

Dalla Letteratura

Sistema manuale di rilascio di insulina ad ansa chiusa in bambini e adolescenti con diabete di tipo 1: studio di fase 2, randomizzato in crossover

Lancet 2010 Feb 4 [Epub ahead of print]

Hovorka R, Allen JM, Elleri D, Chassin LJ, Harris J, Xing D, Kollman C, Hovorka T, Larsen AM, Nodale M, De Palma A, Wilinska ME, Acerini CL, Dunger DB

Department of Paediatrics, University of Cambridge, Cambridge, UK; Institute of Metabolic Science, University of Cambridge, Cambridge, UK

Premessa. I sistemi ad ansa chiusa connettono il monitoraggio continuo della glicemia mediante sensore del glucosio alla somministrazione di insulina mediante infusione continua. Il nostro obiettivo era quello di stabilire se il sistema ad ansa chiusa potesse controllare la glicemia notturna in pazienti giovani.

Metodi. Abbiamo intrapreso tre studi randomizzati in crossover in 19 pazienti di 5-18 anni con diabete di tipo 1 della durata di 6,4 anni (DS 4,0). Abbiamo confrontato: l'infusione standard sottocutanea continua di insulina con un sistema di rilascio ad ansa chiusa (n = 13; APCam01); il rilascio ad ansa chiusa dopo un pasto a rapido e a lento assorbimento (n = 7; APCam02); e il rilascio ad ansa chiusa con il trattamento standard dopo esercizio fisico (n = 10; APCam03). L'assegnazione ai gruppi è stata determinata in modo casuale mediante computer. I partecipanti erano in cieco per il glucosio plasmatico e per quello rilevato dal sensore. In APCam01, gli investigatori erano in cieco per il glucosio plasmatico. Durante le notti con il sistema ad ansa chiusa le glicemie erano caricate ogni 15 minuti in un algoritmo di controllo che calcolava i valori di infusione insulinica e un'infermiera regolava la pompa insulinica. Durante le notti di controllo venivano applicate le regolazioni standard delle pompe dei pazienti. Gli outcome primari erano il tempo nel quale la concentrazione plasmatica di glucosio era 3,91-8,00 mmol/L o 3,90 mmol/L o inferiore. L'analisi statistica era per protocol.

Risultati. Diciassette pazienti sono stati studiati per un totale di 33 notti con sistema ad ansa chiusa e 21 notti con infusione continua di insulina. Gli outcome primari non sono stati significativamente diversi tra i gruppi di trattamento in APCam01 (12 analizzati; *target range*, mediana 52% [*interquartile range*, IQR 43-83] ansa chiusa vs 39% [15-51] trattamento standard, p = 0,06; ≤ 3,90 mmol/L, 1% [0-7] vs 2% [0-41], p = 0,13), APCam02 (6 analizzati; *target range*, pasto ad assorbimento veloce 53% [48-57] vs pasto ad assorbimento lento 55% [37-64], p = 0,97; ≤ 3,90 mmol/L, 0% [0-4] vs 0% [0-0], p = 0,16) e APCam03 (9 analizzati; *target range* 78% [60-92] ansa chiusa vs 43% [25-65] controlli, p = 0,0245, non significativo al livello corretto; ≤ 3,90 mmol/L, 10% [2-15] vs 6% [0-44], p = 0,27). Un'analisi secondaria utilizzando tutti i dati cumulati ha documentato un tempo maggiore nel *target range* (60% [51-88] vs 40% [18-61]; p = 0,0022) e un tempo ridotto per le concentrazioni di glucosio di 3,90 mmol/L o inferiori (2,1% (0,0-10,0) vs 4,1% (0,0-42,0); p = 0,0304) in corso di trattamento con sistema ad ansa chiusa. Durante il rilascio di insulina ad ansa chiusa non sono stati registrati eventi con concentrazioni plasmatiche di glucosio inferiori a 3,0 mmol/L in confronto a 9 eventi che si sono verificati con il trattamento standard.

Discussione. I sistemi ad ansa chiusa potrebbero ridurre il rischio di ipoglicemie notturne in bambini e adolescenti con diabete di tipo 1.

Obesità infantile, altri fattori di rischio cardiovascolare e mortalità precoce

N Engl J Med 2010;362:485-93

Franks PW^{1,2,3}, Hanson RL¹, Knowler WC¹, Sievers ML¹, Bennett PH¹, Looker HC^{1,4}

¹From the Diabetes Epidemiology and Clinical Research Section, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Phoenix, AZ; ²the Genetic Epidemiology and Clinical Research Group, Department of Public Health and Clinical Medicine, Section for Medicine, Umeå University Hospital, Umeå,

Premessa. L'effetto dei fattori di rischio cardiovascolare rilevati durante l'infanzia sulla mortalità in età adulta è poco conosciuto.

Metodi. In una coorte di 4857 bambini Indiani d'America senza diabete (età media, 11,3 anni; sottoposti a 12.659 visite), nati fra il 1945 e il 1984, abbiamo valutato se l'indice di massa corporea (BMI), la tolleranza al glucosio, la pressione arteriosa e i livelli di colesterolo fossero predittivi di mortalità precoce. I fattori di rischio sono stati standardizzati per sesso ed età. Modelli di Cox a rischi proporzionali sono stati utilizzati per valutare se ciascun fattore di rischio fosse associato all'età della morte prima dei 55 anni di età. I modelli sono stati aggiustati per l'età al basale, sesso, coorte di nascita e stirpe Indiani Pima o Tohono O'odham.

Risultati. Si sono verificati 166 decessi per cause endogene (3,4% della coorte) durante un follow-up mediano di 23,9 anni. La mortalità per cause endogene fra i bambini nel quartile più alto di BMI era più del doppio rispetto ai bambini nel quartile più basso di BMI (rapporto di incidenza 2,30; IC al 95% 1,46-3,62). La mortalità per cause endogene fra i bambini nel quartile più elevato per intolleranza al glucosio era del 73% più alto rispetto a quelli nel quartile più basso (rapporto di incidenza 1,73; IC al 95% 1,09-2,74). Non sono state dimostrate associazioni significative fra mortalità per cause endogene o cause esterne e concentrazioni di colesterolo in età infantile o livelli di pressione sistolica o diastolica su una scala continua, malgrado l'iper-

Sweden; ³the Medical Research Council Epidemiology Unit, Institute of Metabolic Sciences, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom; ⁴Mount Sinai School of Medicine, New York

Rituximab, deplezione dei linfociti B e preservazione della funzione beta-cellulare

N Engl J Med 2009;361:2143-52

Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Krause-Steinrauf H, Becker DJ, Gitelman SE, Goland R, Gottlieb PA, Marks JB, McGee PF, Moran AM, Raskin P, Rodriguez H, Schatz DA, Wherrett D, Wilson DM, Lachin JM, Skyler JS; Type 1 Diabetes TrialNet Anti-CD20 Study Group

Indiana University School of Medicine, Indianapolis, USA

tensione infantile fosse significativamente associata a morte prematura per cause endogene (rapporto di incidenza 1,57; IC al 95% 1,10-2,24).

Conclusioni. Nella popolazione presa in esame l'obesità, l'intolleranza al glucosio e l'ipertensione in età infantile sono risultate fortemente associate a mortalità precoce da cause endogene. Per contro, l'ipercolesterolemia infantile non è risultata predittiva di mortalità precoce da cause endogene.

Premessa. L'immunopatogenesi del diabete mellito di tipo 1 è associata all'autoimmunità T-linfocitaria. Tuttavia è sempre più evidente che i linfociti B intervengono in molte malattie mediate dai linfociti T. È possibile arrivare a una deplezione selettiva dei linfociti B mediante rituximab, un anticorpo monoclonale anti-CD20. Questo studio di fase 2 ha valutato gli effetti della deplezione dei linfociti B in pazienti con diabete di tipo 1.

Metodi. Abbiamo condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco, nel quale 87 pazienti di età tra 8 e 40 anni con diabete di tipo 1 di nuova diagnosi sono stati assegnati a ricevere un trattamento infusionale di rituximab o placebo nei giorni 1, 8, 15 e 22 dello studio. L'outcome primario, stabilito a un anno dopo la prima infusione, era l'area media sottesa alla curva (AUC) del C-peptide durante le prime 2 ore di un test da carico con pasto misto. Gli outcome secondari comprendevano sicurezza, valori di emoglobina glicata e dose di insulina.

Risultati. A un anno l'AUC media dei valori di C-peptide risultava significativamente più elevata nel gruppo trattato con rituximab rispetto al placebo. Il gruppo rituximab presentava inoltre valori significativamente più bassi di emoglobina glicata e fabbisogno di insulina. Fra i 3 e i 12 mesi la velocità di diminuzione dei valori di C-peptide nel gruppo rituximab era significativamente inferiore rispetto al gruppo placebo. I linfociti B CD19+ risultavano depleti nel gruppo rituximab, ma a 12 mesi i valori erano ritornati al 69% del basale. A seguito della prima infusione, eventi avversi, per lo più di grado 1 o grado 2, si sono verificati più frequentemente nel gruppo rituximab rispetto al placebo. Le reazioni sono state minime nelle infusioni successive. Non si è osservato un aumento di infezioni o neutropenia con rituximab.

Conclusioni. Un ciclo di 4 dosi di rituximab ha parzialmente preservato la funzione beta-cellulare in pazienti con diabete di tipo 1 fino a un anno dall'esordio della malattia. L'evidenza che i linfociti B contribuiscono alla patogenesi del diabete di tipo 1 può aprire nuove possibilità di ricerca nel trattamento dei pazienti affetti da questa condizione.

Sopravvivenza in funzione dei valori di HbA_{1c} in pazienti con diabete di tipo 2: studio retrospettivo di coorte

Lancet 2010;375(9713):481-9

Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, Zagar T, Poole CD

Department of Medicine, School of Medicine, Cardiff University, Cardiff, UK

Premessa. I risultati degli studi di intervento in pazienti con diabete di tipo 2 hanno messo in discussione la sicurezza delle strategie terapeutiche rivolte al raggiungimento di normali concentrazioni di glucosio. In questo studio, si è valutata la sopravvivenza in funzione dei valori di emoglobina glicata (HbA_{1c}) in persone con diabete di tipo 2.

Metodi. Due coorti di pazienti di età ≥ 50 anni con diabete di tipo 2 sono state selezionate a partire dal *UK General Practice Research Database* dal Novembre 1986 al Novembre 2008. Abbiamo identificato 27.965 pazienti il cui trattamento è stato intensificato dalla monoterapia orale alla terapia in combinazione con antidiabetici orali e 20.005 che erano passati a un regime che comprendeva l'insulina. Quelli con diabete secondario dovuto ad altre cause sono stati esclusi dallo studio. L'outcome primario era la mortalità per tutte le cause. Età, sesso, stato di fumatore, colesterolo, rischio cardiovascolare e morbilità generale sono stati identificati come fattori confondenti importanti e i modelli di sopravvivenza di Cox sono stati aggiustati per questi fattori.

Risultati. Nelle due coorti combinate, paragonate rispetto al decile di HbA_{1c} (mediana 7,5%; *interquartile range*, IQR 7,5-7,6%) con più basso rischio, l'hazard ratio (HR) aggiustato per tutte le cause di mortalità nel decile con l'HbA_{1c} più bassa (6,4%, 6,1-6,6) era 1,52 (IC al 95% 1,32-1,76), e nel decile con l'HbA_{1c} più elevata (mediana 10,5%, IQR 10,1-11,2%) era 1,79 (IC al 95% 1,56-2,06). I risultati mostrano un'associazione generale con curva a U con il più basso HR associato alla HbA_{1c} di circa 7,5%. L'HR per tutte le cause di mortalità nei pazienti in terapia con insulina (2834 decessi) rispetto a quelli trattati con antidiabetici orali in combinazione (2035) era 1,49 (IC al 95% 1,39-1,59).

Discussione. Nei pazienti con diabete di tipo 2, sia i valori bassi, sia quelli elevati di HbA_{1c} risultano associati a un aumento di mortalità per tutte le cause ed eventi cardiaci. Se questo risultato verrà confermato, le linee guida per il diabete potrebbero essere sottoposte a revisione al fine di includere un valore di soglia minimo di HbA_{1c}.