderale attraverso un intervento dietetico – comportamentale strutturato (Intensive Lifestyle Intervention, ILI) sia in grado di determinare una riduzione della comparsa di DM2 (cfr. Prospetto 1 in Appendice).

Nel 2002, lo studio Diabetes Prevention Programme (DPP) ha arruolato 3234 soggetti con condizione di alterata glicemia a digiuno o intolleranza glucidica per valutare l'impatto dell'ILI e del trattamento con metformina rispetto a placebo nel ridurre la comparsa di DM2. Dopo un tempo medio di follow up di 2.8 anni, ILI si mostrava superiore rispetto al placebo e al trattamento farmacologico: la comparsa di diabete era ridotta del 58%, con un “number needed to treat” (NNT) pari a 6.9; il trattamento con metformina invece riduceva il rischio del 31% (NNT di 13.9)⁽⁶⁾. I vantaggi erano mantenuti nel tempo: nell'estensione a 10 anni dello studio i soggetti che erano stati sottoposti a ILI, pur recuperando gran parte del peso corporeo, mantenevano comunque una infe-

riore incidenza di DM2 rispetto al gruppo trattato con metformina (rispettivamente -34% e -18%) e al gruppo placebo⁽⁷⁾.

Analoghi risultati emergono dallo studio Finnish Diabetes Prevention (FDP), pubblicato nel 2001, dove l'ILI riduceva il rischio di sviluppare diabete del 58% rispetto al placebo dopo un periodo di osservazione medio di 2 anni⁽⁸⁾.

Nello studio di coorte cinese Da Qing IGT and Diabetes Study, che ha arruolato 577 adulti cinesi affetti da intolleranza glicidica per 6 anni, l'intervento strutturato di dieta ed esercizio fisico ha ridotto il rischio di diabete del 42%⁽⁹⁾. A 30 anni di follow up, inoltre, nel braccio di trattamento si è osservato un ritardo di insorgenza di diabete di 3.96 anni, un ritardo medio di comparsa di malattia cardiovascolare di 4,64 anni, riduzione del 26% degli eventi cardiovascolari, del 25% di ictus e un NNT per prevenire un evento cardiovascolare durante i 30 anni di 9. Infine, anche l'incidenza di complicanze microvascolari nella popolazione trattata risultava significativamente inferiore nel gruppo intervento⁽¹⁰⁾.

Talvolta, tuttavia, l'intervento sullo stile di vita non è sufficiente e nella pratica clinica difficilmente applicabile. Un interessante ed esteso studio di coorte condotto nel 2015 attraverso un database elettronico contenente i dati di circa il 7% della popolazione britannica provenienti da oltre 700 medici di cure primarie, ha evidenziato che, in 9 anni di follow up, la probabilità annuale di raggiungere un calo ponderale del 5% in persone affette da obesità di primo grado è di 1 su 12 uomini e 10 donne. La probabilità annuale di raggiungere una condizione di normopeso senza chirurgia bariatrica è inversamente proporzionale al BMI: solo una donna su 124 e un uomo su 210 con BMI tra 30 e 35 kg/m², e una donna su 677 e un uomo su 1290 con BMI >40 kg/m² sono in grado di ottenere tali livelli di calo ponderale.⁽¹¹⁾

Pertanto si rendono necessari ulteriori approcci, che negli ultimi anni sono stati possibili grazie all'avvento della chirurgia metabolica e di nuove molecole farmacologiche.

Strategie chirurgiche

La chirurgia metabolica rappresenta un'opzione efficace nel trattamento dell'obesità, in grado di prevenire la comparsa di DM2 e di convertire le condizioni di prediabete a normoglicemia, con meccanismi in parte ascrivibili al calo ponderale ottenuto, in parte attribuibili alle sostanziali modifiche ormonali e anatomiche indotte dall'approccio chirurgico stesso, tra

cui le modifiche della secrezione delle incretine e di molti altri ormoni, miglioramento della sensibilità insulinica, modifiche del microbiota intestinale⁽¹²⁾.

Un ampio studio di coorte su 2167 pazienti sottoposti a chirurgia metabolica per il trattamento dell'obesità (bendaggio gastrico, bypass gastrico e Sleeve Gastrectomy) ha evidenziato una riduzione dell'insorgenza di diabete dell'80% rispetto al gruppo di controllo, durante un periodo di osservazione di 7 anni⁽¹³⁾ (cfr. Prospetto 2 in Appendice).

Nel SOS Study, l'intervento di chirurgia bariatrica, indipendentemente dal tipo di intervento (bendaggio gastrico, bypass gastrico, sleeve gastrectomy) ha ridotto complessivamente l'incidenza di diabete del 78% lungo una osservazione di 15 anni; tra i pazienti affetti da prediabete al *baseline*, l'incidenza è ridotta dell'87%. Tale vantaggio si osserva per tutti i tipi di intervento. Il NNT è 1.3, a conferma dell'elevata efficacia dell'approccio chirurgico nella prevenzione della comparsa di DM2. L'effetto protettivo della chirurgia metabolica nei confronti dell'insorgenza di DM2 risulta correlato ai livelli basali di glucosio e di insulina, mentre non si rilevava associazione con il BMI⁽¹⁴⁾.

Il trattamento chirurgico riduce la comparsa di complicanze microvascolari. Analizzando i dati del SOS Study, si evidenzia come il tasso di complicanze microvascolari sia minore nei soggetti con prediabete al *baseline* che sviluppano DM2 dopo l'intervento rispetto a coloro che non si sono sottoposti a chirurgia.⁽¹⁵⁾

In conclusione, la chirurgia metabolica per l'obesità certamente si conferma un efficace strumento per il miglioramento dell'omeostasi glucidica, per la prevenzione del DM2 e delle sue complicanze e deve essere sempre considerata come una opzione terapeutica valida nei soggetti a rischio.

Strategie farmacologiche

Gli analoghi recettoriali del Glucagon-like peptide-1 (GLP1ra) hanno assunto un ruolo crescente nella gestione dell'obesità e hanno dimostrato una riduzione significativa dell'insorgenza di DM2, anche se attualmente non sono specificamente approvati per la prevenzione primaria del DM2 o per il trattamento delle condizioni di alterata omeostasi glucidica prediabetica (cfr. Prospetto 3 in Appendici).

Liraglutide, GLP1-ra a somministrazione giornaliera, alla dose di 3 mg/die, in aggiunta a dieta ipocalorica e aumento dell'attività fisica, ha dimostrato di determinare una maggiore riduzione del peso corporeo rispetto al placebo, pari al 4,3%. Inoltre, ha mostrato

efficacia nel ridurre la progressione da prediabete a DM2 in soggetti con sovrappeso o obesità, con tempo di insorgenza del diabete di 2,7 volte più lungo rispetto al placebo⁽¹⁶⁾.

Semaglutide, GLP1ra settimanale, alla dose di 2.4 mg/settimana ha dimostrato elevati tassi di conversione da prediabete a normoglicemia già negli studi registrativi di fase 3. In particolare, nello studio STEP 10, il trattamento con semaglutide titolato a 2.4 mg/settimana ha permesso una riduzione significativa del peso corporeo rispetto al placebo (-11.2%) e una conversione da prediabete a normoglicemia nel 81% dei soggetti affetti da obesità e prediabete in 52 settimane⁽¹⁷⁾. Analoghi risultati sono stati ottenuti mediante l'analisi degli studi STEP 1, 3 e 4, dove i tassi di ritorno alla normoglicemia a 68 settimane nei pazienti affetti da prediabete sono risultati rispettivamente del 84.1%, 89.5% e 89.8%, nonostante tale parametro non fosse endpoint primario o secondario in nessuno dei tre studi⁽¹⁸⁾.

L'efficacia di semaglutide nel favorire la regressione del prediabete verso la normoglicemia è supportata anche da studi di real life: nello studio SCOPE, l'utilizzo per sei mesi di semaglutide 2.4 mg a settimana ha permesso di normalizzare la glicemia nel 70% dei pazienti con obesità e prediabete⁽¹⁹⁾.

Più recentemente, per il trattamento dell'obesità si è affermata nel panorama mondiale una nuova molecola, tirzepatide, agonista recettoriale duplice di GLP1 e del Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP) a somministrazione settimanale.

Nei soggetti affetti da prediabete partecipanti allo studio di fase 3 SURMOUNT1, l'utilizzo continuativo di tirzepatide ai dosaggi di 5, 10, 15 mg per 176 settimane ha determinato un calo di peso corporeo rispettivamente del 12,3%, 18,7%, 19,7%. Inoltre, il 99% dei soggetti trattati con tirzepatide rimane libero da malattia diabetica e si verifica il raggiungimento della normoglicemia nel 96% e 97% di coloro che ottengono un calo del 5 o del 10% di peso, nel 98% e 99% in coloro che ottengono calo del 15% o maggiore. Il NNT per prevenire un caso di diabete è 9.⁽²⁰⁾ Un recente studio retrospettivo, ponendo a confronto l'utilizzo di tirzepatide e metformina nel prediabete, ha mostrato tassi di progressione rispettivamente del 4.7% e del 12.5%, confermando l'efficacia e la superiorità del coagonista recettoriale⁽²¹⁾.

Il beneficio sull'aspetto glucometabolico di tirzepatide sembra essere mediato sia dal calo ponderale, sia attraverso meccanismi indipendenti da esso. In una analisi dello studio SURMOUNT

1 recentemente pubblicata, si evidenzia come la funzione beta cellulare (espressa attraverso diversi parametri, tra cui la sensibilità beta cellulare e la secrezione insulinica in corso di curva da carico di glucosio) sia strettamente correlata all'utilizzo del farmaco, più che alla riduzione del peso corporeo ottenuta⁽²²⁾.

Ulteriori evidenze in termini di trattamento di obesità e di prevenzione del DM2 stanno provenendo anche da trial di fase 2 e 3 di molecole ancora in fase di studio. Ad esempio, Retatrutide, triplo agonista recettoriale GLP1/glucagone/GIP, negli studi di fase 2 ha dimostrato riduzioni di peso corporeo sino al -24,2% al dosaggio massimo a 48 settimane e nei pazienti con prediabete la normoglicemia nel 72% dei soggetti⁽²³⁾.

Nonostante i promettenti risultati, la prosecuzione della terapia nel soggetto obeso resta un'importante criticità nella pratica clinica: la sospensione del farmaco d'altronde compromette l'efficacia sia in termini di peso corporeo sia di benefici sul metabolismo glucometabolico. Nell'estensione dello studio STEP 1, dopo 52 settimane dall'interruzione di semaglutide, si osserva un recupero ponderale del 67% del peso corporeo perso con un consensuale peggioramento di tutti i parametri metabolici ed il ritorno alla condizione di prediabete per oltre il 50% dei soggetti che avevano raggiunto la normoglicemia⁽²⁴⁾. Nel SURMOUNT 1, a 17 settimane dalla sospensione del trattamento con tirzepatide, si osserva ricomparsa di prediabete nel 15.5%, di diabete nell'1.2%.⁽²⁰⁾ Nello studio SURMOUNT-4, a seguito delle 36 settimane di trattamento con tirzepatide, 783 partecipanti vengono randomizzati a prosecuzione della terapia o placebo: dopo 52 settimane, i soggetti che hanno interrotto il trattamento mostrano un incremento ponderale del 14% e perdita dei benefici metabolici ottenuti⁽²⁵⁾.

Uno studio di coorte retrospettivo, che ha analizzato l'aderenza al trattamento con tirzepatide o semaglutide in 7881 pazienti con sovrappeso o obesità senza DM2, ha osservato come la riduzione del peso (-8,7% vs -3,6%) e dei valori di HbA1c (-0,4% vs -0,1%) a 1 anno sono state significativamente maggiori nei soggetti che hanno proseguito il trattamento rispetto a coloro che lo hanno interrotto⁽²⁶⁾.

Si può pertanto dedurre che, per mantenere il controllo del peso e la prevenzione del diabete, il trattamento farmacologico debba essere proseguito nel tempo.

Il discusso concetto di “remissione” del diabete mellito di tipo 2

Il DM2 è una patologia cronica e cronicamente evolutiva largamente dipendente da fattori modificabili (es. attività fisica, tipo di alimentazione, peso corporeo). Proprio per tale motivo, le modifiche di tali fattori possono determinare un rientro a condizioni di normoglicemia. Con l'avvento e la larga diffusione della chirurgia metabolica e dei farmaci ad elevata potenza ipoglicemizzante e non gravati dal rischio di ipoglicemia, si è assistito ad un importante aumento dei soggetti affetti da DM2 in grado di mantenere una condizione di normoglicemia nonostante la sospensione di trattamenti farmacologici. La prima Consensus che definisce tale condizione viene pubblicata dall'American Diabetes Association (ADA) nel 2009⁽²⁷⁾.

In analogia ad altre patologie croniche ed alle malattie oncologiche, viene scelto il termine “remissione” piuttosto che “cura” considerando che la riacquisita normoglicemia non sia dovuta ad una *restitutio ad integrum* di tutti i meccanismi fisiopatologici ormonali coinvolti, bensì ad una condizione temporaneamente non evolutiva, che comunque richiede monitoraggi periodici. Il concetto di memoria metabolica, infatti, sembrerebbe supportare l'idea che, anche qualora la normoglicemia sia mantenuta a lungo termine, i tessuti alterati dal pregresso periodo di iperglicemia possano progredire, anche se più lentamente, verso le complicanze del diabete. Viene inoltre proposto il concetto di “remissione parziale” (livelli glicemici al di sotto della soglia per la diagnosi di DM mantenuti per almeno 1 anno in assenza di trattamento farmacologico) o “completa” (livelli glicemici rientrati nella norma, in assenza di trattamenti farmacologici, mantenuti per almeno un anno). Se il mantenimento di valori glicemici nella norma dura almeno 5 anni, si parla di “remissione persistente”.

Tale classificazione, viene superata nella successiva versione ADA edita nel 2021, nella quale vengono

anche modificati i criteri di definizione e le tempistiche (Tabella 1).⁽²⁸⁾

Nonostante questa revisione abbia notevolmente aggiornato il concetto di “remissione”, rimangono ancora numerosi gli aspetti critici, quali ad esempio: le tempistiche con cui proseguire i controlli ematochimici e strumentali di diabete e complicanze, la necessità di meglio definire l'utilizzo di un sensore per stimare l'HbA1c. Inoltre, rimane ancora aperta la discussione in merito alla impossibilità di definire la “remissione” in quei pazienti che utilizzano farmaci ipoglicemizzanti per il trattamento di altre condizioni (es. SGLT2i nei casi di insufficienza cardiaca e/o insufficienza renale cronica, o GLP1rA – GLP1/GIP-rA per il trattamento dell'obesità), aprendo la scena alla possibilità di introdurre anche un concetto di “remissione farmacologica”.

La “remissione” del diabete mellito con approccio dietetico-comportamentale

L'intervento intensivo sullo stile di vita, che combina dieta ipocalorica, attività fisica strutturata e supporto psico-comportamentale, ha dimostrato essere in grado di determinare la remissione del DM2 in una percentuale significativa di soggetti.

I meccanismi fisiopatologici alla base dell'efficacia dell'ILI nel miglioramento di parametri metabolici e biologici fondamentali per sostenere la remissione del DM2 sono noti e numerosi: riduzione delle citochine pro-infiammatorie, come TNF α e IL-6, coinvolte nello sviluppo dell'insulino-resistenza⁽²⁹⁾, riduzione dell'accumulo di grasso ectopico intraepatico e intrapancreatico⁽³⁰⁾, con conseguente miglioramento significativo della funzione delle cellule beta e la sensibilità all'insulina⁽³¹⁾.

Nel trial DIADEM-I, condotto su 147 persone, l'ILI ha permesso di ottenere in un anno la remissione del diabete nel 61% rispetto al placebo, con una perdita di peso totale media del 12%⁽³²⁾.

Nello studio DIRECT su 298 pazienti con DM2 di durata media di 3 anni, i tassi di remissione del DM2 a 1 anno risultavano del 46%, con una relazione stretta tra l'entità della perdita di peso ed il tasso di

Tabella 1 | Definizione di “remissione” del DM2 secondo la Consensus ADA 2021.

Tipo di approccio	HbA1c (o Hb glicata stimata) < 48 mmol/mol o glicemia venosa < 126 mg/dL
Dietetico-comportamentale	Per almeno 6 mesi dopo l'inizio dell'approccio
Farmacologico	Per almeno 3 mesi dopo la sospensione del farmaco
Chirurgico	Per almeno 6 mesi dopo l'intervento chirurgico e almeno 3 mesi in assenza di trattamenti farmacologici

remissione del DM2: 34% di remissione per i soggetti con riduzione del peso corporeo del 5-10%, 57% nei soggetti con calo ponderale del 10-15% e 86% per i soggetti con calo ponderale >15%. A dispetto dei risultati ottenuti nel breve termine, a 5 anni la remissione veniva mantenuta solo nel 10% dei soggetti⁽³³⁾ (cfr. Prospetto 4 in Appendice).

Lo studio LOOK AHEAD (Action for Health for Diabetes) è il più ampio studio RCT multicentrico in merito alla remissione del DM2 mediante ILI, condotto su 5145 soggetti affetti da DM2 di durata media di 5 anni associato ad obesità. A 2 anni si osservano tassi di remissione del 9,2% vs 1,7% del gruppo placebo. Anche in questo caso, a distanza di 4 anni dall'intervento i risultati paiono deludenti, con tassi di remissione del 3.5% (vs 0.5% del placebo)⁽³⁴⁾.

Lo studio ha inoltre rilevato un miglioramento significativo di altri parametri cardiometabolici (profilo lipidico e valori pressori), sebbene l'endpoint primario di riduzione del rischio cardiovascolare non sia stato raggiunto e, in una estensione a 9 anni, una significativa riduzione della progressione del danno renale nel gruppo intervento⁽³⁵⁾. A 12 anni, i partecipanti che hanno raggiunto la remissione del DM, seppur temporanea, mostrano una riduzione del 33% del rischio di malattie renali croniche, che aumenta al 55% se la remissione è stata mantenuta per oltre 4 anni⁽³⁶⁾.

In conclusione, se le evidenze che ILI possa determinare remissione del DM2 e nel contempo ridurre il rischio di sviluppo di complicanze sono solide, tuttavia resta largamente problematica la *durability* di tale approccio.

La "remissione" del diabete mellito con approccio chirurgico

La chirurgia metabolica per l'obesità permette il raggiungimento di tassi di remissione ad un anno del 59% in più rispetto a un trattamento non chirurgico e una probabilità di circa 12 volte di mantenere la remissione nel medio termine⁽³⁷⁻⁴⁰⁾ con un non trascurabile vantaggio dimostrato in termini di spesa sanitaria: vantaggio che risulta tanto maggiore tanto più complesso è il diabete⁽³⁷⁾. Il rapido e significativo calo ponderale iniziale, infatti, è in grado di ridurre l'insulino-resistenza e migliorare alcune comorbidità, quali ad esempio l'ipertensione, l'OSA, il reflusso gastro esofageo e le complicanze osteoarticolari. Essa è inoltre in grado di produrre importanti e favorevoli modifiche ormonali, quali

ad esempio l'incremento dei livelli sierici di GLP1 e di modificare in senso favorevole il microbiota intestinale⁽¹²⁾.

Inoltre, in una analisi del SOS Study, la chirurgia metabolica ha dimostrato di indurre remissione del DM nel 30.2% dei soggetti. Dopo 15 anni di follow up, i pazienti che avevano raggiunto la remissione mostravano una netta riduzione della comparsa di complicanze microvascolari.⁽¹⁵⁾

Nella metanalisi del 2013 di Gloy et al., condotta su 11 studi e 796 soggetti affetti da obesità e diabete, il trattamento chirurgico è associato a un rischio relativo di remissione di diabete 22 volte più alto rispetto al trattamento conservativo⁽⁴⁰⁾.

Una ampia e recente metanalisi di De Luca et al., di 36 RCT di durata maggiore di un anno, confronta l'efficacia delle diverse tipologie di intervento: ad eccezione della plicatura gastrica, tutti gli approcci chirurgici indagati (sleeve gastrectomy, bypass gastrico, diversione biliopancreatica, bypass duodeno-digiunale) si mostrano significativamente più efficaci del trattamento conservativo nella remissione del diabete e nel miglioramento dei valori di HbA1c, glicemia a digiuno, peso, quadro lipidico e della qualità della vita⁽³⁹⁾ (cfr. Prospetto 5 in Appendice).

Tuttavia, circa nel 20-25% dei pazienti sottoposti a intervento bariatrico si verifica un recupero ponderale entro i primi 18-24 mesi e questo si associa nel tempo alla perdita del beneficio glicemico⁽⁴¹⁾.

La "remissione" del diabete mellito con approccio farmacologico

Il trattamento farmacologico con farmaci incretini ci ha rivoluzionato la possibilità di raggiungimento della remissione del DM2 mediante tecniche non chirurgiche.

Il trattamento del DM2 con semaglutide in pazienti naive all'insulina, ha permesso, nello studio di fase 3 SUSTAIN 4, il raggiungimento di valori di HbA1c < 6.5% nel 37% e nel 54% dei casi, rispettivamente alla dose di 0.5 e 1 mg/settimana, senza ipoglicemie e con concomitante calo ponderale medio rispettivamente di 3.4 e 5.1 kg⁽⁴²⁾.

Nello studio STEP 2, si è valutata l'efficacia di semaglutide in 1210 pazienti con DM2 e sovrappeso o obesità ai dosaggi di 1 e 2.4 mg/settimana: dopo 68 settimane, semaglutide 2.4 mg permette il raggiungimento di HbA1c < 6.5% nel 67.5% (60.1% con il dosaggio di 1 mg), con una riduzione media di HbA1c di -1.6%⁽⁴³⁾.

La conquista farmacologica della normoglicemia

diventa ancor più tangibile con tirzepatide. Nello studio SURPASS-1, a 40 settimane, tirzepatide ha determinato raggiungimento di HbA1c <6.5% nel 81-86%, e <5.7% nel 31-52% dei soggetti⁽⁴⁴⁾. Nello studio SURMOUNT 2, condotto su 938 adulti con diabete e sovrappeso o obesità, dopo 72 settimane di trattamento con tirzepatide 10 o 15 mg, il 79-80% dei soggetti ha ottenuto valori di HbA1c < 6.5%, il 46-49% il ritorno alla condizione di normoglicemia⁽⁴⁵⁾.

In una recente metanalisi di Popovic et al., la probabilità di remissione di diabete risulta 16 volte maggiore con tirzepatide rispetto ai controlli (placebo, insulina, GLP1ra); più nel dettaglio, stratificando per la diversa posologia: 10 volte maggiore per 5 mg, 16 volte maggiore per 10 mg, 27 volte maggiore per 15 mg⁽⁴⁶⁾.

In una analisi composita dei trials SURPASS-1-4 si sono indagati i fattori che favoriscono la remissione del diabete: bassi livelli di HbA1c e di glicemia venosa a digiuno (per ogni aumento di 1% di HbA1c e ogni aumento di 50 mg/dL di glicemia venosa si riduce la probabilità di remissione rispettivamente del 42 e 24%); durata di malattia (per ogni anno si riduce del 24%) e della durata del DM2 (per ogni anno si riduce del 13%)⁽⁴⁷⁾.

Nuove e promettenti evidenze giungono dai trial di fase 2 e 3 riguardanti altri farmaci incretinici in corso di studio.

La doppia associazione cagrilintide-semaglutide, nello studio di fase 2 in soggetti con DM2 e sovrappeso o obesità, ha dimostrato a 32 settimane una riduzione della HbA1c superiore al trattamento con sola semaglutide (-2,2%); il 75% dei soggetti in trattamento inoltre ha raggiunto valori di HbA1c < 6.5% (vs 48% del braccio con semaglutide)⁽⁴⁸⁾.

Orfoglipron, GLP1ra a somministrazione orale e formulazione non peptidica, nello studio di fase 3 ACHIEVE-1, ha portato, alla sua massima titolazione, a una riduzione di HbA1c di -1,47% in 40 settimane; ha permesso il raggiungimento del target di HbA1c <6.5% nel 62% dei soggetti e di < 5.7% nel 24%, nonostante un calo ponderale medio del 4,5-7.6%⁽⁴⁹⁾.

Retatrutide, negli studi di fase 2, alla sua dose massima, ha dimostrato riduzioni di peso corporeo sino al 16.9% e di HbA1c di oltre -2% in 24 settimane,

con differenze statisticamente significative rispetto a placebo e a dulaglutide 1.5 mg. Il target di HbA1c <6.5% è stato raggiunto nel 52% dei soggetti trattati al dosaggio di 4 mg, 82% nei trattati con 8 mg, 79% con 12 mg. Retatrutide ha inoltre permesso valori < 5.7% nel 19%, 31% e 27% rispettivamente alla dose di 4, 8, 12 mg⁽⁵⁰⁾.

In conclusione, queste molecole permettono il ritorno a una condizione di prediabete o un ripristino della normoglicemia in un'elevata percentuale di soggetti con obesità e diabete (cfr. Prospetto 6 in Appendice), ma il mantenimento di tale condizione richiede la prosecuzione della terapia. L'interruzione del trattamento determina infatti la perdita dei benefici sul compenso glicemico, sul dato ponderale e sugli altri fattori di rischio cardiometabolici^(20,24,25) e ciò rende complessa la definizione di remissione secondo le categorie proposte dall'ADA.

Conclusione

Obesità e diabete mellito tipo 2 sono due malattie croniche, e, in quanto tali, necessitano di un trattamento continuativo. Il trattamento dell'obesità, mediante approccio dietetico-comportamentale, farmacologico e/o chirurgico, rappresenta un passaggio fondamentale per la prevenzione del diabete ed il rallentamento della sua evoluzione. L'avvento della chirurgia metabolica e dei nuovi farmaci incretinici hanno aperto la strada al concetto di remissione del diabete, concetto ancora in via di evoluzione e denso di criticità. L'uso precoce e continuativo dei nuovi farmaci incretinici nel DM2, in particolare semaglutide e tirzepatide, permette di ottenere un consistente calo ponderale, il ripristino della condizione di normoglicemia e la prevenzione delle complicanze micro e macrovascolari. La normoglicemia diventa così un nuovo, possibile obiettivo terapeutico farmacologico e le evidenze derivanti dall'uso di tali farmaci e di nuove molecole incretiniche in fase di studio potrebbero portare ad una ulteriore revisione del concetto di remissione e dei suoi criteri diagnostici.

Appendice

Prospetto 1 | Comparazione di studi che analizzano l'efficacia dell'intervento sullo stile di vita per la prevenzione del diabete.

Intervento	Tipo di studio	Criteri inclusione	Numerosità del campione	Design	Endpoint	Durata intervento (Follow up medio)	Efficacia nella prevenzione del diabete
Knowler WC et al., N Engl J Med. 2002 ⁽⁷⁾	RCT	>25 aa BMI>24 (BMI asiatici >22) IGT (glicemia 140-199 mg/dl dopo 2 ore dal carico di glucosio)	3000	3 bracci di studio: -ILI (supporto in dieta ed esercizio fisico per 16 sedute individuali in 24 settimane), - metformina (850 mg x2/die) - placebo (con counselling generico iniziale sullo stile di vita)	Primario: comparsa di diabete Secondari: modifiche in: profilo di rischio cardiovascolare, glicemia, sensibilità insulinica e funzione β cellulare, peso, stile di vita, QoL.	2.8 anni	Riduzione del 58% (95% CI: 48-66%) dei casi di diabete nel braccio trattato con ILI (NNT 6.9), del 39% (95% CI: 17-43%) nel braccio trattato con metformina (NNT 13.9)
Tuomilehto J et al., N Engl J Med. 2001 ⁽⁸⁾	RCT	40-64 aa BMI>25 IGT	523	2 bracci di studio: - intervento: counselling individuale per dieta e attività fisica (7 sessioni il primo anno e 1 ogni 3 mesi gli anni successivi) - placebo: counselling generico iniziale sullo stile di vita	Primario: differenze nell'incidenza cumulativa di diabete tra i 2 gruppi. Secondari: modifica del profilo di rischio cardiovascolare	Estensione a 2 anni	Incidenza cumulativa di diabete Rischio diabete ridotto del 58% (HR 0.4, IC 95% 0.3- 0.7) nel braccio di intervento
Pan XR et al., Diabetes Care. 1997 ⁽¹⁰⁾	RCT	>25 aa IGT	577	4 bracci di trattamento: -placebo -intervento dietetico - intervento con esercizio fisico - Intervento combinato (dieta + esercizio	Primario: incidenza di diabete	6 anni	Riduzione del rischio: -31% con dieta -46% con esercizio -42% con dieta ed esercizio fisico
						Estensione a 30 anni	Ritardo insorgenza diabete: 3.96 aa (95%CI: 1.25- 6.67; p=0.0042

(IGT: impaired Glucose tolerance; ILI: intensive Lifestyle Intervention, QoL: Quality of Life).

Prospetto 2 | Comparazione di studi che analizzano l'efficacia del trattamento chirurgico per la prevenzione del diabete.

Intervento	Tipo di studio	Criteri inclusione	Numero- sità del campione	Design	Endpoint	Durata intervento (follow up medio)	Efficacia nella prevenzione
Boot H et al., Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 (13)	Di coorte appaiato	Età >20 aa BMI> 30 Kg/ m2 Assenza di diabete	4334	Analisi di database di medicina generale (Clinical Practice Research Datalink, CPRD) di pazienti sottoposti a bendaggio gastrico, Sleeve Gastrectomy, bypass gastrico e di un gruppo di controllo appaiato non sottoposto a chirurgia	Nuova incidenza di diabete	7 anni	Rischio di diabete ridotto complessivamente dell'80% (HR 0.2,(0.13-0.30; p<0.0001)); il rischio risulta minore nei gruppi trattati con sleeve gastrectomy o Bypass gastrico rispetto al bendaggio gastrico
Carlsson LM et al. N Eng J Med, 2012 (13)	Studio prospettico controllato non randomizzato	Età 37-60 BMI >34 (uomini) BMI >38 (donne)	4047	Osservazione di pazienti sottoposti a bendaggio gastrico, sleeve gastrectomy o bypass gastrico e di un gruppo di controllo appaiato non sottoposto a chirurgia	Primario: Nuova incidenza di diabete a 2, 10 e 15 anni dall'intervento Secondari: associazione tra fattori di rischio ed efficacia dell'intervento chirurgico sulla prevenzione del diabete	15 anni	Riduzione del rischio del 78% tra i soggetti sottoposti a chirurgia rispetto al controllo (HR 0.22; 95% CI: 0.18-0.27, p < 0,001); riduzione dell'87% nel sottogruppo di soggetti affetti da prediabete al baseline.

Prospetto 3 | Comparazione di studi che analizzano l'efficacia del trattamento farmacologico per la prevenzione del diabete.

	Tipo di studio	Criteri inclusione	Numerosi- tà del campione	Intervento	Endpoint	Durata intervento/ Osserva- zione	Efficacia nella prevenzione del diabete
Le Roux CW et al., Lancet 2017 ⁽¹⁶⁾	RCT	>18 anni BMI> 30 (o>27 con dislipidemia o ipertensione o entrambe) IGT o IGF	2254	Liraglutide 3 mg in aggiunta ad intervento sullo stile di vita vs placebo (solo intervento su stile di vita)	Primario: tempo di insorgenza di diabete Coprimary: calo di peso, % di arruolati che ottengono >5% o >10% del peso di partenza Secondari: parametri glicemici e markers cardiometabolici, BMI medio, circonferenza vita, QoL	56 settimane di intervento e 12 settimane di osservazione successive	Ritardo nella comparsa di diabete di 2.7 anni con liraglutide vs placebo HR: 0.21 (95% CI 0.13-0.34)

segue Comparazione di studi che analizzano l'efficacia del trattamento farmacologico per la prevenzione del diabete.

McGowan BM et al., Lancet Diabetes Endocrinol. 2024 ⁽¹⁷⁾	RCT	>18 anni BMI> 30 HbA1c: 6-6.4% oppure FBG: 5.5–6.9 mmol/L (99-124 mg/dl)	294	Semaglutide 2.4 mg in aggiunta ad intervento sullo stile di vita vs placebo (solo intervento sullo stile di vita)	Primari: modifica % del peso e tasso % di reversione a normoglicemia Secondari: calo di peso, HbA1c, circonferenza vita, markers cardiometabolici	52 settimane di intervento e 28 di osservazione successive	81% dei partecipanti in trattamento con semaglutide ottiene la normoglicemia (OR 19.8 [95% CI 8.7-45.2]; p<0.0001); nessuno tra coloro che ottengono un calo almeno >5% progredisce a diabete.
Wilding JPH et al., N Engl J Med. 2021 ⁽²⁴⁾	RCT	>18 anni BMI> 30 (o>27 con almeno una complicanza e storia di tentativi dietetici fallimentari)	1961	Semaglutide 2.4 mg in aggiunta ad intervento sullo stile di vita vs placebo (solo intervento sullo stile di vita)	Primari: modifica del peso di partenza; raggiungimento di calo >5% Secondari: raggiungimento calo >10% o del 15%; modifica della circonferenza vita, dei valori pressori e della QoL.	68 settimane di intervento e 7 settimane di osservazione successive	Normoglicemia al termine dell'osservazione nell' 84.1% dei pazienti con prediabete trattati con semaglutide vs 47.8% nel gruppo placebo (p 0.001)
Ruseva A et al., OBES Sci Pract. 2024 ⁽¹⁹⁾	Studio di coorte osservazionale e retrospettivo	>18 anni BMI> 30 (o>27 con almeno una complicanza)	343	Analisi dei dati estrapolati dal database di IQVIA Ambulatory Electronic Medical Record (AEMR) di pazienti trattati con semaglutide 2.4 mg	Riduzione del peso Modifiche dei parametri cardiometabolici Modifiche nel compenso glicemico	6 mesi	-70% dei pazienti con prediabete raggiunge la normoglicemia -100% dei pazienti con normoglicemia la mantiene
Jastreboff AM et al., N Engl J Med. 2025 ⁽²⁰⁾	RCT	>18 anni BMI> 30 (o>27 con almeno una complicanza HbA1c: 6-6.4% oppure OGTT positivo per prediabete (glicemia 140-199 mg/dl dopo 2 ore dal carico di glucosio)	2539	Tirzepatide titolato a 10-15 mg in aggiunta ad intervento sullo stile di vita vs placebo (solo intervento sullo stile di vita)	Primari: % calo ponderale alla settimana 72 e ottenimento calo di almeno 5% del peso. Secondari: % calo ponderale alla settimana 176 e incidenza di diabete alla settimana 176 e alla 193	176 settimane di intervento e 19 di osservazione successive	Il 99% dei soggetti trattati con tirzepatide rimane libero da diabete a 176 settimane (HR di sviluppo diabete: 0.07; 95% CI: 0-0.1, p < 0.001); il raggiungimento della normoglicemia si osserva nel 96% e 97% di coloro che ottengono un calo del 5 o del 10% di peso; nel 98% e 99% in coloro che ottengono calo del 15% o maggiore A 193 settimane si osserva ricomparsa di prediabete nel 15.5%, di diabete nell' 1.2% dei partecipanti.

segue Comparazione di studi che analizzano l'efficacia del trattamento farmacologico per la prevenzione del diabete.

Coon sa et al., Diabetes obes metab. 2025 ⁽²¹⁾	Studio di coorte osservazionale e retrospettivo	Età >18 BMI>35 HbA1c tra 5.7% e 6.4%	10200	Analisi di banca dati USA, TriNetXGlobal Collaborative Network. Pazienti Naive al trattamento con GLP1rA cui viene prescritta tirzepatide vengono confrontati a pazienti cui viene prescritta metformina	Primario: progressione a diabete Secondari: modifiche in parametri metabolici (HbA1c, peso, BMI, valori pressori, colesterolo LDL, trigliceridi)	2 anni	Progressione a diabete del 4.7% rispetto al 12.5% dei soggetti trattati con metformina (OR 0.37, 95% CI: 0.29-0.48, p<0.001)
Jastreboff A et al. N Engl J Med. 2023 ⁽²³⁾	RCT	>18 anni BMI> 30 (o>27 con almeno una complicanza) in assenza di DM	338	Retatrutide ai dosaggi di 1, 4,8,12 mg s.c. o placebo in aggiunta ad intervento sullo stile di vita	Primario: cambiamento di peso Secondari: raggiungimento calo 5-10% - 15%; modifiche di BMI e circonferenza vita	48 settimane	HbA1c <5.7 nel 75% dei partecipanti con prediabete al baseline

Prospetto 4 | Comparazione di studi che analizzano l'efficacia dell'intervento sullo stile di vita per la remissione del diabete.

Intervento	Tipo di Studio	Criteri In-clusione	Numero- sità del Campio- ne	Design	Endpoint	Durata In- tervento (Follow Up Medio)	Efficacia nella Remissione
Lean MEJ et al, Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 ⁽³³⁾	rCT	Età 20-65 BMI 27-45 kg/m2 Durata diabete <6 anni Assenza di terapia insulinica nel precedente anno	298	Intervento: sospensione della terapia ipoglicemizzante; dieta con pasti sostitutivi (825-853 kcal/die) per 12-20 settimane; fasi di reintroduzione (2-8 settimane) con successivo supporto strutturato (controlli mensili) Controllo: terapia standard per il diabete secondo le Linee Guida	Coprimari: remissione del diabete (HbA1c < 6.5%); calo ponderale >15% Secondari: QOL, profilo lipidico, attività fisica	1 anno	46% dei partecipanti nel braccio di intervento ottengono la remissione del diabete: - 7% tra coloro che mantengono calo ponderale 5% - 34% per un calo 5-10% - 57% per calo >10% - 86% per calo di almeno 15 kg
						Estensione a 2 anni	35.6% dei soggetti nel braccio di intervento mantiene la remissione: - 5.2% tra coloro che mantengono calo ponderale 5% - 28.8% per un calo 5-10% - 60% per calo >10% - 70% per calo di almeno 15 kg.

segue Comparazione di studi che analizzano l'efficacia dell'intervento sullo stile di vita per la remissione del diabete.

Taheri S et al., Lancet diabetes endocrinol. 2020 ⁽³²⁾	rCT	Età 18-50 BMI >27 kg/m ² Durata diabete <3 anni Provenienza: Medio Oriente/nord Africa	147	Intervento: dieta con pasti sostitutivi con successiva reintroduzione graduale e attività fisica Controllo: terapia standard per il diabete secondo le Linee Guida	Primario: calo ponderale Secondari: controllo glicemico e remissione del diabete	12 mesi	Remissione del diabete nel 61%; ripristino della condizione di normoglicemia nel 33% dei soggetti nel braccio di intervento
Greg EW et al., Jama 2012 ⁽³⁴⁾	rCT	Età BMI>25 HbA1c >6.5% ma <11%	4503	Intervento: dieta ipocalorica a basso contenuto di grassi (1200-1800 Kcal/die) e 175 minuti di attività fisica a settimana i primi 6 mesi, 3 controlli al mese per i successivi 6 mesi, 2 controlli al mese i successivi anni Controllo: supporto educativo strutturato quadrimestrale per il primo anno, successivi controlli annuali.	Primario: remissione parziale (HbA1c < 6.5%) o completa (HbA1c < 6.0%)	4 anni	L'11.5% dei partecipanti sottoposti all'intervento ottiene la remissione a un anno, il 7% a 4 anni. La prevalenza aumenta per: durata di malattia < 2 anni (21%); calo ponderale >6.5% (16%), ridotti livelli di HbA1c (17%) o assenza di terapia normotensivizzante (15%) al baseline; miglioramento della fitness (15.6%)

Prospetto 5 | Comparazione di studi che analizzano l'efficacia del trattamento chirurgico per la remissione del diabete.

Intervento	Tipo di studio	Criteri inclusione	Numero di campioni	Design	Endpoint	Durata intervento (Follow up medio)	Efficacia nella remissione
Canakis A et al., Obesurg. 2023 ⁽³⁸⁾	Retrospettivo	BMI>30 Diagnosi di diabete l'anno precedente l'arruolamento	12082	Analisi database Merative™ MarketScan Research Databases e selezione di casi: intervento di chirurgia bariatrica e controlli appaiati: diagnosi di obesità in assenza di chirurgia bariatrica	Remissione del diabete a 1 e 3 anni. Valutazione dei costi sanitari associati.	3 anni	Tasso di remissione a un anno dopo chirurgia: 73% (vs 14% nei controlli) Tasso di remissione a 3 anni: 62% (vs 5% nei controlli)

segue Comparazione di studi che analizzano l'efficacia del trattamento chirurgico per la remissione del diabete.

De Luca M et al., Diabetes obes metab. 2023 ⁽³⁹⁾	metanalisi	RCT Durata > 52 settimane	2141	Analisi di RCT che confrontano diversi approcci chirurgici (sleeve gastrectomy, Bypass gastrico, diversione biliopancreatica, byoass duodeno-digiunale, plicatura gastrica) con trattamenti conservativi in pazienti diabetici	Primari: modifiche in HbA1c, BMI, remissione parziale (HbA1c < 6.5%) o completa (HbA1c < 6.0%) del diabete Secondari: glicemia a digiuno, valori pressori, quadro lipidico, QoL, eventi avversi legati alla chirurgia	Durata media: 189 settimane	Ad eccezione della plicatura gastrica, tutti gli altri approcci chirurgici si mostrano significativamente più efficaci del trattamento conservativo nella remissione del diabete; Bypass gastrico, diversione biliopancreatica e Sleeve gastrectomy sono associati a maggiori tassi di calo ponderale.
Gloy VL et al. Thebmj, 2013 ⁽⁴⁰⁾	metanalisi	RCT Durata > 6 mesi BMI >30	796	Analisi di RCT che confrontano diversi approcci chirurgici (sleeve gastrectomy, Bypass gastrico, diversione biliopancreatica, byoass duodeno-digiunale, plicatura gastrica) con trattamenti conservativi in pazienti affetti da obesità e che riportino dati relativi a cambiamenti in termini di: calo ponderale, fattori di rischio cardiometabolici, remissione del diabete, QoL, sospensione trattamenti farmacologici (ipotensivizzanti, ipolipemizzanti, ipoglicemizzanti)	Valutare efficacia dell'approccio chirurgico su: calo ponderale, fattori di rischio cardiometabolici, QoL, eventi avversi	>6 mesi	Rischio relativo di remissione di diabete 22 volte più alto rispetto al trattamento conservativo (RR 22.1 (3.2-154.3), P=0.002)

Prospetto 6 | Comparazione di studi che analizzano l'efficacia del trattamento farmacologico per la remissione del diabete.

Intervento	Tipo di studio	Criteri inclusione	Numerosità del campione	Design	Endpoint	Durata intervento	Efficacia nella remissione
Aroda VR et al., Lancet diabetes endocrinol. 2017 ⁽⁴²⁾	RCT	Età >18 DM2 in trattamento con metformina o solfanilurea	720	Pazienti randomizzati al trattamento con insulina glargine o semaglutide 0.5/1 mg	Primario: modifica di HbA1c Secondari: modica del peso, raggiungimento di HbA1c <7% o di 6.5% senza ipoglicemie e incremento ponderale, glicemia a digiuno, parametri metabolici, % di raggiungimento di calo del 5 o del 10%	30 settimane	HbA1c < 6.5% nel 37% con 0.5 mg (OR 3.02; 95% CI: 2.11-4.33, p<0.0001); nel 54% con 1 mg (OR 6.86; 95% CI: 4.76-9.89, p<0.0001)

segue Comparazione di studi che analizzano l'efficacia del trattamento farmacologico per la remissione del diabete.

Davies M et al., Lancet. 2021 ⁽⁴³⁾	rCT	Età >18 anni BMI > 27 Kg/m ² HbA1c: 7–10% Diagnosi di diabete da >180 giorni Storia di tentativi dietetici fallimentari	1210	3 bracci di intervento: -Semaglutide 2.4 mg in aggiunta a intervento sullo stile di vita - semaglutide 1 mg in aggiunta a intervento sullo stile di vita -placebo in aggiunta a intervento sullo stile di vita	Coprimari: modifica del peso di partenza; raggiungimento di calo >5% Secondari: raggiungimento di calo >10% e >15%, modifiche in: circonferenza vita, livelli pressori, HbA1c, fitness.	68 settimane	HbA1c <6.5% nel 68% dei soggetti in trattamento con 2.4 mg e nel 60% con 1 mg
Rosenstock J Et Al., Lancet. 2021 ⁽⁴⁴⁾	RCT	Età >18 anni BMI > 23 Kg/m ² HbA1c: 7–9% Diabete non controllato con dieta ed esercizio	478	Soggetti randomizzati a trattamento con tirzepatide 5, 10, 15 mg o placebo	Primario: variazioni in HbA1c Secondari: cambiamento in glicemia a digiuno e peso corporeo, % di pazienti che raggiungono HbA1c <7 o <5.7% Ulteriori endpoint Ulteriori: valori di HbA1c <6.5%, calo ponderale >5-10-15%	40 settimane	HbA1c <6.5%: 82% con 5 mg, 81% con 10 mg, 86% con 15 mg di tirzepatide (vs 10% nel placebo, p<0.001) HbA1c <5.7%: 34% con 5 mg, 31% con 10 mg, 52% con 15 mg di tirzepatide (vs 1% nel placebo, p<0.001)
Garvey Wt Et Al., Lancet. 2023 ⁽⁴⁵⁾	RCT	Età >18 anni BMI > 27 Kg/m ² HbA1c: 7–10%	938	Soggetti randomizzati a trattamento con tirzepatide 10, 15 mg o placebo	Coprimari: modifica del peso di partenza; raggiungimento di calo >5% Secondari: calo ponderale >10% e >15%, HbA1c <7-6.5-5.7%; glicemia a digiuno, circonferenza vita, valori pressori e parametri lipidici	72 settimane	HbA1c <6.5% nell'80% con 15 mg, nel 79% con 10 mg HbA1c < 5.7% nel 46% con 10 mg e nel 49% con 15 mg di tirzepatide.
Frias Jp Et Al., Lancet. 2023 ⁽⁴⁶⁾	RCT	Età >18 anni BMI > 27 Kg/m ² HbA1c: 7.5–10%	162	Soggetti randomizzati a trattamento con semaglutide, caglintide/ semaglutide o placebo. Associato monitoraggio in continuo della glicemia	Primario: variazioni in HbA1c Secondari: cambiamento in glicemia a digiuno e peso corporeo, parametri del monitoraggio in continuo della glicemia	32 settimane di trattamento seguite da 5 di osservazione	HbA1c < 6.5% nel 75% dei soggetti trattati con caglintide/ semaglutide vs 48% del braccio semaglutide (p<0.001)

segue Comparazione di studi che analizzano l'efficacia del trattamento farmacologico per la remissione del diabete.

Rosenstock J et al., N Engl J Med. 2025 ⁽⁴⁹⁾	RCT	Età >18 anni BMI > 27 Kg/m2 HbA1c: 7–9.5% Diabete non controllato con dieta ed esercizio	559	Soggetti randomizzati a trattamento con orfoglipron al dosaggio di 3,12, 36 mg o placebo	Primari: modifica di HbA1c Secondari: raggiungimento di HbA1c <7%; <6.5%; modifiche del peso, del colesterolo non HDL e dei trigliceridi	40 settimane	HbA1c <6.5%: -57% con 3 mg, -58% con 12 mg; -62% con 36 mg Vs 15% con placebo, (p<0.001 per tutti) HbA1c <5.7%: -17% con 3 mg; -24% con 12 mg; -21% con 36 mg (p<0.001 per tutti)
Rosenstock J et al., Lancet. 2023 ⁽⁵⁰⁾	RCT	Età 18 – 75 anni BMI > 25 Kg/m2 HbA1c: 7–10.5%	534	Soggetti randomizzati a trattamento con placebo dulaglutide 1.5 mg, retatrutide 4, 8, 12 mg (due gruppi per ciascun dosaggio di retatrutide: uno a rapida e uno a lenta titolazione)	Primari: modifica di HbA1c a 24 settimane Secondari: modifica di HbA1c e peso a 36 settimane	36 settimane	HbA1c <6.5%: -45-52% dei trattati con 4 mg (lenta/rapida titolazione) -79-82% con 8 mg, -77% con 12 mg vs 43% dulaglutide e 8% placebo, (p<0.001 per entrambi) HbA1c <5.7%: -13-19% con 4 mg -16-31% con 8 mg -27% con 12 mg Vs 3% di placebo e dulaglutide, (p<0.001 per entrambi)

Bibliografia

- Grant B, Sandelson M, Agyemang-Prempeh B, Zalin A. Ma-na-ging obesity in people with type 2 diabetes. Clin Med (Lond) 21: e327–31 doi: 10.7861/clinmed.2021-0370, 2021.
- Russo G, De Cosmo S, Di Bartolo P et al. The quality of care in type 1 and type 2 diabetes - A 2023 update of the AMD Annals initiative. Diabetes Res Clin Pract 213:111743 doi:10.1016/j.diabres.2024.111743, 2024.
- Dash S. Opportunities to optimize lifestyle interventions in combination with glucagon-like peptide-1-based therapy. Dia-betes Obes Metab 26 Suppl 4:3-15. doi:10.1111/dom.15829, 2024.
- Gastaldelli A, Miyazaki Y, Pettiti M et al. Metabolic effects of vi-sceral fat accumulation in type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Me-tab 87(11):5098-5103. doi:10.1210/jc.2002-020696, 2002.
- Schnurr TM, Jakupović H, Carrasquilla GD et al. Obesity, un-fa-

vourable lifestyle and genetic risk of type 2 diabetes: a ca-se-cohort study. Diabetologia 63, 1324–1332 doi: 10.1007/s00125-020-05140-5, 2020.

- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the In-cidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metfor-min. N Engl J Med 346(6):393-403. doi: 10.1056/NEJMoa012512, 2002.
- Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Preven-tion Program Outcomes Study. Lancet 374(9702):1677-86. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61457-4, 2009.
- Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 344(18):1343-1350. doi:10.1056/NEJM200105033441801, 2001.
- Pan XR, Li GW, Hu YH et al. Effects of diet and exercise in pre-venting NIDDM in people with impaired glucose tolerance.

- The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 20(4):537-544. doi:10.2337/diacare.20.4.537, 1997.
10. Gong Q, Zhang P, Wang J et al. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7(6):452-461. doi:10.1016/S2213-8587(19)30093-2, 2019.
 11. Fildes A, Charlton J, Rudisill C et al. Probability of an Obese Person Attaining Normal Body Weight: Cohort Study Using Electronic Health Records. *Am J Public Health* 105(9):e54-e59. doi:10.2105/AJPH.2015.302773, 2015.
 12. Sandoval DA, Patti ME. Glucose metabolism after bariatric surgery: implications for T2DM remission and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol* 19(3):164-176. doi:10.1038/s41574-022-00757-5, 2023.
 13. Booth H, Khan O, Prevost T et al. Incidence of type 2 diabetes after bariatric surgery: population-based matched cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2(12):963-8. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70214-1, 2014.
 14. Carlsson LM, Peltonen M, Ahlin S et al. Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 367(8):695-704. doi:10.1056/NEJMoa1112082, 2012.
 15. Carlsson LM, Sjöholm K, Karlsson C et al. Long-term incidence of microvascular disease after bariatric surgery or usual care in patients with obesity, stratified by baseline glycaemic status: a post-hoc analysis of participants from the Swedish Obese Subjects study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5(4):271-279. doi:10.1016/S2213-8587(17)30061-X, 2017.
 16. Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide treatment and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *The Lancet* 389(10077):1399-1409. doi:10.1016/S0140-6736(17)30069-7, 2017.
 17. McGowan BM, Bruun JM, Capehorn M et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 2.4 mg versus placebo in people with obesity and prediabetes (STEP 10): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 12(11):631-642. doi:10.1016/S2213-8587(24)00182-7, 2024.
 18. Perrault L, Davies M, Frias JP et al. Changes in Glucose Metabolism and Glycemic Status With Once-Weekly Subcutaneous Semaglutide 2.4 mg Among Participants With Prediabetes in the STEP Program. *Diabetes Care* 45(10):2396-2405. doi: 10.2337/dc21-1785.PMID: 35724304, 2022.
 19. Ruseva A, Michalak W, Zhao Z et al. Semaglutide 2.4 mg clinical outcomes in patients with obesity or overweight in a real-world setting: A 6-month retrospective study in the United States (SCOPE). *Obes Sci Pract* 10(1):e737. doi:10.1002/osp4.73714, 2024.
 20. Jastreboff AM, le Roux CW, Stefanski A et al. Tirzepatide for Obesity Treatment and Diabetes Prevention. *N Engl J Med* 392(10):958-971. doi:10.1056/NEJMoa2410819, 2025.
 21. Coon SA, White RT, Pagnozzi D, Cowart K. Real-world impact of tirzepatide on the risk of progression to type 2 diabetes and metabolic outcomes in people with obesity and pre-diabetes. *Diabetes Obes Metab* 27(6):3526-3530. doi: 10.1111/dom.16349, 2025.
 22. Mari A, Stefanski A, Van Raalte DH et al. Tirzepatide Treatment and Associated Changes in b-Cell Function and Insulin Sensitivity in People With Obesity or Overweight With Prediabetes or Normoglycemia: a Post Hoc Analysis From the SURMOUNT-1 Trial. *Diabetes Care* 48(9):1-6. doi: 10.2337/dc25-0763, 2025.
 23. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP et al. Triple-hormone-receptor agonist retatrutide for obesity—a phase 2 trial. *N Engl J Med* 389(6):514-26. doi: 10.1056/NEJMoa2301972, 2023.
 24. Wilding JPH, Batterham RL, Davies M et al. STEP 1 Study Group. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: the STEP 1 trial extension. *Diabetes Obes Metab* 24:1553-1564. doi: 10.1111/dom.14725, 2022.
 25. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB et al. Continued treatment with tirzepatide for maintenance of weight reduction in adults with obesity: the SURMOUNT-4 randomized clinical trial. *JAMA* 331:38-48. doi: 10.1001/jama.2023.24945, 2024.
 26. Gasoyan H, Butsch WS, Schulte R et al. Changes in weight and glycemic control following obesity treatment with semaglutide or tirzepatide by discontinuation status. *Obesity (Silver Spring)* doi: 10.1002/oby.24331, 2025.
 27. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care* 32:2133-2135. doi: 10.2337/dc09-9036, 2009.
 28. Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH et al. Consensus Report: definition and interpretation of Remission in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 44(10):2438-44. doi:10.2337/dci21-0034, 2021.
 29. Soare A, Del Toro R, Roncella E et al. The effect of macrobiotic Ma-Pi 2 diet on systemic inflammation in patients with type 2 diabetes: a post hoc analysis of the MADIAB trial. *BMJ Open Diab Res Care* 3(1):e000079. doi: 10.1136/bmjdr-2014-000079, 2015.
 30. Sattar N, Gill JM. Type 2 diabetes as a disease of ectopic fat? *BMC Med* 12(1):123. doi: 10.1186/s12916-014-0123-4, 2014.
 31. Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS et al. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia* 54(10):2506-14. doi: 10.1007/s00125-011-2204-7, 2011.
 32. Taheri S, Zaghoul H, Chagoury O et al. Effect of intensive lifestyle intervention on bodyweight and glycaemia in early type 2 diabetes (DIADEMI): an open-label, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8(6):477-89. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30117-0, 2020.
 33. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC et al. 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. *Lancet Diabetes Endocrinol* 12(4):233-46. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00385-6, 2024.
 34. Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE et al. Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes. *JAMA* 308(23):2489. doi: 10.1001/jama.2012.67929, 2012.
 35. William C Knowler et al. Effect of a Long-Term Behavioral Weight Loss Intervention on Nephropathy in Overweight or Obese Adults with Type 2 Diabetes: the Look AHEAD Randomized Clinical Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2(10):801-9. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70156-1, 2014.
 36. Gregg EW, Chen H, Bancks MP et al. Impact of remission from type 2 diabetes on long-term health outcomes: findings from the Look AHEAD study. *Diabetologia* 67(3):459-469. doi: 10.1007/s00125-023-06048-6, 2024.
 37. Kim J, Kwon HS. Not Control but Conquest: Strategies for

the Remission of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J* 46(2):165-180. doi:10.4093/dmj.2021.0377, 2022.

38. Canakis A, Wall-Wieler E, Liu Y et al. Type 2 Diabetes Remission After Bariatric Surgery and Its Impact on Healthcare Costs. *Obes Surg* 33(12):3806-3813. doi:10.1007/s11695-023-06856-0, 2023.

39. De Luca M, Zese M, Bandini G et al. Metabolic bariatric surgery as a therapeutic option for patients with type 2 diabetes: a meta-analysis and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 25(8):2362-2373. doi: 10.1111/dom.15117, 2023.

40. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL et al. Bariatric surgery versus non surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 347:f5934. doi: 10.1136/bmj.f5934, 2013.

41. Capoccia D, Leonetti F, Natali A et al. Remission of type 2 diabetes: position statement of the Italian society of diabetes (SID). *Acta Diabetol* 61(10):1309-1326. doi:10.1007/s00592-024-02317-x, 2024.

42. Aroda VR, Bain SC, Cariou B et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial *Lancet Diabetes Endocrinol* 5(5):355-366. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30085-2, 2017.

43. Davies M, Færch L, Jeppesen OK et al. Semaglutide 2·4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 397(10278):971-984. doi:10.1016/S0140-6736(21)00213-0, 2021.

44. Rosenstock J, Wysham C, Frias JP et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 398(10295): 143-155, 2021.

45. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 402(10402):613-626. doi:10.1016/S0140-6736(23)01200-X, 2023.

46. Popovic DS, Patoulas D, Koufakis T et al. Achievement of normoglycemia with tirzepatide in type 2 diabetes mellitus: a step closer to drug-induced diabetes remission? *J Diabetes Complications* 38(8):108800. doi:10.1016/j.jdiacomp.2024.108800, 2024.

47. Rosenstock J, Vázquez L, Del Prato S et al. Achieving Normoglycemia With Tirzepatide: Analysis of SURPASS 1-4 Trials *Diabetes Care* 46(11):1986-1992. doi:10.2337/dc23-0872, 2023.

48. Frias JP, Deenadayalan S, Erichsen L et al. Efficacy and safety of co-administered once-weekly cagrilintide 2·4 mg with once-weekly semaglutide 2·4 mg in type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial *Lancet* 402(10403):720-730 doi:10.1016/S0140-6736(23)01163-7, 2023.

49. Rosenstock J, Hsia S, Ruiz LN et al. Orforglipron, an Oral Small-Molecule GLP-1 Receptor Agonist, in Early Type 2 Diabetes *N Engl J Med* doi: 10.1056/NEJMoa2505669, 2025.

50. Rosenstock J, Frias J, Jastreboff AM et al. Retatrutide, a GIP, GLP-1 and glucagon receptor agonist, for people with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group, phase 2 trial conducted in the USA *Lancet* 402(10401):529-544. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01053-X, 2023.