

## NUOVA CONSENSUS SU REMISSIONE DEL DM2

Nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 (DM2) a volte si osserva il miglioramento della glicemia, con ritorno a valori inclusi nel *range* di riferimento. Tale fenomeno può verificarsi spontaneamente o dopo interventi medici e, in alcuni casi, persiste dopo la sospensione della farmaco-terapia.

Poiché la terminologia per descrivere questo processo e i parametri per definirlo non erano ad oggi ancora stabiliti, *American Diabetes Association*, *Endocrine Society*, *European Association for the Study of Diabetes*, *Diabetes UK* e *Diabetes Surgery Summit* hanno convocato un gruppo di esperti internazionali con l'obiettivo di stabilire una base di informazioni a supporto della futura guida clinica (1). La dichiarazione è stata pubblicata *online* nelle rispettive riviste dell'organizzazione: *Diabetes Care*, *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *Diabetologia* e *Diabetic Medicine*.

### Definizione

Il termine prescelto dal *panel* per rappresentare questo miglioramento metabolico nel DM2 è "remissione", perchè la resistenza all'insulina e la disfunzione delle  $\beta$ -cellule possono permanere nonostante la normoglicemia. La "remissione" – ottenuta attraverso lo stile di vita, la chirurgia bariatrica o la terapia anti-diabetica effettuata – è presente quando permangono **valori di HbA1c < 6.5% (< 48 mmol/mol) fino ad almeno 3 mesi dopo l'interruzione della farmaco-terapia.**

Nel caso la valutazione dell'HbA1c sia inaffidabile, per condizioni che comportano alterazioni dell'emoglobina o della sopravvivenza degli eritrociti, le alternative suggerite sono:

- glicemia a digiuno < 126 mg/dL (< 7.0 mmol/L);
- stima dell'HbA1c < 6.5%, calcolata sulla base dei dati ottenuti con il monitoraggio continuo della glicemia (CGM).

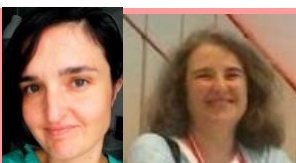
### Follow-up

Cambiamenti radicali nello stile di vita o la chirurgia bariatrica possono portare a miglioramenti metabolici duraturi, ma non vi è certezza che siano permanenti. Il termine "remissione" sottolinea il fatto che **il paziente necessita di essere seguito nel tempo**, per intervenire nel caso si verifichi di nuovo un peggioramento del compenso glicemico.

I **controlli** di HbA1c devono essere eseguiti **almeno una volta all'anno**, insieme al monitoraggio di *routine* per le complicanze legate al diabete, inclusi *fundus oculi*, funzionalità renale, esami del piede e *screening* cardiovascolare. Attualmente non ci sono prove a lungo termine che indichino che una qualsiasi delle valutazioni solitamente raccomandate per le complicanze possa essere interrotta in sicurezza. A causa della memoria metabolica, infatti, **anche dopo una remissione potrebbero verificarsi le classiche complicanze micro- e macrovascolari del DM2.**

### Domande aperte

Molte questioni rimangono aperte al dibattito, come il *cut-off* di HbA1c 6.5% (vs 6%), le tempistiche del *follow-up*, gli esiti a lungo termine dopo la remissione. L'aspetto più incerto è la valutazione degli effetti della terapia anti-diabetica dopo la remissione. La metformina migliora l'insulino-resistenza e alcune categorie di farmaci come GLP-1 RA e SGLT-2i si associano a cardio- e nefro-protezione; d'altra parte, il miglioramento del controllo glicemico non è il solo aspetto da valutare nel paziente diabetico. Servono studi a lungo termine per capire se vale la pena proseguire la farmaco-terapia per limitare le recidive dell'alterazione glicemica e per prevenire l'insorgenza di complicanze.



## Conclusioni

Grazie alle terapie mediche, allo stile di vita e/o a interventi di chirurgia bariatrica i pazienti affetti da DM2 possono ritornare a livelli di glicemia normali o quasi normali. La frequenza di tale miglioramento metabolico, la sua probabile durata e il suo effetto sugli esiti medici successivi rimangono ancora poco chiari.

Per facilitare le decisioni cliniche, il *panel* ha pertanto proposto le seguenti conclusioni:

1. il termine da usare per questa condizione è “remissione del diabete”;
2. la remissione è definita come un ritorno dell’HbA1c a  $< 48$  mmol/mol ( $< 6.5\%$ ), spontanea o a seguito di un intervento, che persiste per almeno 3 mesi in assenza di farmaco-terapia;
3. nei casi in cui l’HbA1c sia un marcatore inaffidabile, come criteri alternativi possono essere utilizzati la glicemia a digiuno  $< 126$  mg/dL o l’HbA1c  $< 6.5\%$  calcolata con CGM;
4. la valutazione di HbA1c per documentare la remissione deve essere eseguita non prima di 3 mesi dalla sospensione di qualsiasi farmaco-terapia anti-diabetica;
5. per confermare il mantenimento a lungo termine della remissione, devono essere effettuati test almeno una volta all'anno, insieme ai controlli raccomandati per lo *screening* delle potenziali complicanze del DM;
6. sono necessari ulteriori studi per determinare frequenza, durata ed effetti sul breve e lungo termine della remissione del DM2.

## Bibliografia

1. Riddle MC, et al. Consensus Report. Definition and Interpretation of Remission in Type 2 Diabetes. J Clin Endocrinol Metab [2021, DOI: 10.1210/clinem/dgab585](https://doi.org/10.1210/clinem/dgab585).