

Dalla letteratura

A cura di Francesco Giorgino

Dipartimento dell’Emergenza e dei Trapianti di Organi, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi “Aldo Moro”, Bari

Articoli selezionati e commentati:

Il Diabete n. 4/Dicembre 2011

Francesco Giorgino, Anna Leonardini

Dipartimento dell’Emergenza e dei Trapianti di Organi, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi “Aldo Moro”, Bari

Articolo n. 1

Co-stimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial.

Modulazione della co-stimolazione con abatacept nei pazienti con diabete mellito tipo 1 di recente insorgenza: uno studio randomizzato, doppio cieco, controllato con il placebo.

Lancet 378: 412–419, 2011.

Orban T, Bundy B, Becker DJ, DiMeglio LA, Gitelman SE, Goland R, Gottlieb PA, Greenbaum CJ, Marks JB, Monzavi R, Moran A, Raskin P, Rodriguez H, Russell WE, Schatz D, Wherrett D, Wilson DM, Krischer JP, Skyler JS; Type 1 Diabetes TrialNet Abatacept Study Group.

Riassunto

Background. *L’immunopatogenesi del diabete mellito tipo 1 (DMT1) è associata all’autoimmunità a cellule T. Per essere completamente attive le cellule T hanno bisogno di un segnale co-stimolatorio in aggiunta al segnale principale generato dall’antigene. Abatacept modula la co-stimolazione e previene la completa attivazione delle cellule T. In questo lavoro è stato valutato l’effetto di abatacept nel DMT1 di recente insorgenza.*

Metodi. *Nello studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato e controllato pazienti di età compresa tra 6 e 45 anni con diagnosi recente di DMT1 sono stati assegnati in maniera casuale e in un rapporto 2:1 a ricevere abatacept (10 mg/kg, per un massimo di 1000 mg per dose) oppure placebo mediante infusioni endovenose nei giorni 1, 14, 28 e a cadenza mensile, per un totale di 27 infusioni in 2 anni. L’obiettivo primario era la concentrazione sierica di peptide C aggiustato per la media geometrica dell’area sotto la curva (AUC) durante un test di tolleranza con pasto misto e dopo un follow-up di 2 anni.*

Risultati. *In totale, 112 pazienti sono stati assegnati ai gruppi di trattamento (77 al gruppo trattato con abatacept e 35 al gruppo placebo). L’AUC del peptide C è stata del 59% maggiore dopo 2 anni con abatacept (n=73, 0,378*

nmol/L) rispetto al placebo ($n=30$, $0,238$ nmol/L; $p=0,0029$). Nel corso dello studio sono state riscontrate differenze tra i due gruppi, con un ritardo stimato di 9,6 mesi nella riduzione del peptide C nei pazienti trattati con abatacept. Sono stati osservati pochi eventi avversi legati all'infusione (36 eventi avversi insorti in 17 (22%) pazienti trattati con abatacept e 11 eventi in 6 (17%) pazienti del gruppo placebo). Non vi è stato un aumento dell'incidenza di infezioni (32 pazienti (42%) nel gruppo abatacept vs 15 (43%) nel gruppo placebo) o di neutropenia (7 (9%) vs 5 (14%).

Interpretazione. La co-stimolazione/modulazione con abatacept per un periodo di 2 anni rallenta la riduzione della funzione β -cellulare nel DMT1. L'effetto benefico suggerisce che l'attivazione delle cellule T si manifesta al momento della diagnosi clinica del diabete. Nonostante la somministrazione di abatacept sia continuata per 24 mesi, la diminuzione della funzione delle β -cellule con abatacept è risultata simile a quella osservata con placebo dopo 6 mesi di trattamento, a indicare che l'attivazione delle cellule T si riduce nel tempo. Ulteriori studi saranno necessari per stabilire se l'effetto benefico permane dopo l'interruzione delle infusioni di abatacept.

Commento

I risultati di questo studio mostrano che si verifica un rallentamento della riduzione della funzione β -cellulare di 9,6 mesi in pazienti con DMT1 di nuova insorgenza dopo 2 anni di trattamento con abatacept. L'effetto benefico precoce suggerisce che l'attivazione delle cellule T si realizza al momento della diagnosi di DMT1, anche se la storia naturale della malattia presumibilmente inizia diversi anni prima. Abatacept è stato ben tollerato e non si sono osservate differenze negli eventi avversi tra i due gruppi. L'effetto positivo del farmaco sembrerebbe verificarsi precocemente dopo l'inizio del trattamento, con successiva ripresa della riduzione della funzione β -cellulare. Questo andamento è simile a quello ottenuto con l'uso degli anticorpi monoclonali anti-CD3, anti-CD20 e con il vaccino GAD-65: in tutti i casi, infatti, è stata mostrata un'iniziale efficacia seguita, successivamente, da una diminuzione della funzione β -cellulare simile a quella osservata nei gruppi controllo.

Anche in questo studio è stata osservata una fase precoce, subito dopo la diagnosi di diabete, in cui era prominente l'attivazione delle cellule T. L'AUC del peptide C è stata del 59% più alta dopo 2 anni di trattamento con abatacept rispetto al gruppo placebo e questo risultato è stato simile a quello visto con altri interventi di immunomodulazione. Tuttavia, un confronto diretto tra questi studi è difficile a causa di importanti differenze nelle caratteristiche iniziali, tra cui l'età dei pazienti, la durata della malattia al momento della randomizzazione e i livelli di emoglobina glicata (HbA_{1c}) all'esordio. Inoltre, questo studio si distingue dagli altri anche per la modalità di somministrazione del farmaco: mentre abatacept veniva somministrato in maniera continuativa per tutta la durata dello studio, nel caso dei vaccini anti-CD3, anti-CD20 e GAD-65 la somministrazione del farmaco era completata entro 2-4 settimane dopo la randomizzazione.

I livelli medi di HbA_{1c} nel gruppo trattato con il farmaco, già inferiori all'inizio della sperimentazione, sono rimasti più bassi di quelli del gruppo placebo per tutta la durata dello studio. Il mantenimento dei livelli di HbA_{1c} sotto il 7% per 18 mesi è molto importante perché circa l'86% dei partecipanti allo studio aveva un'età inferiore ai 18 anni ed è ben documentata l'importanza clinica di un ottimale compenso glicometabolico durante l'adolescenza.

Il dosaggio del peptide C ha permesso di dimostrare che i pazienti trattati con abatacept avevano una produzione endogena di insulina maggiore durante tutta la durata dello studio. Con tutti i pazienti che hanno completato il trattamento con abatacept è iniziata la fase di follow-up dello studio che valuterà se il miglioramento della secrezione del peptide C si mantiene dopo la sospensione del farmaco. In conclusione, questo studio ha mostrato che abatacept è un utile candidato in un ipotetico protocollo terapeutico per il trattamento del DMT1 di recente insorgenza.

Articolo n. 2

Effects of short-term continuous subcutaneous insulin infusion on fasting plasma fibroblast growth factor-21 levels in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus.