

il Diabete

Vol. 35, N. 2, luglio 2023



– RASSEGNE

Le citochine organo-specifiche nel diabete: aggiornamenti e prospettive future

Irisina: un singolo ormone, molti cross-talk

Il Counselor nel team diabetologico

– EDITORIALI

Trent'anni fa i risultati del DCCT: cosa significarono allora e cosa rappresentano oggi

Screening e diagnosi del diabete gestazionale

– AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

Gli interventi di prevenzione del diabete gestazionale sono convenienti anche da un punto di vista di economia sanitaria

– JOURNAL CLUB

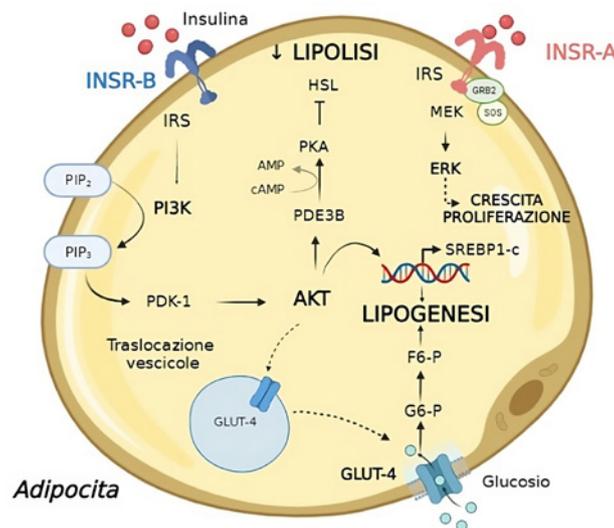
– MEDICINA TRASLAZIONALE

Ruolo dell'insulina e del recettore insulinico nel tessuto adiposo

– AGGIORNAMENTO IN TEMA DI TECNOLOGIE

Sistemi di somministrazione insulinica automatizzata open source: a che punto siamo?

– LA VITA DELLA SID



il Diabete

Organo ufficiale della
Società Italiana di Diabetologia

Direttore Scientifico

Sebastiano Squatrito (Catania)

Co-direttori

Massimiliano Cavallo (Terni, YoSID)

Carla Greco (Modena, YoSID)

Giuseppe Defeudis (Roma)

Gloria Formoso (Chieti)

Lucia Frittitta (Catania)

Simona Frontoni (Roma)

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Comitato di Redazione

Benedetta Bonora (Padova)

Fabio Broglio (Torino)

Stefano Ciardullo (Milano)

Francesca Cinti (Roma-Cattolica)

Giuseppe Daniele (Pisa)

Angela Dardano (Pisa)

Ilaria Dicembrini (Firenze)

Antonio Di Pino (Catania)

Francesca Fiory (Napoli)

Luigi Laviola (Bari)

Anna Leonardini (Bari)

Roberta Lupoli (Napoli-Federico II)

Ernesto Maddaloni (Roma-Sapienza)

Daria Maggi (Roma-Campus)

Alessandro Mantovani (Verona)

Lorella Marselli (Pisa)

Matteo Monami (Firenze)

Mario Luca Morieri (Padova)

Antonio Nicolucci (Pescara)

Emanuela Orsi (Milano)

Pia Clara Pafundi (Napoli-Vanvitelli)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Francesca Porcellati (Perugia)

Ivana Rabbone (Torino)

Elena Succurro (Catanzaro)

Dario Tuccinardi (Roma-Campus)

CONSIGLIO DIRETTIVO SID

Presidente

Angelo Avogaro (Padova)

Presidente Eletto

Raffaella Buzzetti (Roma)

Tesoriere

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Segretario

Saula Vigili de Kreutzenberg (Padova)

Consiglieri

Gloria Formoso (Chieti)

Mariangela Ghiani (Cagliari)

Luigi Laviola (Bari)

Giuseppe Lepore (Bergamo)

Maria Ida Maiorino (Napoli)

Raffaele Napoli (Napoli)

Andrea Natali (Pisa)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Salvatore Piro (Catania)

Sabrina Prudente (Roma)

Elena Succurro (Catanzaro)

UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2022-2024

Angelo Avogaro (Padova)

Agostino Consoli (Chieti)

Raffaella Buzzetti (Roma)

Responsabili di Redazione

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

Sommario

– **RASSEGNE** A CURA DI LUCIA FRITTITTA E SEBASTIANO SQUATRITO

CROSS-TALK INTERORGANO: QUANDO LA COMUNICAZIONE CELLULA-CELLULA È “WIRELESS”

63 **Le citochine organo-specifiche nel diabete: aggiornamenti e prospettive future**

Francesca Cinti, Andrea Giaccari

70 **Irisina: un singolo ormone, molti cross-talk**

Annalisa Natalicchio, Nicola Marrano, Francesco Giorgino

77 **Il Counselor nel team diabetologico**

Livio Luzi, Mery Azman

– **EDITORIALI** A CURA DI SIMONA FRONTONI

84 **Trent’anni fa i risultati del DCCT: cosa significarono allora e cosa rappresentano oggi**

Geremia B. Bolli, Francesca Porcellati, Paola Lucidi, Carmine G. Fanelli

94 **Screening e diagnosi del diabete gestazionale**

a cura del Gruppo di Studio interassociativo AMD-SID Diabete e Gravidanza: Maria Angela Sculli, Cristina Bianchi, Silvia Burlina, Gloria Formoso, Elisa Manicardi, Veronica Resi, Laura Sciacca

98 – **AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

Gli interventi di prevenzione del diabete gestazionale sono convenienti anche da un punto di vista di economia sanitaria

99 – **JOURNAL CLUB** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

102 – **MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE**

A CURA DI CARLA GRECO E MASSIMILIANO CAVALLO

Ruolo dell’insulina e del recettore insulinico nel tessuto adiposo

Valentina Annamaria Genchi, Celeste Lauriola, Angelo Cignarelli, Francesco Giorgino

– **AGGIORNAMENTO IN TEMA DI TECNOLOGIE** A CURA DI GLORIA FORMOSO

123 **Sistemi di somministrazione insulinica automatizzata open source: a che punto siamo?**

Daniela Bruttomesso, Federico Boscarì

- LA VITA DELLA SID

- 133 **Congresso Regionale AMD-SID Toscana, Pisa, 10 giugno 2023**
L'impatto e i rischi delle complicanze del diabete: dalle complicanze tradizionali alle complicanze emergenti

- 146 **È nato EUDF Italia, network indipendente di discussione e proposta, a livello nazionale nell'ambito dell'European Diabetes Forum**

- 148 **SID: la prima società scientifica di diabetologia nella World Obesity Federation**

- 149 **Firmato protocollo d'intesa tra il CONI, l'Intergruppo parlamentare Obesità e Diabete, FeSDI, SID e AMD per la tutela della pratica sportiva degli atleti con diabete e per la promozione di corretti stili di vita attraverso lo sport**

- 151 **Aumenta il diabete nelle città: firmato il Protocollo d'intesa tra FeSDI, Intergruppi Parlamentari 'Obesità e Diabete' - 'Qualità di Vita nelle Città' e Sport e Salute per la promozione dell'attività fisica e sportiva come strumento di prevenzione**

GOLDEN CIRCLE



il Diabete

Vol. 35, N. 2, luglio 2023

Direzione Scientifica

Sebastiano Squatrito, Catania

Direttore Responsabile

Stefano Melloni

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2023 SID

Società Italiana di Diabetologia

CC BY 4.0 License

ISBN online 979-12-5477-316-1

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2302

Nessuna parte può essere duplicata o riprodotta senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

Fondazione Bologna University Press

Via Saragozza 10, 40123 Bologna

tel. (+39) 051 232 882; fax (+39) 051 221 019

e-mail: info@buponline.com

www.buponline.com

Periodico riconosciuto "di elevato valore culturale" dal Ministero per i Beni e le Attività Culturali

Autorizzazione Tribunale di Milano

n. 706 del 2/11/1988

Avvertenza ai lettori

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio e impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, e invita il lettore a controllarne personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

a cura di Simona Frontoni

Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata

Trent'anni fa i risultati del DCCT: cosa significarono allora e cosa rappresentano oggi *Thirty years ago the DCCT: which was the message at that time, and what it still is today*

Geremia B. Bolli, Francesca Porcellati, Paola Lucidi, Carmine G. Fanelli

Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2302d>

ABSTRACT

The DCCT (Diabetes Control Complication Trials) has conclusively demonstrated in 1993 that good glycaemic control prevents the micro-angiopathy caused by chronic hyperglycaemia in T1DM. The subsequent follow-up study EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) has demonstrated similar results for macro-angiopathy. Taken together, DCCT and EDIC strongly indicate the need for aggressive treatment of T1DM with intensive therapy to target near-normoglycaemia since clinical onset of T1DM to prevent long-term micro- and macro-vascular complications. Today and in the years to come, this message remains and will remain as fundamental as it was 30 years ago.

KEYWORDS

Type 1 diabetes, glycated haemoglobin, glycaemic control, diabetes vascular complications.

INTRODUZIONE

I commenti a seguire sono dedicati ai tanti colleghi, ormai la maggioranza, che si sono formati in endocrinologia dopo il 1993, nell'era "post-DCCT", e hanno sempre vissuto la realtà attuale dei modelli fisiologici di rimpiazzo insulinico, dell'automonitoraggio, dei sensori del glucosio e più recentemente dei sistemi ibridi di infusione sottocutanea di insulina. Magari non si sono mai chiesti come e quando si è arrivati alla prassi di oggi solo perché non hanno potuto conoscere il mondo della diabetologia com'era prima di loro.

Prima che il DCCT fosse progettato (anno 1982), non era possibile l'automonitoraggio della glicemia. La titolazione della dose d'insulina era affidata alla misurazione della glicosuria (!). La somministrazione dell'insulina era spesso 1 volta al dì (in pediatria) e solo nell'adulto si saliva (ma non sempre) al massimo a 2 volte al dì con singolari miscele estemporanee di insulina ad azione rapida e ritardo prima della prima colazione e prima di cena (regime *split-mixed*). Era incerta

l'origine delle complicanze vascolari a lungo termine, non si sapeva se fossero o meno la conseguenza dell'iperglicemia cronica, e quindi incerti rimanevano gli obiettivi glicemici. L'emoglobina glicata non era stata ancora scoperta. Oggi, dopo 100 anni di insulina la terapia del diabete di tipo 1 (DMT1) rimane ancora lontana dall'essere ideale. Ma ricordare il mondo di appena ieri e il ruolo che il DCCT ha avuto nella transizione alla conquistata modernità di oggi, ci aiuta ad apprezzare di più ciò che di conoscenza e di strumenti di intervento abbiamo acquisito negli ultimi 30-40 anni a favore delle persone con diabete di tipo 1 (DMT1).

QUEL 13 GIUGNO 1993 A LAS VEGAS PER L'ADA

Era una domenica mattina, il bus congressuale era fermo all'hotel da prima delle 7, con i suoi rumorosi motori accesi per garantire l'aria condizionata a bordo. Faceva già caldo. Eravamo tutti impazienti di arrivare in anticipo al Convention Center e trovare posto nelle prime file. Sapevamo che ci sarebbe stata una grande folla al simposio di presentazione dei risultati del Diabetes Control Complication Trial (DCCT) al 53° Congresso dell'American Diabetes Association.

La grande ballroom si riempì in fretta, molta gente rimase in piedi. Alle 8 in punto le luci della sala si abbassarono e si fece un profondo silenzio d'attesa. Un faro con luce intensa e circolare si accese e illuminò il podio lasciando tutto il resto in ombra, come a teatro. C'era un presentatore, un Amadeus televisivo che con voce squillante sillabava i nomi dei vari speakers, li chiamava uno dopo l'altro al podio con un accompagnamento musicale di trombe e tamburi, invitando agli applausi che il pubblico in sala forniva scroscianti. Era un tifo da stadio. Le luci erano da discoteca, gli annunci e la musica, andavano e venivano, niente da invidiare ad un *theater show*, del resto eravamo a Las Vegas. Gli speakers, ricercatori scientifici che si erano allenati alla presentazione come veri attori, avevano ognuno una parte specifica, e presentavano con una pronuncia professionale e sincopata, prima il rationale dello studio, poi gli scopi e i metodi del trial, i risultati del controllo glicemico e la glicata, e alla fine gli effetti sulle complicanze micro-angiopatiche... qui l'emozione, l'adrenalina salì in tutti noi. Capivamo che nei secondi successivi, con le prossime slides, avremmo avuto le risposte finali alla domanda che da decenni divideva il mondo diabetologico sul rapporto fra controllo glicemico e rischio di complicanze micro-vascolari.

Quando uno degli speakers mostrò il raggiungimento e il mantenimento di una glicata attorno al 7.0% nel gruppo "intensivo" (Fig. 1), non rimanemmo molto sorpresi.

Da anni, da subito dopo l'introduzione del monitoraggio domiciliare della glicemia con sangue capillare all'inizio degli anni Ottanta, i primi tempi addirittura senza glucometro (lettura visiva), nei nostri ambulatori già trattavamo in modo intensivo il DMT1 e raggiungevamo spesso glicate attorno al 7%.

Ma oggi quello che ricorda ancora con emozione e qualche brivido chi era presente in sala, come se 30 anni non fossero passati, è l'urlo, gli applausi, l'ovazione, ma anche i pianti, vere scene isteriche da parte di tanti pazienti in sala, quando comparve la slide sui risultati della retinopatia. Eccola qui sotto. Con questa slide, in quel momento, alle 9 di mattina, cambiò il mondo del DMT1 e il modo di curarlo. Avevamo avuto la prova solida ed inequivocabile che la retinopatia (e tutta la micro-angiopatia) erano la conseguenza dell'iperglicemia cronica, e che, inoltre, se avessimo mantenuto la glicemia a livelli quasi-normali per anni, avremmo potuto prevenire le complicanze e/o la loro progressione.

Questa slide ha scritto la storia, o meglio ha riscritto con quale strategia andava usata l'insulina già introdotta in terapia settant'anni prima. Ha inoltre dimostrato che è possibile cambiare radicalmente la storia naturale, il corso del diabete così come l'avevamo conosciuto, soprattutto, che le complicanze del diabete, talvolta catastrofiche non erano inevitabili. L'effetto del trattamento intensivo sulla prevenzione primaria, cioè in persone con durata del diabete di 1-5 anni e senza retinopatia, era quasi totale. Quello sulla prevenzione secondaria (persone con durata del diabete più lunga e con retinopatia background) era meno forte, ma pur sempre importante. Nel gruppo in trattamento intensivo non si era osservata una regressione della micro-angiopatia con la quasi-normoglicemia, come qualcuno anni prima aveva sperato, ma un rallentamento della progressione. E allora voleva dire, in pratica,

Figura 1 ◆ Emoglobina glicata (sopra) e glicemia capillare (automonitoraggio, sotto) nel gruppo di persone con DM1 del DCCT randomizzate a trattamento intensivo o convenzionale (1)

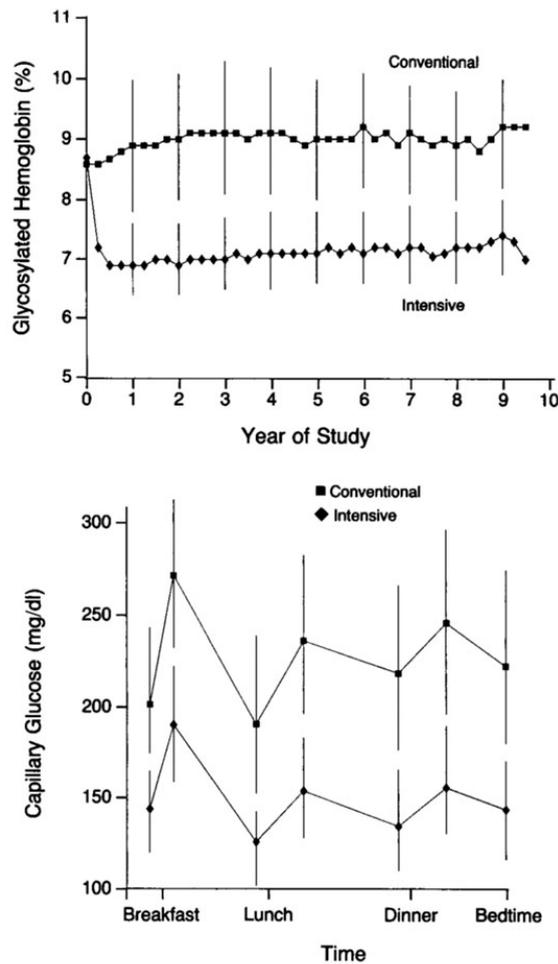
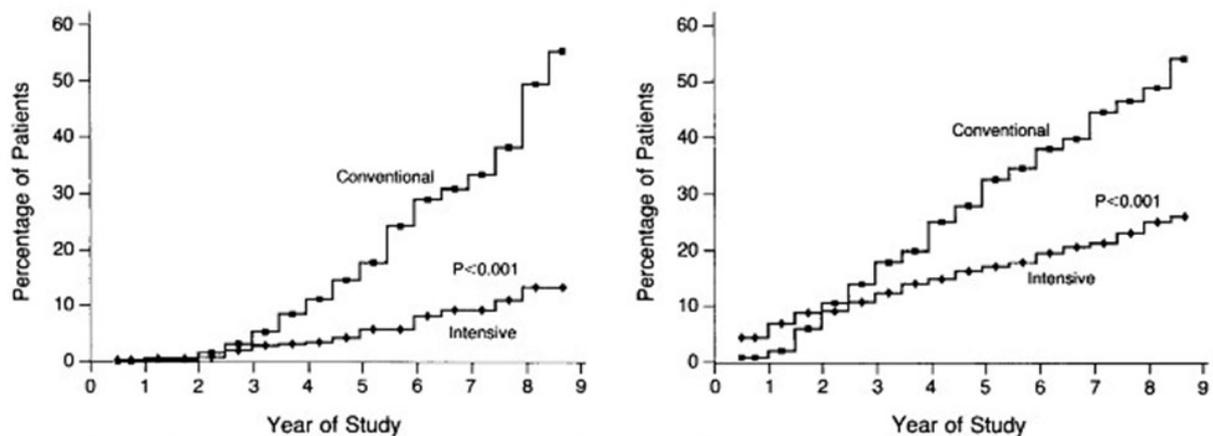


Figura 2 ◆ Comparsa di nuova retinopatia (a sinistra) e progressione di retinopatia pre-esistente (a destra) nella coorte di prevenzione primaria (sinistra) e di prevenzione secondaria (destra) nel gruppo di persone del DCCT randomizzate a trattamento intensivo (glicata A1C ~7,0%) e convenzionale (glicata A1C ~9,0%) (1)



che era necessario curare in modo intensivo ogni nuova insorgenza di DMT₁ per prevenire la comparsa delle complicanze micro-vascolari. Ma era necessario anche migliorare il controllo glicemico nelle tante persone già afflitte da complicanze, perché anche loro avrebbero avuto importanti vantaggi. In modo diverso, ma le persone con DMT₁ andavano messe tutte in terapia intensiva. Era una scoperta che dava un'enorme responsabilità a noi diabetologi. Non avevamo più alibi, "dovevamo" guidare il controllo metabolico a raggiungere la quasi-normo-glicemia, e in questo avremmo dovuto coinvolgere le persone con DMT₁, aiutarle ancora di più a utilizzare la non semplice terapia insulinica intensiva. Ma era anche una scoperta positiva. Più lavoro, ma anche la certezza basata sull'evidenza, una evidenza forte, di risultati garantiti.

Se prima del DCCT ci eravamo accodati alla "fede" di coloro che sostenevano che la quasi-normo-glicemia avrebbe prevenuto lo sviluppo delle complicanze trattando i nostri pazienti in modo intensivo, quel 13 giugno ne avevamo avuto la certezza scientifica. Ora eravamo legittimati a proseguire, e se possibile con maggiore determinazione e certamente con entusiasmo. E quel messaggio così forte che avevamo sentito tutti, in prima persona, era stato efficace, ben di più della lettura dell'articolo comparso lo stesso giorno sul *New England Journal of Medicine* (1).

PERCHÉ FU PENSATO IL DCCT E COME CI SI ARRIVÒ

Con la sopravvivenza e l'allungamento della vita delle persone con DMT₁ grazie alla terapia insulinica introdotta nel 1922, ci si accorse dopo qualche decennio di una patologia nuova, la micro-angiopatia, sconosciuta fino ad allora. Evidentemente prima della terapia insulinica le persone morivano rapidamente di acidosi metabolica ben prima di sviluppare le complicanze.

All'inizio degli anni Sessanta, sul tema dell'origine delle complicanze c'erano già due scuole di pensiero: coloro che sostenevano che la causa della comparsa della micro-angiopatia fosse l'iperglicemia cronica (*glucose hypothesis*), e coloro che invece pensavano che fossero altre le cause, per esempio genetiche, cioè che la micro-angiopatia si co-ereditasse assieme al DMT₁, e la sua comparsa fosse quindi "inevitabile". I primi invocavano uno studio di intervento per testare la *glucose hypothesis*, e dimostrare che la normalizzazione (o quasi) della glicemia avesse un effetto protettivo sulla comparsa e/o progressione della micro-angiopatia. Qualcuno ipotizzava addirittura la possibilità di regressione. Ma gli stessi fautori dell'ipotesi, al contempo riconoscevano che in quegli anni il progetto non era realizzabile perché non era disponibile l'auto-misurazione della glicemia, indispensabile a titolare l'insulina prandiale (solubile, allora di estrazione animale) e quella ritardo (NPH). Faceva eccezione la gravidanza in donne con diabete, in questo campo c'era un consenso generale a migliorare il controllo glicemico per migliorare la prognosi del concepimento, della gravidanza e delle condizioni del feto, anche in assenza di un trial sulla gravidanza. Per ragioni etiche la gravidanza non è stata mai, e non può esserlo, oggetto di un vero, rigoroso trial come il DCCT.

In assenza di evidenze, la discussione andava avanti, e negli anni Settanta si riaccese. La *glucose hypothesis* era supportata da studi sul diabete sperimentale nel cane, nel quale la comparsa e progressione di retinopatia è molto rapida. I risultati indicavano che la riduzione dell'iperglicemia aveva un ruolo benefico nel prevenire la retinopatia. Nell'uomo, Jean Pirart aveva pubblicato una sua osservazione basata su dati meticolosamente raccolti su 4.400 pazienti seguiti dal 1947 al 1973, dimostrando una stretta correlazione fra grado di controllo glicemico negli anni e decenni, e sviluppo di retinopatia diabetica (la pubblicazione originale, in francese, è del 1977 su *Diabete Metab*, ma viene riprodotta in inglese sul primo volume di *Diabetes Care*, edito da Jay Skyler nel 1978) (2).

Ma a Dallas, Marvin D. Siperstein compie ricerche al microscopio elettronico sullo spessore della membrana basale di capillari di tessuto muscolare biopsiato, e pubblica risultati nei quali mostra che sì, lo spessore della membrana basale è sempre aumentato nelle persone con diabete, ma che non c'è correlazione con la durata e gravità dell'iperglicemia. Siperstein non trova un costante ispessimento nella membrana basale di persone con iperglicemia da cause diverse dal diabete di origine genetica, e in un gruppo di persone senza diabete e OGTT normale, ma con chiara familiarità per diabete (condizione da lui definita "prediabete"), trova già un ispessimento della membrana basale nella metà dei soggetti ancora normoglicemici (3). Siperstein conclude che la micro-angiopatia è geneticamente determinata e precede

l'insorgenza dell'iperglicemia nelle persone che sviluppano diabete. È scettico sulla *glucose hypothesis* e sfida apertamente i colleghi a compiere un trial clinico per dimostrarne la fondatezza.

C'era solo un modo per stabilire la verità: uno studio clinico a lungo termine, randomizzato a 2 bracci, uno con glicemia controllata e l'altro con glicemia elevata, per scoprire se l'evoluzione della micro-angiopatia fosse condizionata o meno dall'esposizione all'iperglicemia nel tempo. I più ottimisti, certi che il buon controllo glicemico avrebbe prevenuto la micro-angiopatia, non escludevano la possibilità che le complicanze già in atto fossero reversibili dopo il migliorato controllo glicemico. I più pessimisti invece non prevedevano alcun effetto.

Quest'idea del trial a lungo pensata, divenne fattibile solo all'inizio degli anni Ottanta per una serie di concomitanti e positive novità dal mondo della ricerca, molto attiva e fertile nel decennio "magico" 1970-1980. Anzitutto la rivoluzionaria possibilità di poter misurare la glicemia su una goccia di sangue capillare posta su una striscia reattiva dopo puntura del polpastrello (automonitoraggio della glicemia). Poi la scoperta dell'iraniano Samuel Rahbar della frazione glicosilata dell'emoglobina, un buon surrogato del controllo glicemico a lungo termine. Nel frattempo la miglior conoscenza della fisiologia dell'omeostasi glicemica aveva condotto all'adozione del regime *basal-bolus* di rimpiazzo insulinico, più efficace e più sicuro del regime convenzionale *split-mixed*. Già nel 1978 John Pickup pubblica i primi esperimenti di infusione sottocutanea di insulina con il "Mill-Hill infuser", inventato l'anno precedente da Parsons per l'infusione e.v. e s.c. del paratormone. Queste mutate condizioni oggettive spinsero alla fine a concretizzare trials clinici per dimostrare la *glucose hypothesis*.

Tutto il mondo diabetologico visse un grande fermento all'inizio degli anni Ottanta, ma i primi pionieri a sostegno della *glucose hypothesis* furono gli europei, in particolare gli scandinavi. È all'inizio di quel decennio che dallo Steno Memorial Hospital, Torsten Lauritzen pubblica il primo studio di intervento su appena 30 persone con DM1 randomizzate a terapia intensiva (micro-infusore) o terapia convenzionale (regime *split-mixed*), e dopo 2 anni descrive un beneficio solo marginale sulla progressione della retinopatia (4). Nel 1986 Kristian F. Hanssen and Knut Dahl-Jørgensen pubblicano l'Oslo study, iniziato nel 1980-81 con 45 persone con DM1 randomizzate a 3 trattamenti, microinfusore, iniezioni multiple d'insulina, e terapia convenzionale (regime *split-mixed*). Dopo solo due anni di studio osservarono una minore progressione delle complicanze micro-vascolari nei gruppi trattati con microinfusore e iniezioni multiple d'insulina rispetto alla terapia convenzionale (5). Ma altri risultati dallo Steno Memorial Hospital sono meno chiari e favoriscono l'incertezza. Nel 1988 Brinchmann-Hansen presenta i risultati di un trial su 41 persone con DM1 randomizzate a terapia intensiva o convenzionale, e conferma il rischio di un iniziale deterioramento della retinopatia (già segnalato nei precedenti studi) (6). A fine trial, dopo 3,4 anni di trattamento osserva solo un *trend* positivo a favore della terapia intensiva. Sembra un risultato debole. Il vero e solido trial europeo è stato lo Stockholm Diabetes Intervention Study, perché iniziò tempestivamente nel 1982 ed è durato un periodo congruo (trattamento in media 7,5 anni) e, sia pure con sole 102 persone con DM1, con risultati robusti, dimostrando una chiara protezione della terapia intensiva sulla progressione della retinopatia e le altre complicanze micro-vascolari (7). Ma lo Stockholm study fu pubblicato solo nel 1993, dopo, e non prima del DCCT, il 29 luglio. Sei settimane dopo la presentazione del DCCT, e con una numerosità bassa di volontari, la conferma dei pur importanti risultati dello Stockholm study, ebbe un impatto mediatico debole, e lo studio fu poco citato.

Anche negli USA iniziano i trials di terapia insulinica intensiva. I ricercatori del Kroc study dimostrarono nel 1984, in 70 persone con DM1, che era possibile ottenere la quasi normo-glicemia con microinfusore rispetto alla terapia convenzionale (regime *split-mixed*, cioè insulina iniettata 2 volte al dì, prima della prima colazione e prima di cena, con una miscela estemporanea di insulina rapida e NPH). Lo studio era durato solo 8 mesi e non dimostrò ovviamente alcun beneficio sulla progressione della retinopatia. A confronto dei contemporanei trials europei di quel decennio, quei risultati del Kroc possono sembrare poca cosa, ma va tenuto presente che erano stati ottenuti nel contesto di un mondo diabetologico, quello nord-americano, rigido e fermo al regime insulinico *split-mixed*, che conosceva poco l'educazione diabetologica e quasi nulla ancora l'automonitoraggio. Un mondo non facile e non aperto alla rivoluzione della terapia insulinica intensiva.

Ma si deve alla lungimiranza dell'NIH di Bethesda, certamente anche alle sue cospicue dotazioni di finanziamento, la pubblicazione già nel 1982 di un bando di ricerca clinica per 21 centri di diabetologia. Il tema era la produzione di dati sulla fattibilità di un nuovo mega-trial di terapia insulinica intensiva. Era la nascita del progetto Diabetes Control Complication Trial (DCCT). Oscar B. Crofford, il chairman, coordinò il lavoro e in due anni fornì l'evidenza che raggiungere la quasi-normoglicemia con l'innovativa terapia insulinica intensiva era possibile non solo in pochi pazienti trattati in centri selezionati di alta qualità come nel Kroc study, ma nella generalità dei centri di diabetologia nord-americana, tradizionalmente ferma alla "terapia convenzionale". Tutto era pronto per uno studio clinico su larga scala come non era mai stato concepito fino ad allora in nessuna parte del mondo, con mezzi, finanziamenti, numero di volontari, ricercatori, adeguati. Era il 1984. Vennero aggiunti altri 8 centri, il DCCT iniziò con 1.441 partecipanti con DMT1, una numerosità superiore di decine di volte a quella dei trials europei e con una durata prevista lunga, almeno 10 anni.

Un altro aspetto dell'unicità del trial DCCT va sottolineato. La nostra prassi di oggi di iniziare la terapia intensiva all'esordio del DMT1 è figlia dei risultati della coorte "prevenzione primaria" del DCCT di allora. I tanti, piccoli, ma buoni studi europei degli anni Ottanta avevano arruolato, o stavano arruolando persone con DMT1 con molti anni di DMT1, già affetti da retinopatia (background o pre-proliferante) per testare l'ipotesi che la quasi-normo-glicemia potesse rallentare la progressione o addirittura indurre la regressione della retinopatia (prevenzione secondaria). È stato merito unico del DCCT pianificare anche una coorte di volontari con breve durata di DMT1 (1-5 anni) e senza retinopatia per dimostrare se era possibile prevenire la comparsa di retinopatia (e delle altre complicanze micro-angiopatiche) con il raggiungimento e mantenimento della quasi-normoglicemia fin da fase molto precoce della malattia, quando ancora la micro-angiopatia non era comparsa (prevenzione primaria). Nel DCCT, all'interno di ognuna delle due coorti, le persone venivano randomizzate a trattamento intensivo o convenzionale. Il regime intensivo mirava ad una glicemia pre- e post-prandiale molto stretta (con educazione, visite frequenti in presenza, contatti telefonici, terapia insulinica *basal-bolus* con siringhe o micro-infusore, 4 misurazioni di glicemia capillare al dì). Il regime convenzionale invece era basato sullo standard terapeutico di allora, quello degli anni Settanta del Nord-America, il regime *split-mixed*. Il DCCT fu condotto senza ritardi, in modo rigoroso, e i risultati furono presto molto chiari, in anticipo rispetto ai tempi previsti. La Commissione di monitoraggio raccomandò infatti l'interruzione precoce del trial per ragioni etiche più di un anno prima del previsto per applicare al gruppo del trattamento convenzionale il trattamento intensivo e i suoi benefici. La durata media del trattamento dei partecipanti nel DCCT fu di 6,5 anni.

Oggi non va ricordata e ringraziata solo la scienza degli anni Ottanta e i ricercatori europei e nord-americani di quel decennio. Vanno ricordati con gratitudine anche e soprattutto i volontari con DMT1 del DCCT del braccio "trattamento convenzionale", quelle 720 persone che hanno accettato di rimanere per 6,5 anni in media con una glicemia attorno a 225 mg/dL, con una glicata del 9,0%, e quindi con l'elevato rischio di comparsa e progressione di complicanze, poi puntualmente avveratosi. Molte di queste persone erano della coorte "prevenzione primaria", c'erano anche giovani vite, ragazzi con nuova insorgenza, con retina, glomeruli renali e nervi indenni all'inizio del DCCT, e che dal DCCT hanno avuto i danni delle complicanze non reversibili. È grazie al sacrificio generoso di queste persone che oggi sappiamo che è nostro dovere normalizzare la glicemia quanto più possiamo, quanto prima e per il tempo più lungo possibile senza indurre ipoglicemia, per poter prevenire le complicanze.

IL DCCT E L'IPOGLICEMIA DELLA TERAPIA INTENSIVA

Oggi facciamo molta attenzione a valutare il rischio di ipoglicemia, a ridurre ogni tipo di ipoglicemia durante la terapia insulinica, e per fortuna. Decenni fa non era così. Se rileggiamo oggi lo Stockholm study del 1993 (7), si rischia di non trovare i dati dell'ipoglicemia grave, sono due righe nei risultati del controllo glicemico, quasi nascoste, ma che contengono un messaggio preoccupante: il gruppo intensivo aveva un rischio di ipoglicemia grave quasi 3 volte superiore a quello convenzionale. Il DCCT ha invece documentato e ha dato spazio e discussione all'ipoglicemia, ma solo quella "grave" (alterato stato cognitivo, necessità di intervento esterno). Il DCCT non ha considerato quella che oggi definia-

mo ipoglicemia lieve, il livello 1 (glicemia ≥ 70 mg/dL) e il livello 2 (glicemia < 54 mg/dL), episodi che la persona tratta sà autonomamente, ma che sappiamo essere comunque importanti per le non innocue conseguenze (*hypoglycaemia unawareness*). Il DCCT mostrò un'elevata incidenza di ipoglicemia grave sia nel gruppo trattamento intensivo che in quello convenzionale, e di 3 volte più alta nel primo rispetto al secondo. Il numero di ipoglicemie gravi/paziente-anno, poi, era del 320% più alto nel gruppo intensivo rispetto al convenzionale (in media 0.62 rispetto a 0.19 eventi/paziente-anno), un dato simile a quello dello Stockholm study. Questa conseguenza della terapia intensiva del DCCT destò preoccupazione e critiche, tanto che nei primi anni dopo la conclusione del trial, i risultati del DCCT venivano solitamente presentati in modo manicheo. Da un lato i benefici della terapia intensiva sulla micro-angiopatia, dall'altro la protezione della terapia convenzionale del rischio di ipoglicemia grave. Per anni ci fu perplessità da parte di alcuni, se optare per il beneficio del trattamento intensivo, o invece preferire il minor rischio di ipoglicemia grave del trattamento convenzionale.

Molte furono le ragioni degli allarmanti risultati del DCCT sull'ipoglicemia grave. Al tempo, le preparazioni insuliniche erano solo quella "regolare" e l'NPH, non c'erano i moderni analoghi che oggi riducono il rischio di ipoglicemia. Molti partecipanti del braccio intensivo DCCT misceavano insulina regolare e NPH a cena come quelli del braccio convenzionale, invece di sdoppiare in regolare a cena e NPH ore 23, una misura importante per prevenire l'ipoglicemia notturna (9). Nel DCCT più del 50% degli episodi di ipoglicemia grave si verificarono di notte, un incubo. È emerso poi che l'aumento del rischio di ipoglicemia grave nel DCCT aveva una distribuzione non omogenea fra i centri di ricerca, era sostenuto da pochi centri, forse con poca esperienza di terapia insulinica, in altri centri più modernizzati l'ipoglicemia grave era rara. Ma, come detto, un rischio altrettanto alto di ipoglicemia grave fu documentato anche in Europa dallo Stockholm study.

Negli anni successivi al DCCT vi sarebbe stato un grande progresso nella riduzione del rischio di ipoglicemia con la terapia intensiva. La disponibilità di analoghi ad azione rapida e ritardata, il più attento e frequente auto-monitoraggio e, più recentemente, il grande aiuto dei sensori del glucosio interstiziale, hanno ridotto verticalmente fino ad oggi gli eventi di ipoglicemia grave.

Con l'occasione, oggi va ricordato anche un altro anniversario trentennale, una svolta nel campo dell'ipoglicemia. Proprio nell'anno 1993 in cui il DCCT e lo Stockholm study mostrarono il preoccupante aumento di rischio di ipoglicemia grave con la terapia intensiva, fu dimostrato per la prima volta, in Italia, un approccio di successo, poi confermato e tuttora universalmente applicato, per recuperare i sintomi e le risposte ormonali all'ipoglicemia nella sindrome dell'*hypoglycaemia unawareness* (10). Se il DCCT aveva dimostrato l'importanza del controllo della glicemia, quel lavoro (10) testimoniava l'attenzione a ridurre il rischio di ipoglicemia e delle sue conseguenze soprattutto in corso di terapia insulinica intensiva.

LE CRITICHE AL DCCT

Come per ogni grande traguardo raggiunto, anche per il DCCT vi furono critiche soprattutto, ma non esclusivamente dall'Europa. Fecero scalpore quelle di Michael Berger che contestava un po' tutto al DCCT, che era inutile perché la risposta alla *glucose hypothesis* era già nota in Europa da anni e la terapia intensiva andava solo applicata non studiata; che era condotto da ricercatori che nel Nord-America non sapevano bene cosa fosse il DMT1 e come usare l'insulina in modo fisiologico; e accusava l'NIH di averlo promosso più per consentire ai diabetologi nord-americani di imparare a usare la terapia insulinica intensiva del DMT1 che per finalità scientifiche. La critica più bruciante di Michael Berger fu però che lo studio DCCT non era etico, perché la metà delle persone con DMT1 erano state tenute in cattivo controllo glicemico per anni e danneggiate a loro insaputa in un tempo, allora, in cui a suo dire, era già noto il beneficio della terapia intensiva. Su quest'ultimo punto di Michael Berger e di altri opinion leaders, oggi possiamo dire che era una giustificata opinione sul piano scientifico. Ma il giudizio va dato nel contesto temporale del mondo di allora, degli anni Ottanta e Novanta, tenendo conto della realtà assistenziale del Nord-America e non solo. Senza i solidi, incontrovertibili risultati del DCCT, le società scientifiche nazionali ed internazionali non avrebbero raccomandato le linee guida così stringenti e chiare che poi hanno prodotto e producono oggi, le agenzie governative non avrebbero rimborsato le ingenti spese della

terapia intensiva a cui provvedono oggi, compresa la complessa organizzazione sanitaria e la necessaria educazione di teams di diabetologia e il coinvolgimento delle persone con DMT1.

LA LEGACY E L'EFFETTO SULLA MACRO-ANGIOPATIA (EDIC)

Chiuso il DCCT nel 1993, l'NIH ha finanziato uno studio di follow-up delle persone con DMT1 che avevano partecipato ai 2 bracci di randomizzazione del DCCT, l'Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Nel 2016 sono stati pubblicati i risultati di trent'anni dello studio complessivo DCCT+EDIC (11).

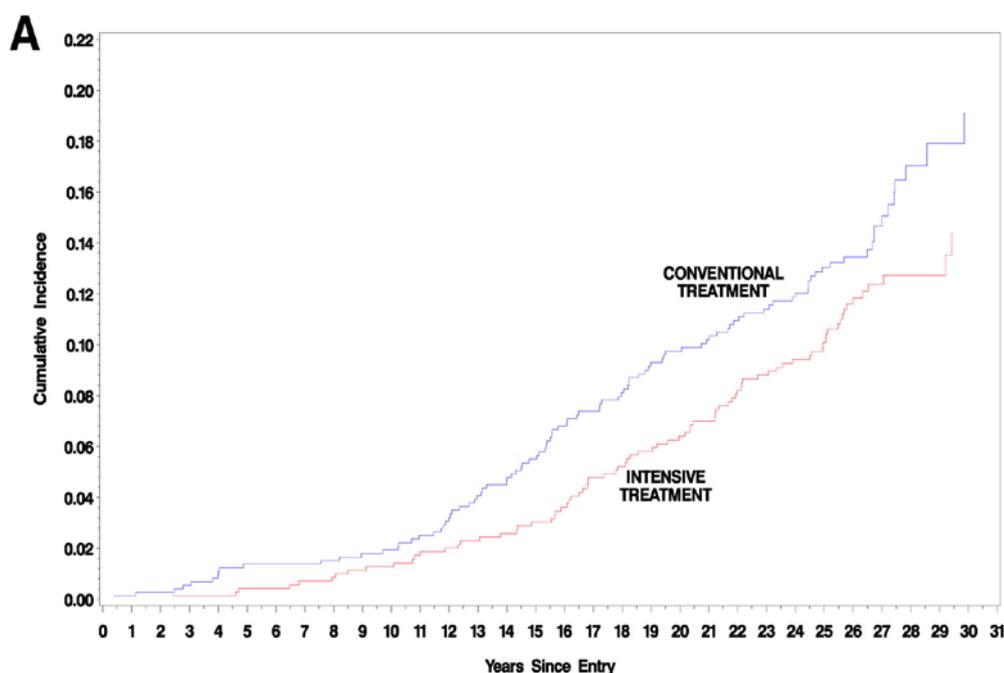
Quello che è successo nell'EDIC è che le persone del braccio intensivo, dopo la fine del DCCT e dopo anni di grande impegno, si sono rilassate nel controllo glicemico e la glicata dal 7,0% è salita all' 8,0% e tale è rimasta per i decenni successivi. Invece, le persone del braccio convenzionale, finito il DCCT, hanno iniziato la terapia intensiva e la loro glicata è scesa dal 9% all'8,0%, curiosamente pareggiando l'ex-gruppo intensivo.

EDIC ha dimostrato che nei decenni successivi al trattamento intensivo del DCCT, si sviluppavano meno complicanze micro-vascolari (nonostante il peggioramento della glicata), rispetto al gruppo che era stato trattato in modo convenzionale. In quest'ultimo, poi si osservava una maggiore progressione di micro-angiopatia (nonostante il miglioramento della glicata). Questo fenomeno di memoria metabolica, cioè che la micro-angiopatia risponde alla qualità del controllo glicemico buono o cattivo di anni addietro (*legacy*) ci ha fatto capire quanto sia importante un intervento precoce, possibilmente già all'esordio, con obiettivi intensivi nel DMT1.

DCCT+EDIC hanno dimostrato anche altri risultati importanti. Il controllo glicemico ha effetti simili sulla prognosi della micro-angiopatia (Fig. 2) e della macro-angiopatia e della mortalità (Fig. 3). Gli effetti macro-vascolari sono solo sfalsati nel tempo, e si manifestano più tardi di quelli micro-vascolari (Fig. 3).

Le persone a maggior rischio cardiovascolare sono quelle che presentano anche un maggior danno micro-vascolare. Nell'insieme, i risultati del DCCT+EDIC dimostrano come l'iperglicemia sia un fattore di rischio comune a tutte le complicanze sia micro- che macro-vascolari.

Figura 3 ◆ Incidenza di eventi cardiovascolari nei 30 anni di trattamento (DCCT) e follow-up (EDIC) nel gruppo intensivo e nel gruppo convenzionale. La riduzione del rischio con terapia intensiva è stata del 30% (11)



COSA C'È STATO DIETRO IL SUCCESSO DEL DCCT

Alla fine degli anni Settanta la cultura scientifica e il trattamento clinico del DMT1 in Europa non erano inferiori a quelli allora esistenti nel Nord-America, anzi, ma è invece nord-americano, il DCCT lo studio che domina la storia della diabetologia.

Il DCCT nasce, si realizza e si conclude con successo nel Nord-America (USA e Canada) anzitutto per la capacità di persone di quei paesi a mettersi insieme, persone diverse, che vivono in luoghi molto distanti, ma una comunità di ricercatori tutti incuriositi ed interessati a rispondere a una domanda che avevano capito era importante, urgente, e che la risposta avrebbe scritto la storia. Certo, il Nord-America aveva ed ha l'NIH, l'agenzia federale di ricerca biomedica, un "sistema" che è lì da sempre, ben collaudato e finanziato. Ma i grandi finanziamenti dell'NIH non avrebbero prodotto da soli necessariamente il successo del DCCT se i ricercatori non si fossero uniti in un solo, grande progetto, invece di dividersi come stava succedendo in Europa, nei tre civilissimi paesi scandinavi pur confinanti fra loro.

Ci sono stati anche importanti contributi di alcune "teste", di singoli illuminati, dietro il successo del DCCT. Saul Genuth, vice-chair del DCCT, trovò la chiave per raggiungere un margine di separazione di emoglobina glicata fra il gruppo del trattamento intensivo e gruppo del trattamento convenzionale, e di mantenerlo sufficientemente ampio e stabile negli anni. Genuth si mosse con intelligenza nello spazio ristretto fra l'esigenza scientifica del trial e il rispetto delle regole etiche per i partecipanti del gruppo del trattamento convenzionale. Il trattamento "convenzionale" del DMT1 nel 1980 era *standard practice* nel Nord-America che si prefiggeva di rendere asintomatiche le persone con DMT1 scompensato, sostanzialmente ci si accontentava di un recupero di peso, della riduzione della glicosuria e della sete, e di un buono stato clinico. Non era prevista necessariamente la misurazione della glicemia, e l'emoglobina glicata non era ancora entrata in uso come parametro di controllo. Genuth legittimamente applicò al gruppo del trattamento convenzionale la prassi allora in uso per il trattamento standard del DMT1. Organizzò uno studio pilota di terapia convenzionale, mise in "cieco" i risultati dell'automonitoraggio ed emoglobina glicata per i ricercatori, e al termine del mini-trial fornì alla Commissione di controllo del DCCT il valore soglia di emoglobina glicata da non superare per la sicurezza delle persone nel gruppo trattamento convenzionale. Questo valore di A1c era calcolato come 2 SD sopra la media della glicata da lui osservata, ed era pari al 13% ("tredici percento" di A1c!). Oggi non potremmo certo proporre un simile valore soglia per la sicurezza di un trial, ma allora, in quel contesto temporale fu possibile.

L'EREDITÀ DEL DCCT

Il DCCT non ha scoperto nulla di nuovo in assoluto, ma nel 1993 ci ha portato delle certezze subito tradotte in pratica e che oggi sono e saranno sempre le fondamenta della terapia del DMT1, almeno fino a quando non sarà trovata "la cura". Il DCCT ci ha dato la certezza che l'iperglicemia è il "veleno" per l'endotelio, tessuti ed organi. Ci ha indicato "l'antidoto" per far sì che persone con DMT1 possano vivere senza micro-angiopatia e le sue devastanti conseguenze. Il DCCT non solo ha messo una pietra tombale sul controverso argomento glicemia-complicanze, ha soprattutto aperto e indicato la strada da percorrere necessariamente per prevenire e/o rallentare le complicanze. I risultati molto positivi del DCCT, indiscutibili, hanno "obbligato" tutti, in tutti i paesi del mondo a provvedere, attrezzarsi, a cambiare tutto ciò che esisteva fino ad allora, a intervenire con l'educazione, l'automonitoraggio, il basal-bolus con iniezioni multiple o microinfusore di insulina, per migliorare l'emoglobina glicata delle persone con DMT1. Poi, più recentemente, l'EDIC ha rafforzato i risultati del DCCT dimostrando l'onda lunga che un protratto periodo di quasi normo-glicemia esercita per decenni sulla micro- e macro-angiopatia e sulla mortalità. Ridurre la glicemia, farlo subito dall'esordio clinico, e mantenerla controllata per sempre, è la regola d'ingaggio dei diabetologi moderni che viene dal DCCT-EDIC.

Il DCCT-EDIC ha studiato persone con DMT1, e correttamente i risultati sono applicabili solo al DMT1. Ma il danno vascolare dell'iperglicemia cronica dimostrato da DCCT-EDIC è trasversale a vari tipi di diabete, e si applica anche al DMT2, al diabete gestazionale, a quello monogenico, e alle varie forme di diabete secondario. È stato Bernard Zinman, uno dei collaboratori storici del DCCT-EDIC, a commentare che se vogliamo capire il ruolo specifico dell'iperglicemia

sulla macro-angiopatia, non dobbiamo studiare il puzzle del DMT2 dove i tanti fattori confondenti (obesità, ipertensione, iperlipemia, insulino-resistenza) rendono problematica l'interpretazione del ruolo dell'iperglicemia negli *outcomes* dei grandi trials nel DMT2, ma piuttosto dobbiamo guardare al DMT1 dove l'unica anomalia metabolica è l'iperglicemia, e ai risultati che il DCCT-EDIC ha mostrato (Fig. 3).

Nel 1922, grazie a Banting, con l'insulina abbiamo potuto iniziare a salvare vite di persone con DMT1. Nel 1993, grazie al DCCT, abbiamo avuto la prova che se la stessa insulina viene usata con la finalità di raggiungere un buon controllo glicemico, si prevencono le complicanze vascolari a lungo termine, sia micro- che macro-vascolari. Così il XX secolo ha visto tutto, l'inizio e il completamento dell'opera della terapia del DMT1, una specie di "ponte a due piloni" costruiti a settant'anni di distanza l'uno dall'altro, a campata unica, che ha consentito a milioni di persone di scavalcare il baratro del DMT1 e arrivare dall'altra parte, in vita e indenni da complicanze.

BIBLIOGRAFIA

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-986, 1993.
2. Pirart J. Diabetes Mellitus and Its Degenerative Complications: A Prospective Study of 4,400 Patients Observed Between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1: 168-188, 1978.
3. Siperstein MD, Unger RH, Madison LL. Studies of muscle capillary basement membranes in normal subjects, diabetic, and prediabetic patients. *J Clin Invest* 47: 1973-1999, 1968.
4. Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, Deckert T. Two-year experience with continuous subcutaneous insulin infusion in relation to retinopathy and neuropathy. *Diabetes* 34 Suppl(3): 74-79, 1985.
5. Dahl-Jørgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KE, Ganes T, Kierulf P, Smeland E, Sandvik L, Aagenaes O. Effect of near normoglycaemia for two years on progression of early diabetic retinopathy, nephropathy, and neuropathy: the Oslo study. *Br Med J* 293: 1195-1199, 1986.
6. Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jørgensen K, Hanssen KE, Sandvik L. The response of diabetic retinopathy to 41 months of multiple insulin injections, insulin pumps, and conventional insulin therapy. *Arch Ophthalmol* 106(9): 1242-1246, 1988.
7. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 304-309, 1993.
8. Kroc Collaborative Study Group. Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria. A preliminary multicenter trial. *N Engl J Med* 311: 365-72, 1984.
9. Fanelli CG, Pampanelli S, Porcellati F, Rossetti P, Brunetti P, Bolli GB. Administration of neutral protamine Hagedorn insulin at bedtime versus with dinner in type 1 diabetes mellitus to avoid nocturnal hypoglycemia and improve control. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 136: 504-514, 2002.
10. Fanelli CG, Epifano L, Rambotti AM, Pampanelli S, Di Vincenzo A, Modarelli F, Lepore M, Annibale B, Ciofetta M, Bottini P, et al. Meticulous prevention of hypoglycemia normalizes the glycemic thresholds and magnitude of most of neuroendocrine responses to, symptoms of, and cognitive function during hypoglycemia in intensively treated patients with short-term IDDM. *Diabetes* 42: 1683-1689, 1993.
11. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care* 39: 686-693, 2016.