

## NEWS TEMATICHE



a cura di **R. Manti**

leonardimanti@virgilio.it

## Medicina di precisione per la gestione del diabete

A cura di **Gabriella Piscitelli per il Gruppo AMD Terapia Personalizzata**

8 aprile 2016 (Gruppo ComunicAzione) – Un editoriale pubblicato dal Dr. D. Klonoff (San Mateo, CA, USA) sulla rivista *Journal of Diabetes Science and Technology* fa il punto sulla “medicina di precisione” analizzandone le caratteristiche distintive, l’impatto delle nuove tecnologie sul suo sviluppo, le ricadute sull’organizzazione dei centri per la cura del diabete, e gli ostacoli che si frappongono alla sua implementazione.

Ma cos’è esattamente la “medicina di precisione” e cosa la distingue dalla “medicina personalizzata”? I due concetti sono molto simili: entrambe sono tese ad identificare il trattamento più adatto per il singolo paziente, caratterizzando la malattia in sottotipi attraverso indicatori che permettano di individuare i pazienti con maggiori probabilità di risposta e quelli che difficilmente risponderanno o che sono ad elevato rischio di effetti collaterali. Elementi distintivi della “medicina di precisione” sono l’applicazione della genomica nella classificazione delle malattie e l’uso dei “grandi dati” nel processo di elaborazione del profilo individuale della malattia. Il termine “grandi dati” si riferisce alla raccolta ed elaborazione, attraverso metodi non convenzionali, di dati provenienti da molteplici e complessi *database*, non correlati tra loro, alla ricerca di nuove relazioni. La “medicina di precisione” si propone di identificare precisamente la malattia del singolo paziente, o di una sottopopolazione, in cui un certo trattamento abbia elevate probabilità di efficacia attraverso i risultati di analisi condotte integrando: 1) informazioni mediche tradizionali (storia clinica, esame fisico, laboratorio), 2) informazioni molecolari (analisi del genoma, proteoma, epigenoma e microbioma, *markers* biologici) 3) dati raccolti attraverso molteplici tecnologie (sistemi di localizzazione, sensori fisiologici indossabili o impiantabili, registrazioni mediche elettroniche, videocamere, *social media*, ed altre ancora).

Nel campo del diabete, sono stati identificati numerosi geni marcatori di aumentato rischio di sviluppare il diabete di tipo 1 e di tipo 2. Tuttavia le basi molecolari con le quali questi contribuiscono allo sviluppo della malattia non sono state ancora interamente delucidate. La sfida per la “medicina di precisione” applicata alla diabetologia è di identificare i fattori individuali che possono portare ad un miglior controllo glicemico utilizzando un approccio che modelli gli effetti combinati di multiple varianti genetiche e la loro interazione con fattori non genetici.

Nell’editoriale in oggetto, l’autore prevede che la “medicina di precisione” troverà presto applicazione nella cura del diabete. L’“ambulatorio di precisione” sarà multidisciplinare ed userà apparecchiature tecnologiche e applicazioni medicali per dispositivi mobili (*m-Health tools*). Sarà equipaggiato con 1) dispositivi per ricevere ed interpretare dati sull’andamento glicemico, dosi e tempi di somministrazione dell’insulina, trasmessi per via telematica e archiviati nel “cloud” per consultazione da parte di pazienti, loro familiari, o operatori sanitari; 2) dispositivi medicali indossabili per misurazioni fisiologiche, ed il monitoraggio dell’esercizio fisico, sonno, ed assunzione di cibo, ed il controllo dell’aderenza al trattamento. I pazienti avranno accesso ai più moderni test – inclusa la sequenziamento genomico e la misurazione di indicatori biologici – che permetteranno una precisa classificazione della malattia e delle sue complicanze, la selezione del trattamento più appropriato, e che aiuteranno nella scelta degli obiettivi del trattamento. L’ “ambulatorio di precisione” diabetologico fornirà 1) informazioni genetiche e “omiche” 2) una valutazione fenotipica e raccomandazioni basate su un esteso pannello di test di laboratorio, informazioni da sensori, immagini digitali, analisi personalizzate dei dati; 3) una valutazione del comportamento basato su sensori con relative raccomandazioni sullo stile di vita e 4) una terapia farmacologica basata sulla genomica, se appropriato.

Il successo della “medicina di precisione” dipenderà dal superamento di barriere tecniche – analisi, fruibilità, privacy, sicurezza – e cliniche – specificità della terapia, costi, rimborsabilità, e accuratezza.

La “medicina di precisione” si propone di combinare dati individuali circa la predisposizione genetica alle malattie, informazioni derivanti da indicatori del rischio di malattia e di risposta al trattamento, dati comportamentali – derivati da nuove tecnologie sensoriali e database – per creare modelli che possano predire la risposta ai trattamenti in modo preciso. Una nuova classificazione delle malattie che definisca a livello molecolare sottopopolazioni can-

didate a trattamenti specifici favorirà l'implementazione della "medicina di precisione". "Ambulatori di precisione" raccoglieranno dati dalle nuove fonti di informazione assemblandoli per fornire trattamenti personalizzati per i pazienti con malattie fenotipicamente simili ma genotipicamente e molecolarmente diverse.

J Diabetes Sci Technol. 2015 Jan;9(1):3-7. doi: 10.1177/1932296814563643. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4495533/>

## L'associazione di GLP-1 RA e SGLT2 inibitori: una nuova ed efficace opportunità terapeutica per il diabete tipo 2 (Studio DURATION-8)

A cura di Riccardo Candido

21 novembre 2016 (Gruppo Comunicazione) - I GLP-1 agonisti recettoriali (GLP-1RA) e gli inibitori del SGLT2 si sono dimostrati efficaci nel ridurre la glicemia, il peso e nel migliorare diversi fattori di rischio cardiovascolare attraverso meccanismi d'azione differenti. Lo studio DURATION-8 pubblicato da JP Frías (Los Angeles, CA) e coll. sulla rivista *The Lancet - Diabetes and Endocrinology* ha voluto confrontare l'efficacia e la sicurezza dell'associazione tra il GLP-1RA, exenatide, e l'SGLT2 inibitore, dapagliflozin, rispetto alla monoterapia con i singoli farmaci, in soggetti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati con metformina. Si tratta di uno studio di fase 3, della durata di 28 settimane, multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, che ha coinvolto 109 centri di sei diversi Paesi. Pazienti adulti (età  $\geq$  18 anni) con diabete di tipo 2 e inadeguato controllo glicemico (HbA1c 8-12% [64-108 mmol/mol]) nonostante la monoterapia con metformina ( $\geq$ 1500 mg/die) sono stati randomizzati (1:1:1), a ricevere: exenatide 2 mg s.c. una volta alla settimana + dapagliflozin, 10 mg una volta al giorno per via orale, exenatide 2 mg s.c. una volta alla settimana + placebo per via orale, dapagliflozin 10 mg una volta al giorno per via orale + placebo s.c. una volta alla settimana. La randomizzazione è stata stratificata per HbA1c al basale ( $<$ 9,0% vs  $\geq$  9,0% [ $<$ 75 mmol/mol vs  $\geq$ 75 mmol/mol]). L'end-point primario era la variazione di HbA1c dal basale alla settimana 28. Gli endpoint secondari erano la variazione rispetto al basale della glicemia a digiuno, della glicemia postprandiale, del peso e della pressione arteriosa; la proporzione di

pazienti con HbA1c  $<$  7,0% ( $<$ 53 mmol / mol) a fine studio; la proporzione di pazienti con perdita di peso del 5% o più. L'analisi è stata condotta con modalità intention-to-treat.

Nel periodo compreso tra settembre 2014 e ottobre 2015, sono stati randomizzati 695 pazienti, 231 soggetti in exenatide più dapagliflozin, 231 in sola exenatide e 233 in solo dapagliflozin. Dopo 28 settimane di trattamento, la variazione di HbA1c rispetto al basale era -2,0% (IC95% -2,1 a -1,8) nel gruppo exenatide più dapagliflozin, -1,6% (-1,8 a -1,4) nel gruppo in exenatide e -1,4% (-1,6 a -1,2) nel gruppo in dapagliflozin. La combinazione di exenatide e dapagliflozin riduceva significativamente l'HbA1c, rispetto alla monoterapia con exenatide (-0,4%;  $p = 0,004$ ) o dapagliflozin (-0,6 %;  $p < 0,001$ ). L'associazione è stata inoltre significativamente superiore ai singoli trattamenti per tutti gli end-point secondari, con una maggiore riduzione della glicemia a digiuno, della glicemia postprandiale, del peso e della pressione arteriosa; un numero superiore di pazienti con HbA1c  $<$  7,0% ( $<$ 53 mmol / mol) ed una maggiore percentuale di pazienti con perdita di peso del 5% o più (tutti  $p \leq 0,025$ ). Gli eventi avversi sono stati registrati in 131 (57%) di 231 pazienti nel gruppo exenatide più dapagliflozin, 124 (54%) di 230 pazienti nel gruppo exenatide e 121 (52%) dei 233 pazienti nel gruppo dapagliflozin. Gli eventi avversi più comuni ( $\geq$ 5% dei pazienti in ogni gruppo) sono stati diarrea, noduli nel sito di iniezione, nausea e infezioni del tratto urinario. Non sono stati segnalati episodi di ipoglicemia maggiore o minore.

In conclusione, la combinazione di exenatide e dapagliflozin è risultata più efficace, rispetto ai singoli farmaci, sia nel controllo glicemico che in quello di diversi fattori di rischio cardiovascolare, nei pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato dalla monoterapia con metformina, a fronte di buona tolleranza ed un buon profilo di sicurezza. Ulteriori conferme sull'efficacia di queste classi di farmaci in combinazione potranno arrivare da uno studio in corso, l'AWARD 10, che sta valutando la combinazione di un altro GLP-1 RA, dulaglutide con gli SGLT2 inibitori.

Frías JP, Guja C, Hardy E, Ahmed A, Dong F, Öhman P, Jabbour SA. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozalone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomized controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4:1004-16, 2016.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27651331>

[http://www.thelancet.com/pdfs/journals/landia/PIIS2213-8587\(16\)30267-4.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/landia/PIIS2213-8587(16)30267-4.pdf)

## Relazione fra Health Literacy e non aderenza (intenzionale e non intenzionale) al trattamento nei pazienti con diabete tipo 2

A cura di Silvia Bonfadini per il Gruppo AMD Psicologia e Diabete

29 aprile 2016 (Gruppo ComunicAzione) - È noto come una ridotta Health Literacy (termine che indica le abilità cognitive e sociali che motivano gli individui e li rendono capaci di accedere, comprendere e utilizzare le informazioni in modo da promuovere e preservare la propria salute) possa associarsi ad una più difficile gestione del diabete ed esiti più sfavorevoli. Tuttavia i dati presenti in letteratura sono ancora scarsi e spesso contrastanti; inoltre i meccanismi alla base di tale correlazione rimangono ancora poco definiti.

L'aderenza del paziente al regime terapeutico nella cura di malattie croniche quali il diabete è un aspetto cardine per il mantenimento e il miglioramento del proprio stato di salute. L'aderenza al trattamento rientra nel patto di alleanza medico-paziente, nell'ottica di un coinvolgimento attivo della persona al suo processo di cura. Possiamo distinguere una non aderenza al trattamento di tipo non intenzionale e una non aderenza di tipo intenzionale, nella quale il paziente decide di sua spontanea volontà di modificare, interrompere o non iniziare la cura prescritta. Distinguere le due tipologie di non aderenza può chiarire il rapporto fra Health Literacy e la mancata aderenza al trattamento nelle persone con diabete tipo 2.

La Dott.ssa J. Fan (St. Louis, Missouri) e coll. hanno valutato la relazione fra Health Literacy e la mancata aderenza al trattamento in 208 pazienti con diabete tipo 2 reclutati in una clinica di cure primarie a St. Louis; i risultati dello studio sono stati recentemente pubblicati sulla rivista *The Diabetes Educator*. La maggior parte dei pazienti dello studio erano persone con basso reddito, di etnia afroamericana, con ridotta alfabetizzazione sanitaria e basso grado di istruzione. In un modello multivariato, la ridotta Health Literacy si è mostrata essere significativamente associata ad un aumento della non aderenza al trattamento di tipo non intenzionale, ma non di quella intenzionale.

I risultati di questo studio trasversale suggeriscono come la ridotta Health Literacy sia un fattore correlato alla non aderenza non intenzionale al trattamento. Questo studio suggerisce come, nei pazienti con diabete tipo 2 e ridotta Health Literacy, siano necessari interventi educativi mirati per ridurre questa tipologia di non aderenza al trattamento, migliorando quindi lo stato di salute del paziente.

Diabetes Educ 42:199-208, 2016.

<http://tde.sagepub.com/content/early/2016/01/12/0145721715624969.abstract>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26763625>

## Intervention for Diabetes with Education, Advancement and Support: studio IDEAS

A cura di Silvia Bonfadini per il Gruppo AMD Psicologia e Diabete

11 novembre 2016 (Gruppo ComunicAzione) - L'autocontrollo glicemico è un aspetto importante da valutare per la corretta cura del diabete. Tuttavia, il suo utilizzo è ancora basso e influenzato da diversi fattori di carattere economico, psicologico e comportamentale. Lo sviluppo tecnologico e in particolare il telemonitoraggio potrebbe essere un potenziale strumento per superare tali barriere. Sebbene vi siano già evidenze a proposito, l'applicazione del telemonitoraggio in paesi in via di sviluppo, multietnici e con cultura differente dalla nostra risulta ancora poco indagata e difficoltosa.

Lo studio IDEAS (Intervention for Diabetes with Education, Advancement and Support) è stato progettato per valutare la fattibilità, l'efficacia e il rapporto di costo-efficacia di un programma di telemonitoraggio per i pazienti diabetici di tipo 2 in contesti di assistenza primaria in via di sviluppo ma con un'alta diffusione della tecnologia, quale la Malesia. Scopo primario dello studio è valutare l'efficacia di tale programma nel ridurre i livelli sierici di HbA1c; outcomes secondari sono il peso corporeo, la glicemia a digiuno, la pressione sanguigna, la qualità della vita (EQ-5D) il grado di stress e il livello di autoefficacia nella cura.

Il programma di telemonitoraggio presenta un basso impatto in termini di tempo e impegno del paziente e prevede condivisione con sessioni di gruppo oltre che un supporto di feed-back mediante e-mail automatizzate e la presenza di un team multidisciplinare di sostegno.

Il programma è stato offerto gratuitamente a tutti i partecipanti.

È previsto l'arruolamento di 240 pazienti (reclutamento iniziato nel mese di aprile 2015 con completamento entro dicembre 2016). Criteri di inclusione sono: una diagnosi di diabete di tipo 2 da almeno 6 mesi, un'età compresa tra 18-75 anni, un livello di HbA1c tra 7,5 e 11%, oltre che un facile accesso a Internet, un indirizzo e-mail e uno smartphone per la trasmissione del telemonitoraggio online. Sono stati

esclusi i pazienti con disturbi mentali o sindrome depressiva, con storia anamnestica di chirurgia bariatrica e le donne in stato di gravidanza o in corso di allattamento.

I risultati di questo studio potrebbero indicare nel telemonitoraggio uno strumento facilmente usufruibile, efficace ed economico per il migliorare degli approcci di promozione della salute e per la gestione delle malattie croniche quale il diabete, anche in

quei paesi in via di sviluppo che presentano numerose problematiche nell'organizzazione del sistema sanitario ma un'alta diffusione ed utilizzo della tecnologia.

BMC Health Services Research 16:524, 2016.

<http://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-016-1782-y>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27683021>