

Dalla Letteratura

Trial internazionale di trapianto di insule secondo il protocollo di Edmonton

N Engl J Med 2006;355:1318-30

Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, Auchincloss H, Lindblad R, Robertson RP, Secchi A, Brendel MD, Berney T, Brennan DC, Cagliero E, Alejandro R, Ryan EA, DiMercurio B, Morel P, Polonsky KS, Reems JA, Bretzel RG, Bertuzzi F, Froud T, Kandaswamy R, Sutherland DE, Eisenbarth G, Segal M, Preiksaitis J, Korbutt GS, Barton FB, Viviano L, Seyfert-Margolis V, Bluestone J, Lakey JR

Clinical Islet Transplant Program, University of Alberta, Edmonton, AB, Canada, shapiro@islet.ca

Premessa. Il trapianto di insule offre la possibilità di migliorare il controllo glicemico in un sottogruppo di pazienti con diabete mellito di tipo 1 che sono afflitti da ipoglicemia refrattaria. È stato condotto uno studio clinico internazionale multicentrico per esplorare la fattibilità e la riproducibilità del trapianto di insule secondo lo stesso protocollo operativo (protocollo di Edmonton).

Metodi. Sono stati reclutati 36 soggetti con diabete mellito di tipo 1 sottoposti a trapianto di insule in 9 centri trapiantologici. Le insule sono state preparate da pancreas di donatori deceduti e sono state trapiantate, senza coltura, entro 2 ore dalla purificazione. L'obiettivo primario è stato definito come indipendenza dall'insulina con adeguato controllo glicemico a un anno dopo l'ultimo trapianto.

Risultati. Dei 36 soggetti, 16 (44%) hanno raggiunto l'obiettivo primario, 10 (28%) hanno avuto un funzionamento parziale del trapianto e 10 (28%) hanno avuto una completa perdita del *graft* un anno dopo l'ultimo trapianto. In totale 21 soggetti (58%) hanno raggiunto l'indipendenza dall'insulina con un buon controllo glicemico a ogni punto di osservazione dello studio. Di questi soggetti, 16 (76%) hanno richiesto nuovamente un trattamento insulinico a 2 anni; 5 dei 16 soggetti che hanno raggiunto l'obiettivo primario (31%) sono rimasti insulino-indipendenti a 2 anni.

Conclusioni. Il trapianto di insule secondo il protocollo di Edmonton è in grado di riavviare con successo la produzione insulinica endogena e la stabilità glicemica nei soggetti con diabete mellito di tipo 1 e controllo instabile, tuttavia l'indipendenza dall'insulina generalmente non è duratura. Una secrezione insulinica persistente, anche senza l'indipendenza completa dall'insulina esogena, offre comunque protezione da ipoglicemia grave e migliori livelli di emoglobina glicata.

Riduzione duratura dell'incidenza del diabete di tipo 2 attraverso interventi sugli stili di vita: follow-up del Finnish Diabetes Prevention Study

Lancet 2006;11:368:1673-9

Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemio K, Hamalainen H, Harkonen P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Paturi M, Sundvall J, Valle TT, Uusitupa M, Tuomilehto J; Finnish Diabetes Prevention Study Group

Diabetes Unit, Department of Health Promotion and Chronic Disease Prevention, National Public Health Institute, Helsinki, Finland, jaana.lindstrom@ktl.fi

Premessa. Gli interventi sugli stili di vita sono in grado di prevenire il deterioramento metabolico che da una condizione di ridotta tolleranza al glucosio conduce al diabete di tipo 2 conclamato, almeno per la durata degli interventi stessi. Nel follow-up esteso del Finnish Diabetes Prevention Study, è stato valutato quanto rimane a distanza di tempo dei cambiamenti degli stili di vita originariamente realizzati e della riduzione del rischio dopo sospensione del counselling attivo.

Metodi. Uomini (n = 172) e donne (n = 350) sovrappeso, di mezza età e con ridotta tolleranza al glucosio, sono stati assegnati con procedure di casualità al gruppo di intervento intensivo sugli stili di vita oppure al gruppo di controllo. Dopo un periodo mediano di 4 anni di intervento attivo, i partecipanti che erano ancora esenti da diabete sono stati ulteriormente seguiti per altri 3 anni, per un follow-up mediano totale di 7 anni. Sono stati valutati incidenza del diabete, peso corporeo, attività fisica e introito di grassi, di grassi saturi e di fibre.

Evidenza. Durante il follow-up totale, l'incidenza di diabete di tipo 2 è stata di 4,3 per 100 anni-persona nel gruppo sottoposto a intervento e di 7,4 per 100 anni-persona nel gruppo di controllo (*log-rank test* p = 0,0001), indicando una riduzione del rischio relativo pari al 43%. La riduzione del rischio è stata correlata al raggiungimento degli obiettivi di riduzione del peso, di riduzione dei grassi alimentari totali e saturi, di aumento dell'assunzione di fibre alimentari e di aumento dell'attività fisica. I benefici del cambiamento degli stili di vita realizzati dai partecipanti nel gruppo trattato sono stati mantenuti dopo la sospensione dell'intervento e i corrispondenti tassi di incidenza nel follow-up post-intervento sono stati del 4,6 per il gruppo trattato e del 7,2 per il gruppo di controllo (p = 0,0401) indicando una riduzione del 36% del rischio relativo.

Interpretazione. Gli interventi sugli stili di vita in soggetti ad alto rischio per diabete di tipo 2 hanno prodotto cambiamenti duraturi e riduzione nella incidenza del diabete che permangono anche dopo la sospensione del counselling sugli stili di vita individuali.

Efficacia e tollerabilità del rimonabant nei pazienti obesi o sovrappeso con diabete di tipo 2. Studio randomizzato controllato

Lancet 2006;368:1660-72

Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF; RIO-Diabetes Study Group

Division of Diabetes, Nutrition and Metabolic Disorders, CHU Sart Tilman, University of Liege, Liege, Belgium
andre.scheen@chu.ulg.ac.be

Premessa. Rimonabant, un antagonista selettivo del recettore di tipo 1 dei cannabinoidi, riduce il peso corporeo e migliora i fattori di rischio cardiovascolari e metabolici nei pazienti non diabetici obesi o sovrappeso. Lo scopo del trial RIO-Diabetes è stato di valutare l'efficacia e la sicurezza del rimonabant nei pazienti con diabete di tipo 2 obesi o sovrappeso non adeguatamente controllati con metformina o sulfoniluree.

Metodi. 1047 pazienti con diabete di tipo 2 e con obesità o eccedenza ponderale (indice di massa corporea 27-40 kg/m²), che avevano un livello di emoglobina glicata (HbA_{1c}) di 6,5-10,0% (media basale 7,3% con deviazione standard-DS di 0,9) e che erano già in monoterapia con metformina o sulfoniluree hanno ricevuto una dieta blandamente ipocalorica e il consiglio di aumentare l'attività fisica; successivamente sono stati assegnati con procedure casuali al gruppo placebo (n = 348) al gruppo rimonabant 5 mg/die (n = 360) o al gruppo rimonabant 20 mg/die (n = 339) per un anno. Due soggetti nel gruppo 5 mg/die non sono stati trattati in doppio cieco e quindi non sono stati inclusi nell'analisi conclusiva. Come obiettivo primario è stata scelta la variazione di peso rispetto ai valori iniziali dopo un anno di trattamento. L'analisi dei dati è stata condotta secondo l'intenzione a trattare.

Evidenze. 692 pazienti hanno completato il follow-up a un anno; la numerosità di ogni gruppo dopo un anno era sostanzialmente la stessa. La perdita di peso è risultata significativamente maggiore a un anno in entrambi i gruppi trattati con rimonabant rispetto al gruppo placebo (placebo: -1,4 kg con DS 3,6; gruppo 5 mg/die: -2,3 kg con DS 4,2, p = 0,1 vs placebo; gruppo 20 mg/die: -5,3 kg con DS 5,2, p < 0,0001 vs placebo). Rimonabant è risultato generalmente ben tollerato. L'incidenza di eventi avversi che hanno condotto all'interruzione del trattamento è stata lievemente maggiore nel gruppo 20 mg/die e principalmente dovuta a disturbi di tipo depressivo, nausea e vertigini.

Interpretazione. Questi dati indicano che il trattamento con rimonabant 20 mg/die, in associazione con dieta ed esercizio fisico, è in grado di produrre una riduzione del peso corporeo clinicamente significativa e di migliorare l'emoglobina glicata assieme a un certo numero di fattori di rischio cardiovascolari e metabolici nei pazienti obesi o in sovrappeso con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato con metformina o sulfoniluree.

Effetto del rosiglitazone sull'incidenza del diabete in pazienti con ridotta tolleranza al glucosio o alterata glicemia a digiuno: uno studio clinico randomizzato controllato

Lancet 2006;368:1096-105

DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators; Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR

DREAM Project Office, Population Health Research Institute, Hamilton, Ontario, Canada, dream@cardio.on.ca

Premessa. Il rosiglitazone è un tiazolidinedione che riduce l'insulino-resistenza e che potrebbe preservare la secrezione insulinica. Lo scopo di questo studio è stato di valutare in modo prospettico la capacità del farmaco di prevenire il diabete di tipo 2 in soggetti ad alto rischio diabetico.

Metodi. 5269 soggetti adulti di età ≥ 30 anni con alterata glicemia a digiuno, ridotta tolleranza al glucosio, o con entrambe le condizioni, esenti da precedenti malattie cardiovascolari, sono stati reclutati da 191 centri in 21 Paesi e assegnati con procedure di casualità al gruppo placebo (2634) o al gruppo rosiglitazone (8 mg/die; n = 2365); la mediana del periodo di osservazione è stata di 3 anni. Come outcome primario è stato considerato il dato combinato di incidenza di diabete o decesso. L'analisi è stata condotta secondo il criterio della intenzione a trattare.

Evidenze. Alla fine dello studio 59 soggetti erano usciti dal gruppo rosiglitazone e 46 dal gruppo placebo. 306 soggetti (11,6%) a cui era stato dato il rosiglitazone e 686 (26,0%) a cui era stato dato il placebo hanno raggiunto l'outcome primario (rischio relativo-hazard ratio, HR: 0,40, IC 95%: 0,35-0,46; p < 0,0001); 1330 (50,5%) nel gruppo rosiglitazone e 798 (30,3%) nel gruppo placebo sono ritornati normoglicemici (HR: 1,71, IC 95%: 1,57-1,87; p < 0,0001). L'incidenza di eventi cardiovascolari è stata sostanzialmente la stessa in entrambi i gruppi, ma è stato rilevato come 14 partecipanti (0,5%) del gruppo rosiglitazone contro 2 (0,1%) del gruppo placebo abbiano sviluppato insufficienza cardiaca (p = 0,01).

Interpretazione. Il rosiglitazone alla dose di 8 mg/die per 3 anni riduce in modo consistente l'incidenza di diabete di tipo 2 e aumenta la probabilità di recupero di una condizione di normoglicemia in soggetti adulti con alterata glicemia a digiuno, con ridotta tolleranza al glucosio o con entrambe le condizioni.