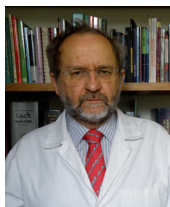


Cura del diabete: dalla terapia sartoriale alla medicina di precisione?

Diabetes care: from tailored treatment to precision medicine?



A. De Micheli¹

alberto_demicheli@tin.it

La terapia sartoriale del diabete⁽¹⁾ è ormai entrata nella prassi quotidiana del diabetologo.

L'approccio è stato una svolta, rispetto ad alcune tendenze emergenti in anni recenti verso schematismi terapeutici eccessivi⁽²⁾, tuttavia è in linea sia con la tradizionale medicina clinica, fondata sulla relazione individuale medico-paziente, che con la corretta applicazione dei più recenti principi della Evidence Based Medicine intesa come l'integrazione delle migliori prove di efficacia clinica con la esperienza e l'abilità del medico ed i valori del Paziente o come il loro uso cosciente, esplicito e giudizioso al fine di prendere le decisioni per l'assistenza del *single* Paziente⁽³⁾.

Nel caso specifico del diabete tipo 2 la terapia sartoriale trova le sue radici anche nell'eterogeneità della malattia e dei suoi obiettivi terapeutici^(4,5) e nella sostanziale "debolezza" della EBM sulle scelte farmacologiche⁽⁶⁾. Tuttavia essa è totalmente basata sulla fenotipizzazione e prescinde dalle basi genetiche della variabilità individuale.

Oggi si propone invece, anche per il diabete, l'approccio della medicina di precisione⁽⁷⁾, come sottolineato anche nella presentazione del progetto per gli Stati Uniti da parte del presidente Barack Obama: «Tonight, I'm launching a new Precision Medicine Initiative to bring us closer to curing diseases like cancer and diabetes — and to give all of us access to the personalized information we need to keep ourselves and our families healthier»⁽⁸⁾.

La recente pubblicazione su Diabetes Care di una serie di articoli sul tema offre l'occasione per riassumere alcune riflessioni⁽⁹⁾.

La medicina di precisione è un modello che propone la somministrazione personalizzata della cura attra-

verso pratiche mediche, esami diagnostici, decisioni, trattamenti mirati al livello del singolo paziente; in altri termini un approccio che tiene in conto fortemente della variabilità individuale nella malattia, basata sulle differenze genetiche, ambientali e di stile di vita fra i singoli pazienti⁽¹⁰⁾.

Il concetto non è nuovo, basti pensare all'utilizzo clinico dei gruppi sanguigni, tuttavia la possibilità dell'applicazione ampia della medicina personalizzata è stata moltiplicata dal recente sviluppo di grandi database biologici quali la sequenza del genoma umano; di potenti metodi per la caratterizzazione dei pazienti (proteomica, metabolomica, genomica, farmacogenomica, analisi cellulari ed anche la tecnologia mobile per la salute per misurare parametri fisiologici, comportamentali ed ambientali); di potenti strumenti computazionali per analizzare grandissime quantità di dati sui profili di rischio e la storia di salute degli individui ricavati dalle registrazioni elettroniche dei dati sanitari.

Oggi la scommessa è quindi stimolare programmi di ricerca per incoraggiare approcci creativi alla medicina di precisione, testarli rigorosamente ed in ultima analisi utilizzarli per costruire la base di prove per guidare la pratica clinica⁽¹¹⁾.

È verisimile che la medicina di precisione produrrà un cambio del paradigma nell'approccio alla cura del paziente, lanciando una nuova era di ricerca, tecnologia e politiche sanitarie in cui tutti i partecipanti, cioè chi pratica quotidianamente la medicina, i ricercatori e i decisori, si uniranno nella costruzione di una relazione individuale focalizzata al mantenimento della salute ed alla prevenzione ed al trattamento delle malattie.

La sfida del diabete alla medicina di precisione, che forse sarà anche la sua forza per ottenere risposte, è nota a tutti ed è la sua eterogeneità.

¹ Coordinatore del Gruppo Terapia Personalizzata AMD.

La distinzione fra diabete tipo 1 e tipo 2 è ampiamente insufficiente nel rappresentare la varietà delle manifestazioni cliniche della malattia. Vediamo ad esempio membri magri di popolazioni specifiche con diabete non chetotico, negativo per anticorpi anti insulina; trattiamo pazienti con diabete insorto in età infantile, positivo per anticorpi, che divengono nel tempo insulino resistenti; non capiamo in modo adeguato perché alcuni pazienti vadano rapidamente incontro a gravi complicanze micro e macro vascolari o richiedano un rapido e continuo aggiornamento della terapia per mantenere il compenso ed altri abbiano storie opposte; non siamo in grado di predire la velocità di esaurimento della secrezione beta cellulare né l'entità della perdita di peso necessaria per controllare l'iperglicemia; non sappiamo quale sia la terapia farmacologica davvero più efficace per il singolo paziente. Il tentativo di sistematizzare queste problematiche ha portato alla creazione di nuove entità fenotipiche, ma conosciamo poco o nulla dei meccanismi alla base delle differenze e ciò rende difficile una cura clinica davvero e sempre efficace⁽⁷⁾.

I pazienti specifici restano una sfida diagnostica ed il nostro approccio terapeutico, per quanto rigoroso e fondato sulle migliori prove disponibili, continua ad essere basato sulla media di una popolazione, arricchita da considerazioni sociali, economiche o individuali, ma è privo di una chiara comprensione dei meccanismi molecolari del processo patologico dell'individuo. È verosimile che in un futuro prossimo sia possibile conoscere la condizione metabolica di un singolo paziente e la sua evoluzione nel tempo a livello molecolare e cellulare⁽¹²⁾; la scommessa sarà trasformare queste conoscenze in miglioramenti della salute pubblica.

Quali sono le aspettative indotte dall'approccio della medicina di precisione nella cura del diabete?

La genomica potrà darci delle indicazioni sul maggiore rischio di singoli individui per manifestare il diabete t1 o t2 o sulla possibilità di risposta a determinati approcci farmacologici, permettendo interventi mirati ad alta probabilità di successo e quindi costo- efficaci. La problematica è ovviamente molto diversa fra diabete t1 e diabete t2 per le note differenze nella complessità della base genetica delle due malattie e nelle opzioni terapeutiche. L'utilizzo clinico dei dati della genomica implicherà comunque una struttura per valutare la utilità di questo approccio, l'integrazione dei dati genomici con i database clinici e la formazione ed il supporto decisionale dei clinici per l'uso di que-

sti dati⁽¹³⁾. In queste prospettive in Italia gli Annali AMD, che da anni forniscono dati clinico assistenziali su un grandissimo numero di pazienti, si possono candidare quale database clinico di rilevanza nazionale e di elevata qualità⁽¹⁴⁾.

Le ricerche epidemiologiche possibili su grandi numeri sui database clinici trasversali e prospettici potranno fornire ampie ipotesi per studi fisiopatologici di interpretazione e conferma⁽¹⁰⁾.

Altre ricerche epidemiologiche su grandi numeri potranno porre le basi per studi genetici sulla predisposizione o la protezione per le complicanze del diabete, per individuare nuovi marcatori biologici, per individuare soggetti che si possano giovare o meno delle terapie di ogni tipo per la cura del diabete^(15,16) o per la prevenzione delle complicanze⁽¹⁷⁾.

La farmacogenomica potrà individuare sottogruppi di pazienti che possano avere i migliori risultati da determinati farmaci o essere più esposti ad effetti indesiderati⁽¹⁸⁾, anche se al momento in ambito diabetologico le prove non sono ancora tali da giustificare posizioni da parte di enti regolatori⁽¹⁹⁾.

Progetti ambiziosi come la medicina di precisione non possono essere totalmente previsti a priori e senza dubbio si modificheranno in itinere sulla base dei risultati intermedi ottenuti e molta della metodologia necessaria, necessariamente "robusta" e rigorosa, deve essere inventata e richiederà gli sforzi congiunti di biologi, medici, sviluppatori di tecnologie, epidemiologi, statistici, studiosi della metodologia della ricerca, informatici, gruppi di pazienti ed altre figure professionali e sociali, in una prospettiva comunque planetaria, affascinante e capace di attrarre scienziati di ampie visioni. Saranno anche indispensabili risorse ad hoc, nell'ambito delle esigenze globali della ricerca e dell'assistenza. Infine, necessariamente, gruppi di esperti dovranno essere capaci di raccogliere e sistematizzare le informazioni in interventi utilizzabili per la cura dei pazienti⁽⁷⁾. Sarà anche indispensabile che le organizzazioni sanitarie assicurino l'equità dell'utilizzo delle nuove tecnologie e dei risultati della ricerca per tutti gli strati sociali⁽²⁰⁾.

Tutti i medici, ed i diabetologi nel nostro specifico caso, dovranno essere preparati, nella cultura e nella disponibilità mentale, ad affrontare un cambiamento che appare davvero epocale e che, comunque, nella sua precisione, raffinatezza tecnologica e base rigorosamente scientifico- statistica, non dovrà mai essere in contrasto con l'approccio olistico ed empatico nella cura delle persone con diabete.

BIBLIOGRAFIA

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 38:140–149, 2015.
2. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; American Diabetes Association.; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 32:193–203, 2009.
3. Sackett D, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-Based Medicine. How to Practice and Teach EBM, Churchill Livingstone, 2000.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837–53, 1998.
5. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simonson-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2545–59, 2008.
6. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, Maggo J, Gray V, De Berardis G, Ruospo M, Natale P, Saglimbene V, Badve SV, Cho Y, Nadeau-Fredette AC, Burke M, Faruque L, Lloyd A, Ahmad N, Liu Y, Tiv S, Wiebe N, Strippoli GF. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA* 316:313–24, 2016.
7. Florez JC. Precision Medicine in Diabetes: Is It Time? *Diabetes Care* 39: 1085–8, 2016.
8. President Barack Obama. State of the Union Address. January 20, 2015.
9. Rich SS, Cefalu WT. The Impact of Precision Medicine in Diabetes: A Multidimensional Perspective. *Diabetes Care* 39:1854–1857, 2016.
10. Fradkin JE, Hanlon MC, Rodgers GP. NIH Precision Medicine Initiative: implications for diabetes research. *Diabetes Care* 39:1080–1084, 2016.
11. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med* 372:793–795, 2015.
12. McCarthy MI. Genomic medicine at the heart of diabetes management. *Diabetologia* 58:1725–1729, 2015.
13. Floyd JS, Psaty BM. The application of genomics in diabetes: barriers to discovery and implementation. *Diabetes Care* 39:1858–1869, 2016.
14. Rossi MC, Candido R, Ceriello A, Cimino A, Di Bartolo P, Giorda C, Esposito K, Lucisano G, Maggini M, Mannucci E, Meloncelli I, Nicolucci A, Pellegrini F, Scardapane M, Vespasiani G. Trends over 8 years in quality of diabetes care: results of the AMD Annals continuous quality improvement initiative. *Acta Diabetol* 52:557–71, 2015.
15. Heianza Y, Ma W, Huang T, et al. Macronutrient intake-associated FGF21 genotype modifies effects of weight-loss diets on 2-year changes of central adiposity and body composition the POUNDS Lost trial. *Diabetes Care* 39:1909–1914, 2016.
16. Dawed AY, Donnelly L, Tavendale R, et al. CYP2C8 and SLCO1B1 variants and therapeutic response to thiazolidinediones in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 39:1902–1908, 2016.
17. Shah HS, Gao H, Morieri ML, et al. Genetic predictors of cardiovascular mortality during intensive glycemic control in type 2 diabetes: findings from the ACCORD clinical trial. *Diabetes Care* 39:1915–1924, 2016.
18. Dujic T, Zhou K, Tavendale R, Palmer CNA, Pearson ER. Effect of serotonin transporter5-HTTLPR polymorphism on gastrointestinal intolerance to metformin: a GoDARTS study. *Diabetes Care* 39:1896–1901, 2016.
19. Meyer RJ. Precision medicine, diabetes, and the U.S. Food and Drug Administration. *Diabetes Care* 39:1874–1878, 2016.
20. Arnett DK, Claas SA. Precision medicine, genomics, and public health. *Diabetes Care* 39:1870–1873, 2016.