

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.

Effetti di una breve infusione sottocutanea continua di insulina sui livelli a digiuno di fibroblast growth factor-21 in pazienti con diabete mellito tipo 2 di nuova diagnosi.

PLoS One 6: e26359, 2011.

Yang M, Dong J, Liu H, Li L, Yang G.

Riassunto

Background. *In questo studio sono stati valutati gli effetti di una breve infusione sottocutanea continua di insulina (CSII) sui livelli plasmatici a digiuno di fibroblast growth factor (FGF)-21 in pazienti con diabete mellito tipo 2 (DMT2) di recente diagnosi.*

Metodi. *Sono stati reclutati 68 pazienti con DMT2 di recente diagnosi (gruppo nT2DM) e 52 soggetti di controllo con normale tolleranza glucidica (gruppo NGT). Trenta pazienti del gruppo nT2DM con glicemia a digiuno ≥ 250 mg/dL sono stati trattati con CSII per 2 settimane e sottoposti a clamp euglicemico-iperinsulinemico pre- e post-trattamento. I livelli plasmatici di FGF-21 sono stati misurati con un kit commerciale ELISA. È stata analizzata la relazione tra i livelli plasmatici di FGF-21 e i parametri metabolici.*

Risultati. *I livelli plasmatici a digiuno di FGF-21 sono risultati più alti nel gruppo nT2DM rispetto al gruppo NGT ($p=0,01$). Nel gruppo nT2DM i livelli di FGF-21 si sono significativamente ridotti dopo trattamento CSII per 2 settimane ($p=0,05$) e si sono associati a un aumento significativo della utilizzazione del glucosio insulino-dipendente (valore M) e al miglioramento del compenso glicemico. La modifica dei livelli plasmatici di FGF-21 si associava positivamente al miglioramento della insulino-resistenza, dimostrato dalla variazione del valore M.*

Conclusioni. *I livelli plasmatici di FGF-21 si associavano all'insulino-sensibilità e si riducevano significativamente dopo trattamento per un breve periodo di tempo con CSII.*

Commento

L'FGF-21 è stato scoperto durante un saggio *high-throughput* finalizzato a identificare le proteine che producono un aumento della utilizzazione del glucosio da parte di adipociti in coltura (adipociti 3T3-L1). Studi successivi hanno dimostrato che la somministrazione di FGF-21 ricombinante in modelli sperimentali animali di diabete migliora il compenso glico-metabolico e il profilo lipidico. Inoltre, è stato evidenziato che i livelli plasmatici di FGF-21 sono elevati in stati di insulino-resistenza (obesità, alterata glicemia a digiuno/ridotta tolleranza ai carboidrati, DMT2) e correlano inversamente con l'insulino-sensibilità periferica ed epatica. Ad oggi, pochi studi hanno confrontato i livelli plasmatici di FGF-21 prima e dopo somministrazione di farmaci ipoglicemizzanti. In questo studio è stato dimostrato che i livelli plasmatici di FGF-21 sono elevati in pazienti con DMT2 all'esordio della malattia rispetto a soggetti di controllo. Inoltre, è stato riscontrato che i livelli plasmatici di FGF-21 correlano in maniera significativa e positiva con i valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica, con i valori di glicemia a digiuno e due ore dopo carico orale di glucosio, con l'HbA_{1c}, con il colesterolo HDL e con gli acidi grassi liberi. Negativa è risultata invece l'associazione con i valori di insulinemia a digiuno e due ore dopo carico orale di glucosio e con l'indice HOMA-IS. La spiegazione più semplice per questi risultati è che gli elevati livelli di FGF-21 osservati in pazienti nT2DM potrebbero rappresentare un meccanismo compensatorio in risposta alla ridotta sensibilità insulinica e/o alle alterazioni del metabolismo del glucosio. Questi dati suggeriscono che in presenza di DMT2 o obesità si potrebbe realizzare uno stato di "FGF-21-resistenza". In lavori precedenti gli stessi Autori hanno dimostrato una riduzione nei livelli plasmatici di FGF-21 dopo trattamento con rosigliptazone in pazienti con DMT2. Questa riduzione potrebbe quindi essere causata dal miglioramento dell'insulino-resistenza in seguito al trattamento con il *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR)- γ agonista.

In questo studio la glicemia a digiuno e quella post-prandiale si normalizzavano in 7 giorni e l'euglicemia veniva mantenuta per 2 settimane dopo terapia con CSII in pazienti con nT2DM. Dopo terapia con CSII i trigliceridi, il colesterolo totale, il colesterolo LDL e l'HbA_{1c} erano significativamente più bassi. Quindi, oltre al miglioramento del compenso glicemico, era presente anche un miglioramento del profilo lipidico. Inoltre, dopo trattamento con

CSII l'incremento dei livelli di insulina e dell'HOMA-IS indicavano una correzione della glucotossicità e della disfunzione β -cellulare. Il *clamp* euglicemico iperinsulinemico mostrava che il livello di captazione del glucosio insulino-dipendente era significativamente aumentato dopo CSII, suggerendo un miglioramento dell'insulino-resistenza. È interessante notare che, insieme al rapido miglioramento del metabolismo glucidico e lipidico e dell'insulino-resistenza, è stata osservata una marcata riduzione dei livelli di FGF-21 a digiuno. Tale riduzione si associava al miglioramento dell'insulino-resistenza ed era quindi presente una relazione significativa tra variazione dei livelli di FGF-21 e valore M (espressione della sensibilità all'insulina), misurato mediante *clamp* euglicemico iperinsulinemico. Quindi, la regolazione dei livelli circolanti di FGF-21 potrebbe essere influenzata dal controllo metabolico, dall'insulino-resistenza e dalla funzione β -cellulare. La diminuzione dei livelli circolanti di FGF-21 dopo trattamento con CSII potrebbe anche mediare il miglioramento della stessa insulino-resistenza nei pazienti con DMT2. Comunque, non si può escludere la possibilità che sia proprio l'infusione di insulina a ridurre i livelli di FGF-21. Infine, il trattamento con CSII potrebbe migliorare l'azione dell'FGF-21 e conseguentemente alleviare la "FGF-21-resistenza", abbassando così i livelli plasmatici di FGF-21.

In conclusione, questo studio ha dimostrato per la prima volta che il trattamento con CSII riduce in maniera significativa i livelli plasmatici di FGF-21 nel DMT2 di nuova diagnosi. La diminuzione dei livelli di FGF-21 si associa al miglioramento dell'insulino-resistenza, sostenendo l'ipotesi di un'azione insulino-sensibilizzante dell'FGF-21 nell'uomo.

