

Conferencias y Simposios

CONFERENCIA: Desde los grandes trials a la práctica clínica

Disertantes: León Litwak, Mabel Ferraro, Isaac Sinay y Víctor Commendatore

Los primeros y principales protocolos y sus legados

León Litwak

Médico Endocrinólogo, Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Los tres principales ensayos clínicos que establecieron los niveles de glucemia de ayuno/posprandiales y de HbA1c para evitar y/o retrasar el inicio/progresión de las complicaciones micro y macrovasculares introduciendo el concepto de "legado/memoria metabólica" fueron: El *Control and Complications Trial* (DCCT: 1983-1993) con su seguimiento *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC), el Estudio Kumamoto en DM2 (1990-2000) y el UKPDS y su monitoreo posterior hasta 24 años después (1977-1997).

DCCT

Seguimiento a 1,441 participantes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1), mitad bajo terapia intensiva (logrando HbA1c ~7%) y el resto con terapia convencional (manteniendo HbA1c ~9%). Esto redujo el riesgo de desarrollo/progresión de complicaciones microvasculares entre 35% y 76%, demostrando efectos beneficiosos tempranos del tratamiento intensivo frente al convencional sobre complicaciones (micro y macrovasculares) persistiendo años después a pesar de la convergencia de los niveles de HbA1c en 8% en ambos grupos ("memoria metabólica").

Estudio Kumamoto

Ciento diez pacientes sin retinopatía (prevención primaria) y 55 con retinopatía simple (intervención secundaria) fueron asignados a terapéutica intensificada vs. esquemas convencionales. Ambas cohortes (primaria y secundaria) mostraron empeoramiento de retinopatía, nefropatía y neuropatía si se encontraban por encima de HbA1c 6,5%, glucosa en ayunas 110 mg/dl y glucemia posprandial a las 2 horas 180 mg/dl.

UKPDS

Incluyó a 5.102 pacientes entre 1977 y 1991, asignados a control intensivo (sulfonilurea o insulina, o metformina si tenían sobrepeso) o a control convencional (dieta). El control intensivo redujo significativamente las complicaciones microvasculares y tuvo un "efecto legado" en las complicaciones microvasculares, observado también con el control de la presión arterial. Control glucémico intensivo temprano (sulfonilurea, insulina o metformina), comparado con control convencional, confiere reducción del riesgo de muerte e infarto de miocardio que dura casi toda la vida.

El nivel de la HbA1c < 7% se adoptó a nivel mundial como objetivo terapéutico para pacientes con DM1 y DM2 generando pautas que mejoraron la supervivencia y la calidad de vida de millones de personas. El umbral para prevenir el inicio y la progresión de estas complicaciones deberían ser una HbA1c <6,5%, glucosa en ayunas <110 mg/dl y glucosa posprandial a las 2 horas <180 mg/dl. Lograr valores cercanos a la normoglucemia inmediatamente después del diagnóstico podría ser esencial para minimizar riesgo de complicaciones relacionadas con la DM.

Bibliografía

. The NIDDK Takes on the Complications of Type 1 Diabetes: The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes Care*. 2025;48:1089-1100. doi:10.2337/dc24-2885.

. Shichiri M, et al. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2000;23(Suppl 2):B21-B29.

. Adler AI, Coleman RL, Leal J, Whiteley WN, Clarke P, Holman RR. Post-trial monitoring of a randomised controlled trial of intensive glycaemic control in type 2 diabetes extended from 10 years to 24 years (UKPDS 91). Lancet. 2024;404.

Palabras clave: protocolos; legados; diabetes.

CONFERENCE: From large trials to clinical practice

Speakers: León Litwak, Mabel Ferraro, Isaac Sinay, and Víctor Commendatore

The main and early trial and his legacy

León Litwak

Endocrinologist, Endocrinology, Metabolism and Nuclear Medicine Service, Italian Hospital of Buenos Aires, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina

The 3 main trials who established which are the cut off levels of fasting/postprandial glycemia and HbA1c concentration in order to avoid and/or delay the onset and progression of micro and macrovascular complications introducing the novel concept of “metabolic legacy/memory” were the Control and Complications Trial (DCCT: 1983-1993) with his Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) follow up for 40 years, The Kumamoto Trial (1990-2000) and the UKPDS (1977-1997) and his post-trial monitoring in T2D. In the DCCT 1,441 participants with T1D were followed under intensive therapy (HbA1c 7%) vs. conventional therapy (HbA1c 9%) reducing the risk of development/progression of microvascular complications by 35%–76% showing early beneficial effects of intensive vs. conventional therapy on complications (micro and macrovascular) persisted for 10 years after the convergence of HbA1c levels in the two groups during EDIC (“metabolic memory”). In Kumamoto study 110 patients with no retinopathy (primary prevention cohort) and 55 with simple retinopathy (secondary intervention) were assigned to multiple insulin injection therapy or conventional 2 intermediate acting insulin. Both primary and secondary cohorts showed worsening of retinopathy, nephropathy and neuropathy if they were above the preventive threshold of HbA1c <6.5% fasting glucose < 110 mg/dl and 2 hs. postprandial blood glucose < 180 mg/dl. The UKPS enrolled 5102 patients between 1977 and 1991, randomly allocated to intensive control (sulfonylurea or insulin, or if overweight, metformin) or conventional glycaemic control (primarily diet). At the end of the trial, intensive blood glucose significantly reduced microvascular complications and had a legacy effect in macrovascular complications as well as blood pressure control. Early intensive glycaemic control (sulfonylurea, insulin, metformin, compared with conventional control, confer a near-lifelong reduced risk of death and myocardial infarction.

In conclusión, HbA1c <7% was adopted worldwide as the therapeutic target for T1D and T2D patients. DCCT/EDIC has generated guided treatment priorities in T1D improving survival/quality of life for millions of people. The threshold to prevent the onset and progression of these complications should be an HbA1c < 6.5% fasting glucose < 110 mg/dl and 2 hs. postprandial glucose < 180 mg/dl. Achieving near normoglycaemia immediately following diagnosis might be essential to minimise the risk of diabetes-related complications.

Key words: protocols; legacies; diabetes.