

DIABETES CONTROL AND COMPLICATION TRIAL 30 ANNI DOPO

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Trent'anni dopo la presentazione del *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT, 1982-1993), cui ha fatto seguito lo studio di *follow-up Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC, 1994-presente), *Diabetes Care* pubblica una panoramica sugli *outcome* a lungo termine dello studio e sulle sue direzioni future, basandosi sulle presentazioni scientifiche prodotte in occasione dei *meeting* annuali dell'ADA e dell'EASD nel 2013 (1).

Popolazione in studio

Ancora oggi, dopo 20 anni di *follow-up* nello studio EDIC, l'88% (95% dei sopravvissuti) della coorte iniziale risulta attivamente seguita dai centri clinici.

Aspetti terapeutici

I due studi hanno permesso di stabilire alcuni **capisaldi terapeutici** nei pazienti affetti da **DMT1** (2):

1. L'**iperglicemia** resta il principale **mediatore modificabile** delle **complicanze a lungo termine**.
2. La **terapia insulinica intensiva (TI)**, con l'obiettivo di raggiungere il miglior compenso glicemico mantenendo un adeguato profilo di sicurezza, **riduce** sia sviluppo che progressione di **retinopatia, nefropatia e neuropatia**.
3. La **TI riduce** le **complicanze cardiovascolari**.
4. Il **beneficio** della **TI** rispetto a quella **convenzionale (TC)** **persiste** anche anni dopo il venir meno della differenza glicemica ottenuta tra i due gruppi (**memoria metabolica**).
5. Per essere più efficace, la **TI** deve essere iniziata al più **presto**.
6. L'**incremento ponderale** e un **rischio elevato di ipoglicemia severa** sono **outcome non desiderabili** (vedi sotto).

Eventi avversi

I due eventi avversi più frequenti nel **gruppo TI** sono stati l'**ipoglicemia** e l'**incremento ponderale**. Nel gruppo TI la frequenza di **episodi ipoglicemici severi** (che hanno richiesto l'assistenza di una terza persona) o di coma ipoglicemico/crisi epilettiche è stata **tre volte superiore che nel gruppo TC**. Ciononostante, l'elevata frequenza di episodi ipoglicemici severi **non ha prodotto effetti negativi a lungo termine sulla funzione cognitiva**.

L'**incremento ponderale** (maggiore numero di pazienti diventato sovrappeso/obeso nel gruppo TI) **va a scomparire durante l'EDIC**.

Vantaggi TI vs TC

La **TI** ha **ridotto**, rispetto alla **TC**, le **complicanze micro-vascolari** del **35-76%** e gli **eventi cardiovascolari maggiori** (infarto miocardico fatale e non, *ictus*) del **58%** (3-6). La differenza tra i due gruppi è ulteriormente aumentata nei primi 4 anni dell'EDIC. Questo effetto nel tempo sulle complicanze, conseguenza del buon controllo metabolico, è stato definito "**memoria metabolica**", i cui effetti sono osservabili per almeno **10 anni**.

I dati ottenuti dal **follow-up a 18 anni dell'EDIC** suggeriscono che, sebbene ancora presenti, gli **effetti benefici** della TI su TC **si riducono progressivamente** (46% per il rischio di progressione della retinopatia, 40% per l'albuminuria, 30% per la neuropatia). I possibili meccanismi che sottendono la memoria metabolica (fattori genetici, modifiche epigenetiche, glicazione delle proteine) sono oggetto di studio.



Domande aperte (7)

- Identificare gli individui che progrediranno verso uno stadio avanzato di nefropatia sulla base del tasso di progressione di altre complicanze (retinopatia).
- Riconoscere i principali fattori di rischio per la progressione della cosiddetta "triopatia" (retinopatia, nefropatia e neuropatia).
- Determinare la frequenza "evidence-based" dello *screening* per la retinopatia e la nefropatia.
- Definire il ruolo della variabilità glicemica sugli *outcome* micro e macrovascolari.
- Quantificare il contributo di altri fattori di rischio non glicemici sulla progressione degli *outcome*.
- Monitorare gli effetti del controllo glicemico sulle funzioni cognitive rispetto alla popolazione generale.
- Appurare se il TI riduca i costi delle complicanze e sia economicamente conveniente.

Lo studio EDIC-anno 20

Sono state pianificate alcune **iniziative ancillari** il cui scopo è:

- **verificare la presenza**, attraverso dosaggi ultrasensibili, di una **funzione β -cellulare residua** anche dopo 30 anni di durata media di malattia, il suo significato biologico e il suo potenziale effetto benefico sulle complicanze; **identificare i fattori che preservano la funzione β -cellulare**, per chiarire la relazione tra la produzione di C-peptide a lungo termine e i livelli di HbA1c nel tempo, il fabbisogno insulinico, il tasso di ipoglicemie e le complicanze;
- determinare la **prevalenza della perdita d'udito** (più frequente nei pazienti con DMT2 rispetto alla popolazione generale) nel **DMT1** e la sua potenziale associazione con altre complicanze micro vascolari;
- approfondire le conoscenze sulla prevalenza di **alterato svuotamento gastrico o gastroparesi nei pazienti con DMT1**, attraverso uno studio mirato dello svuotamento gastrico con l'esecuzione di un *breath test*.

Bibliografia

1. Cefalu WT, Ratner RE. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: the "gift" that keeps on giving! *Diabetes Care* [2014, 37: 5-7](#).
2. Zinman B, Genuth S, Nathan DM. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study: 30th anniversary presentations. *Diabetes Care* [2014, 37: 8](#).
3. Nathan DM, DCCT/EDIC research group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care* [2014, 37: 9-16](#).
4. Aiello LP, DCCT/EDIC research group. Diabetic retinopathy and other ocular findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* [2014, 37: 17-23](#).
5. de Boer IH, DCCT/EDIC research group. Kidney disease and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* [2014, 37: 24-30](#).
6. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R, DCCT/EDIC research group. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* [2014, 37: 31-8](#).
7. Gubitosi-Klug RA, DCCT/EDIC research group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: summary and future directions. *Diabetes Care* [2014, 37: 44-9](#).