

REVIEW

Medicina di Precisione nel diabete: stato dell'arte alla luce delle recenti Consensus

Precision Medicine in Diabetes: state of the art based on recent Consensus

Lucia Briatore¹, Dalia Crazzolara², Antonietta Maria Scarpitta³, Walter Baronti⁴, Francesca Spanu⁵ per il Gruppo Medicina di Precisione AMD

¹UOC Medicina, Ospedale Santa Corona, Pietra Ligure, ASL2 Savonese. ²Medicina Interna, Servizio di Diabetologia, Ospedale di Bolzano, ASDAA. ³UOC Malattie Endocrine, del Ricambio e della Nutrizione, P.O. Paolo Borsellino, Marsala ASP Trapani. ⁴UOC Diabetologia, Ospedale Misericordia Grosseto, USL Sud Est Toscana. ⁵SSD Diabetologia PO San Giovanni di Dio, AOU Cagliari.

Corresponding author: luciabriatore@hotmail.com



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Briatore L, Crazzolara D, Scarpitta AM, Baronti W, Spanu F. Medicina di Precisione nel diabete: stato dell'arte alla luce delle recenti Consensus. *JAMD* 25:244-252, 2022.

DOI 10.36171/jamd22.25.4.6

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received January, 2023

Accepted January, 2023

Published February, 2023

Copyright © 2022 L. Briatore. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

Abstract

There has long been strong emphasis on personalization in the treatment of diabetes; evidence of individual differences in symptomatology, presentation, behavior, preferences, social status, response to treatment, comorbidity or clinical course have led clinicians to seek greater focus on the individual. However, this approach cannot yet be called Precision Medicine in diabetes. In this article we want to describe the state of the art of Precision Medicine starting from the two Consensus documents published by the Precision Medicine in Diabetes Initiative (PMDI) born in 2018 within American Diabetes Association (ADA) and European Association for the Study of Diabetes (EASD) with the aim of understanding the state of the art, the possibilities of application and future lines of research in the construction of a precision medicine applied to diabetes. The five pillars of precision medicine applied to diabetes will be examined: precision diagnosis, precision prevention, precision treatment, precision prognostics and precision monitoring. Following will be described the fields of applications and the possible developments and insights, also within Italian diabetological reality.

KEY WORDS precision medicine; diabetes; personalization; diagnosis; prevention.

Riassunto

Da tempo si pone una notevole enfasi sulla personalizzazione nella cura del diabete; l'evidenza di differenze individuali rispetto a sintomatologia, presentazione, comportamenti, preferenze, condizione sociale, risposta al trattamento, comorbidità o decorso clinico hanno orientato

i clinici a cercare una maggiore focalizzazione sul singolo individuo. Questo approccio ancora non può però essere definito Medicina di Precisione nel diabete. In questo articolo vogliamo descrivere lo stato dell'arte della Medicina di Precisione partendo dalle Consensus pubblicate dalla Precision Medicine in Diabetes Initiative (PMDI), nata nel 2018 in seno alla American Diabetes Association (ADA) e alla European Association for the Study of Diabetes (EASD) con la finalità di capire lo stato dell'arte, le possibilità di applicazione e le linee di ricerca future nella costruzione di una medicina di precisione applicata al diabete. Saranno esaminati i cinque pilastri della medicina di precisione applicata al diabete: diagnosi di precisione, prevenzione di precisione, trattamento di precisione, prognostica di precisione e monitoraggio di precisione. In seguito, saranno descritti i campi di applicazioni e i possibili sviluppi ed approfondimenti, anche nell'ambito della realtà diabetologica italiana.

PAROLE CHIAVE medicina di precisione; diabete; personalizzazione; diagnosi; prevenzione.

Da tempo si pone una notevole enfasi sulla personalizzazione nella cura del diabete, evidenziando che “i medici si prendono cura dei pazienti e non delle popolazioni” ⁽¹⁾. Ciò riflette la considerazione delle differenze individuali rispetto a sintomatologia, presentazione, comportamenti, preferenze, condizione sociale, risposta al trattamento, comorbidità o decorso clinico. Pertanto, le linee guida indicano di adattare la terapia alle caratteristiche, condizioni o preferenze di ciascun paziente, “cucendo” la cura sull'individuo in maniera sartoriale. Questo approccio, sicuramente corretto, non può essere definito

medicina di precisione, ma piuttosto la fase finale del processo di traduzione della conoscenza in pratica clinica, definibile come medicina personalizzata (o individualizzata). Al contrario, la medicina di precisione (o stratificata) enfatizza l'adattamento della diagnostica e/o della terapia a sottogruppi di popolazioni che condividono caratteristiche simili (fenotipiche, genetiche, cliniche, ambientali e altri dati multidimensionali integrati) riducendo così al minimo l'errore/rischio e massimizzandone l'efficacia. La Precision Medicine in Diabetes Initiative (PMDI) nasce nel 2018 in seno alla American Diabetes Association (ADA) e alla European Association for the Study of Diabetes (EASD) con la finalità di capire lo stato dell'arte, le possibilità di applicazione e le linee di ricerca future nella costruzione di una medicina di precisione applicata al diabete. Il PMDI ha tenuto la sua prima conferenza scientifica internazionale a Madrid ad ottobre 2019 con 100 delegati, provenienti da Nord America, Europa, Medio Oriente, Asia e Africa, e diverse rappresentanze (compreso il mondo accademico, industria, finanziatori e persone con diabete) ⁽²⁾. La seconda conferenza scientifica internazionale organizzata dal PMDI si è tenuta nel mese di aprile 2021, in modalità virtuale a causa della pandemia da COVID-19, con la partecipazione di oltre 3.000 persone da 67 paesi. In aggiunta ad ADA e EASD sono entrati nel gruppo della PMDI anche il National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), JDRF e la Diabetes Technology Society, e la platea dei partecipanti si è arricchita di numerosi stakeholder tra cui industrie, agenzie regolatorie, governi, associazioni dei pazienti. Gli incontri sono stati seguiti dalla pubblicazione di report ⁽³⁾ e fanno parte di un programma in 4 fasi ancora in corso (Figura 1).



Figura 1 | Attività del PMDI. PM = medicina di precisione; RFA = bando di finanziamento della ricerca (modificata da³).

Il PMDI definisce 5 aree di interesse o pilastri nelle medicina di precisione applicata al diabete: diagnosi di precisione, prevenzione di precisione, trattamento di precisione, prognostica di precisione e monitoraggio di precisione.

Aree di interesse

La **diagnosi di precisione** implica il perfezionamento della caratterizzazione della diagnosi di diabete per l'ottimizzazione terapeutica o per migliorare la chiarezza prognostica utilizzando le informazioni sulla biologia, l'ambiente e/o il contesto unici di ogni persona (Figura 2).

La diagnostica di precisione può comportare la sotto-classificazione della diagnosi in sottotipi, come nel caso di MODY, o l'utilizzo di algoritmi probabilistici che aiutano a perfezionare una diagnosi senza categorizzazione.

Una diagnosi esatta è spesso necessaria per una terapia di precisione di successo, sia per la prevenzione che per il trattamento. Questo è vero sia quando devono essere definiti i sottogruppi della popolazione, all'interno dei quali verranno applicati gli interventi mirati, sia quando si cerca di determinare se la progressione verso la malattia è stata attenuata. Nella medicina di precisione, la diagnosi è una decisione basata sulla probabilità, generalmente pre-

sa in un punto specifico della storia naturale di una malattia, e non è una verità assoluta né uno stato permanente.

La **prevenzione di precisione** include l'utilizzo di informazioni sulla biologia peculiare di una persona, sull'ambiente e/o il contesto per determinare le probabili risposte agli interventi sanitari e ai fattori di rischio e/o per monitorare la progressione verso la malattia.

La prevenzione di precisione dovrebbe tendere alla prescrizione di interventi di miglioramento della salute e/o volti a ridurre al minimo l'esposizione a fattori di rischio specifici per quell'individuo. Inoltre, può comportare il monitoraggio di indicatori di salute o dei comportamenti delle persone ad alto rischio di malattia, per facilitare interventi profilattici mirati.

Il **trattamento di precisione** implica l'utilizzo di informazioni sulla biologia peculiare di una persona, sull'ambiente e/o il contesto unici in cui è inserita, per guidare la scelta di una terapia efficace a raggiungere l'obiettivo o il risultato terapeutico desiderato, riducendo al contempo gli effetti collaterali non necessari.

Oggi l'obiettivo della terapia di precisione è massimizzare la probabilità che per un dato paziente venga selezionato il miglior trattamento tra tutti quelli disponibili. È possibile che in futuro i farmaci di pre-

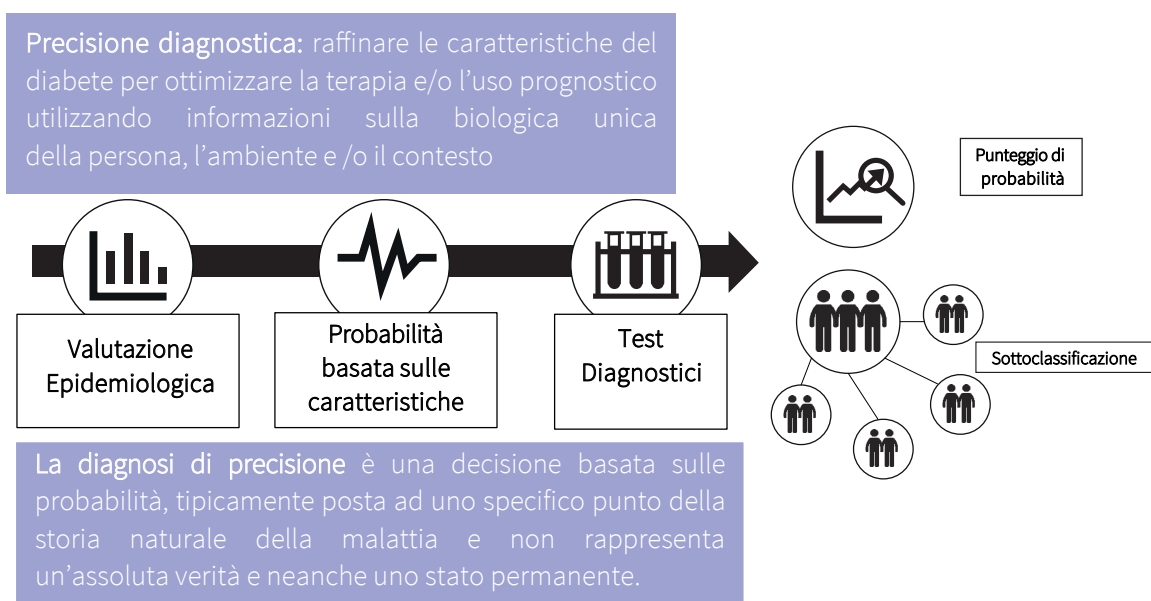


Figura 2 | Diagnostica di precisione (modificata da: 2).

cisione per il diabete saranno progettati in base alle caratteristiche biologiche di specifici sottogruppi di pazienti, piuttosto che per la popolazione di pazienti nel suo insieme (Figura 3).

La **prognosi di precisione** si concentra sul miglioramento della precisione e dell'accuratezza con cui viene prevista la progressione di malattia di un paziente utilizzando le informazioni sulla sua biologia, ambiente e/o contesto unici (Figura 4).

Nello specifico, l'obiettivo della prognostica di precisione include la previsione del rischio e della gravità delle complicanze del diabete, degli esiti centrati sul paziente e/o della mortalità precoce.

Il **monitoraggio di precisione** può includere la valutazione dettagliata di marcatori biologici (ad es. monitoraggio continuo del glucosio), comportamenti (ad es. attività fisica), dieta, sonno e stress psicofisiologico, anche mediante l'utilizzo di app digitali, sensori cutanei o sottocutanei.

L'elaborazione, l'integrazione e l'interpretazione "intelligenti" dei dati ottenuti attraverso il monitoraggio di precisione sono determinanti chiave del successo. Pertanto, il monitoraggio di precisione può avere importanti ripercussioni sulla prevenzione di precisione (ad es., nel T1D), sulla diagnostica di precisione (ad esempio, dove le diagnosi si basano su caratteristiche che variano nel tempo) e sulla prognosi di precisione (ad esempio, dove le evolu-

zioni della malattia sono informative dello sviluppo di outcomes chiave).

Ambiti di applicazione: a che punto siamo e dove dobbiamo andare?

Diagnosi di precisione

La diagnosi di precisione può essere concettualizzata come un percorso che si muove attraverso vari step, piuttosto che come un singolo passaggio. Le fasi diagnostiche includono la valutazione di:

- prevalenza attesa basata sull'epidemiologia, inclusa l'età o l'età alla diagnosi di diabete, sesso e familiarità,
- diagnosi clinica probabile, utilizzando caratteristiche cliniche e altri dati,
- modifica mediante test diagnostici interpretati alla luce della prevalenza e della diagnosi.

Al momento per il *diabete tipo 1* siamo in grado di effettuare test diagnostici genetici e di autoimmunità ⁽⁴⁾. La maggior parte del rischio genetico del T1D è ormai noto, e la sensibilità e specificità di un punteggio di rischio genetico per T1D (T1D-GRS) superano entrambi l'80%. Nonostante questo, un alto T1D-GRS ha basso valore predittivo positivo nelle popolazioni di pazienti in cui la prevalenza comples-

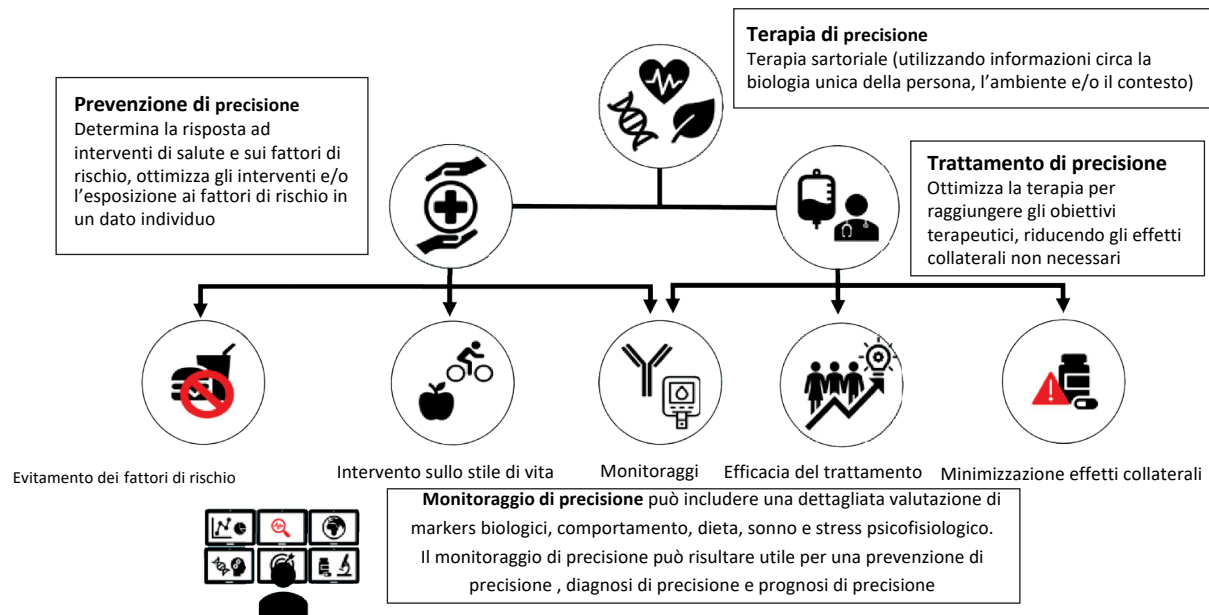


Figura 3 | Terapia di precisione (modificata da: ²⁾).

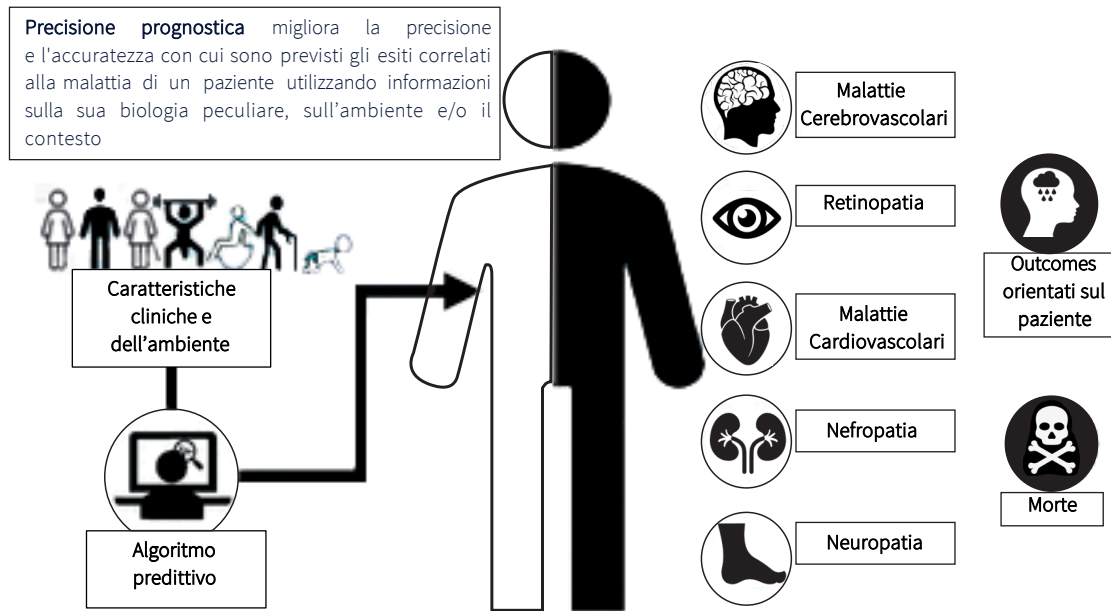


Figura 4 | Prognostica di precisione (modificata da: ²).

siva di T1D è bassa, come nella popolazione più anziana. Probabilmente questa previsione si rivelerà più utile quando il T1D-GRS verrà combinato con caratteristiche cliniche e autoanticorpi anti-insula, ma non vi è alcun test basato sul sistema immunitario sufficientemente riproducibile e robusto che possa essere utilizzato ad oggi con questo fine.

Per quanto riguarda il *diabete tipo 2*, allo stato attuale i dati genetici disponibili non hanno sufficiente accuratezza predittiva per sostituire gli approcci clinici esistenti. Sebbene la sottocategorizzazione di T2D utilizzando dati genetici dia informazioni su aspetti eziologici alla base della malattia, i metodi descritti finora ^(5,6) non sono destinati a essere utilizzati per sottoclassificare i pazienti con diagnosi di T2D né i dati genetici esistenti risultano utili e sufficienti a tal fine per la maggior parte degli individui con T2D. Sappiamo che, con una certa approssimazione, la risposta al trattamento e la progressione possono essere previste dalle caratteristiche cliniche ⁽⁷⁾, che hanno il vantaggio di essere ampiamente disponibili e facilmente ottenibili (ad esempio, sesso, BMI, Hba1c), ma che hanno la limitazione potenziale della variazione nel tempo.

Sulla base di test ideali ancora molto limitati e dell'incompleta conoscenza eziologica, un maggior sforzo nella ricerca è necessario nel T1D e T2D al fine di discriminare sottotipi e decidere i migliori metodi di intervento e terapeutici.

Un caso a sé stante è rappresentato dal diabete monogenico che, più di altre condizioni, si avvicina a soddisfare tutti i criteri per un perfetto esempio di medicina di precisione. Infatti, un test genetico è in grado di definire un sottogruppo distinto di pazienti dando precise indicazioni sull'eziologia, la prognosi e la risposta al trattamento ^(8,9). Nonostante ciò, la maggior parte dei casi di diabete monogenico rimane non diagnosticata a causa, fondamentalmente, del costo elevato dei test genetici molecolari (cosa che esclude di poter estendere l'esame a tutti i pazienti candidati, idealmente rendendolo universale). È quindi necessario limitare i test a coloro che hanno maggiori probabilità di avere una diagnosi monogenica identificandoli, preliminarmente, attraverso le caratteristiche cliniche (ad esempio, storia familiare, età all'esordio, fenotipo, comprese le caratteristiche sindromiche), la ricerca degli anticorpi e la misurazione del peptide C. Il diabete monogenico rimane, comunque sia, la miglior espressione di medicina di precisione nel diabete in cui ad una precisa diagnosi corrisponde un approccio terapeutico mirato e una diversa prognosi. Nei neonati insulino-dipendenti con diagnosi di diabete neonatale causato da anomalie nel canale del potassio delle cellule beta la risposta glicemica alle sulfoniluree orali è eccellente e duratura ⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. Nel GCK-MODY (MODY2), è accertato che i pazienti non richiedono ⁽¹⁵⁾ né rispondono a far-

maci per via orale⁽¹⁶⁾. Altre tipologie di MODY (HNF1A [MODY3], HNF4A [MODY1] e ABCC8 [MODY12]) sono sensibili, in acuto, agli effetti ipoglicemizzanti delle sulfoniluree⁽¹⁷⁾.

Prevenzione di precisione

Nel T1D, la prevenzione di precisione implica principalmente l'ottimizzazione dei metodi di monitoraggio, facilitando così la diagnosi precoce e il trattamento.

Il T2D ha molte possibilità per la prevenzione, quindi le possibilità di approcci di precisione, possibilmente attraverso l'adattamento della dieta, sono ampie. Ad oggi, la prevenzione del DM2 si è concentrata sulle persone con prediabete⁽¹⁸⁾. Per essere efficace in termini di costi, sarà probabilmente necessario stratificare la popolazione con prediabete in modo tale che solo quelli con altri fattori di rischio rilevanti siano al centro degli interventi preventivi. Tra i più significativi fattori di rischio possiamo includere lo stile di vita, lo stato socioeconomico, la storia familiare, l'etnia e/o alcuni profili di biomarcatori, inclusa la genetica. L'implementazione della prevenzione di precisione nel diabete passa sicuramente attraverso la maggior comprensione di alcune dinamiche organizzative volta a capire, ad esempio, le differenze, in termini di efficacia, tra l'assistenza online e l'assistenza in presenza, tra l'impatto delle interazioni di gruppo versus quelle individuali, la frequenza delle visite e il tipo di personale che fornisce i programmi di modifica dello stile di vita. Nell'ambito della popolazione a rischio, inoltre, l'accento dovrebbe essere posto sull'identificazione dei profili che indicano la probabile risposta a specifici interventi sullo stile di vita (concentrandosi su diete specifiche, programmi di esercizio fisico e altri fattori comportamentali) e sulla sensibilità ai fattori di rischio (come disturbi del sonno, stress, depressione, cattiva alimentazione, comportamenti sedentari, fumo, alcuni farmaci e obesità).

Trattamento di precisione

Diabete tipo 1. L'unica terapia esistente per il T1D è l'insulina. Gli sviluppi nelle insuline a lunga durata d'azione e sensibili al glucosio potranno migliorare la salute e il benessere delle persone con T1D, così come stanno facendo i progressi tecnologici nei dispositivi di monitoraggio continuo del glucosio, nei microinfusori, nei sistemi a circuito chiuso e nel pancreas artificiale.

Diabete tipo 2. È stato a lungo riconosciuto che il T2D è eterogeneo nella sua eziologia, presentazione clinica e patogenesi. Tuttavia, tradizionalmente, i trials di intervento terapeutico non riconoscono queste differenze.

Come detto in precedenza, solo le forme monogeniche di diabete sono già suscettibili di trattamento di precisione, se diagnosticate correttamente. Ad esempio, HNF1A-MODY (MODY3), HNF4A-MODY (MODY1) e ABCC8-MODY (MODY12) sono sensibili, in acuto, agli effetti ipoglicemizzanti delle sulfoniluree⁽¹⁷⁾. D'altro canto, gli individui con GCK-MODY (MODY2) possono interrompere i trattamenti non necessari⁽¹⁵⁾.

Le barriere all'implementazione ed alla ricerca di una terapia di precisione sono numerose. L'attuale e crescente carico socioeconomico del diabete non proviene dalle popolazioni bianche occidentali, ma da altri gruppi etnici, in particolare dagli asiatici del sud e dell'est. Tuttavia, queste popolazioni sono sottorappresentate negli studi clinici e, in particolare, nei trial con interventi farmacologici e outcomes a lungo termine⁽¹⁹⁾.

Poiché il fenotipo del diabete può variare notevolmente in base al gruppo etnico, è probabile che le complicanze e gli effetti del farmaco differiscano tra le popolazioni.

Molti degli approcci che stanno guadagnando terreno nella medicina di precisione generano enormi set di dati che sono onerosi da archiviare e richiedono potenti server di calcolo per l'analisi e quindi aumentano i costi. Lo svolgimento di sperimentazioni cliniche progettate in modo appropriato per trattamenti di precisione che soddisfano le attuali aspettative delle autorità di regolamentazione può essere difficile, dati i molti sottogruppi all'interno dei quali i trattamenti dovranno essere valutati. Probabilmente saranno necessari studi clinici innovativi e i dati real-world dovranno probabilmente far parte del processo di valutazione.

Un altro aspetto critico nella applicazione di un approccio di precisione riguarda la comunicazione con i pazienti e le difficoltà nella traduzione di informazioni complesse sui test genetici (e di altro tipo) in modo chiaro, conciso e clinicamente rilevante. Per svolgere questo lavoro sarà richiesta una adeguata formazione degli operatori sanitari, al momento non preparati in tal senso.

Dal punto di vista della ricerca tutto ciò comporta:

- Necessità di studi funzionali per determinare i meccanismi di azione alla base di varianti geniche specifiche

- Necessità di una migliore comprensione della fisiopatologia del diabete per informare sui nuovi target terapeutici
- Necessità di studiare popolazioni/gruppi etnici più ampi
- Necessità di comprendere i risultati di massima rilevanza per i pazienti
- Necessità di strumenti di supporto decisionale per implementare la medicina del diabete di precisione nella pratica clinica
- Necessità di dimostrare quali approcci sono convenienti

Prognosi e monitoraggio di precisione

Una diagnosi più accurata può ridurre le incertezze e consentire di gestire le aspettative sul decorso della malattia. Questo è chiaramente il caso di alcune forme di diabete monogenico, in cui la diagnosi è praticamente certa, data la presenza di forti indicatori genetici, e il trattamento specifico è associato al sottotipo della malattia (sottotipi genetici). Conoscenze emergenti riguardo a sottotipi di diabete tipo 2 indicano la possibilità di classificare soggetti con diabete a rischio di sviluppare complicanze della malattia ⁽⁷⁾. Una diagnosi non accurata del tipo di diabete, per mancanza di precisione o una insufficiente attenzione a dettagli clinici al momento della diagnosi, può avere effetti negativi sulla salute mentale e sulla qualità della vita ⁽²⁰⁾. Nella popolazione pediatrica e nei giovani adulti il rischio di una diagnosi errata aumenta dal momento che si possono confondere il vero diabete tipo 1 e il diabete tipo 2 a causa dell'aumento dell'obesità tra i giovani (T2D) e dell'età più tardiva di esordio (T1D). Il problema può essere risolto con un approccio di precisione alla diagnosi, supportato da laboratori standardizzati e da un potenziamento della ricerca per ottenere nuovi biomarker.

La questione fondamentale per le persone con diabete è la paura delle complicanze. Attualmente le persone con diabete (sia T1D che T2D) sono informate di essere a rischio per ridotta aspettativa di vita, amputazioni, insufficienza renale e cecità. Una diagnosi, prognosi e strategia più precisa per predire e prevenire le complicanze possono ridurre di molto il carico della malattia, lo stress e migliorare la qualità di vita. D'altra parte, vi è il rischio che una prognosi più precisa causi distress se le opzioni di interventi efficaci sono limitate o incompatibili con i bisogni o desideri del paziente⁽²⁰⁾. Inoltre, uno dei pesi maggiori per le persone con diabete consiste

nel fatto che la malattia è spesso considerata una colpa del paziente. Questo vale soprattutto nel diabete tipo 2, che è spesso considerata come una malattia legata semplicemente allo stile di vita. La cura delle persone con diabete frequentemente si limita ad un approccio al trattamento, che non tiene conto dei bisogni specifici della persona, della sua situazione di vita e di altre condizioni. Un processo clinico che renda la diagnosi più precisa, e comprenda una valutazione centrata sul paziente per rispondere ai suoi bisogni, può ridurre lo stigma e lo stress ad esso associato ⁽²¹⁾.

Il percorso verso la medicina di precisione

I progressi della scienza consentono di avere nuovi dati di tipo biologico e fisiologico su larga scala che possono essere sfruttati per migliorare le abilità diagnostiche, terapeutiche e prognostiche. A questi vanno affiancate le attività regolatorie e di engagement dei pazienti per poter condurre appropriati trial di intervento, anche con metodiche innovative, che possano rispondere alle domande su quali siamo i migliori approcci di precisione nei differenti casi. In questo lavoro clinici, scienziati e autorità di regolamentazione devono collaborare per lo sviluppo di standard e di tutele per la protezione dei dati accumulati. Fondamentale è la costruzione di partnership tra le varie figure coinvolte (clinici, scienziati, società scientifiche, industria, governi, autorità regolatorie, pazienti) per poter procedere in questo percorso che si presenta come un processo circolare piuttosto che lineare, con al centro i pazienti e il loro benessere. Inclusione ed equità devono essere parole chiave in ogni fase del percorso. Poiché la prevalenza delle forme di diabete varia nelle differenti popolazioni, è importante includere nella raccolta dati persone di popolazioni attualmente poco studiate per lo sviluppo della medicina di precisione. Inoltre, la strategia di comunicazione deve essere personalizzata per ingaggiare nel miglior modo ogni paziente e contribuire al successo dell'implementazione della medicina di precisione (Figura 5).

Medicina di precisione e AMD

Nella realtà italiana, l'implementazione della medicina di precisione potrebbe essere messa in pratica attraverso una progettualità specifica di raccolta ed elaborazione di dati presenti negli annali AMD. L'ap-



Figura 5 | Fasi fondamentali nel percorso di implementazione del PMDI nella pratica clinica (modificata da: ³⁾).

applicazione dell'intelligenza artificiale potrebbe contribuire in maniera importante alla comprensione di sottogruppi con caratteristiche comuni, in grado di dare precise indicazioni a livello terapeutico e prognostico. L'insieme dei dati indicanti la fotografia della realtà nazionale potrebbero poi essere utilizzati per corsi mirati con AUDIT nazionali/regionali/aziendali per promuovere il cambiamento. Risulterebbe infatti agevole per AMD, società scientifica che ha fatto della formazione il suo elemento cardine, elaborare progetti dedicati agli operatori e finalizzati all'apprendimento interattivo delle tecniche di gestione dei dati e dell'approccio alla medicina di precisione.

Conclusioni

La portata e la potenzialità del trattamento di precisione nel diabete sono vaste, ma manca ancora una comprensione approfondita. L'applicazione della medicina di precisione attraverso i cinque pilastri chiave della cura del diabete

(diagnosi, prevenzione, trattamento, prognosi e monitoraggio) è un progetto ambizioso e complesso, ma anche un impegno fondamentale per migliorare la salute delle persone che vivono con il diabete in tutto il mondo. Vi sono ancora sfide significative da affrontare: maggiore equità, particolare attenzione al monitoraggio della malattia, progetti e formazione di partenariati intersettoriali, il tutto focalizzato su outcome clinici.

La cura del diabete finalizzata alla prevenzione delle complicanze a breve e lungo termine, ma anche a garantire benessere soggettivo, non può prescindere da un'organizzazione in team multidisciplinare che consenta un approccio di tipo biopsicosociale, per ridurre il peso del trattamento e migliorare la qualità di vita delle persone con diabete.

Si ringraziano per i suggerimenti e il contributo indiretto al lavoro la dott.ssa Maria Carpentieri, la dott.ssa Alessandra Petrucco, il dott. Jacopo S. Bulla e il dott. Lelio Morviducci per la revisione del testo.

Bibliografia

1. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care* 43:S14–S31, 2020.
2. Chung WK, Erion K, Florez JC, Hattersley AT, Hivert MF, Lee CG, McCarthy MI, Nolan JJ, Norris JM, Pearson ER, Philipson L, McElvaine AT, Cefalu WT, Rich SS, Franks PW. Precision medicine in diabetes: a Consensus Report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) *Diabetes Care* 43:1617–35, 2020.
3. Nolan JJ, Kahkoska AR, Semnani-Azad Z, Hivert MF, Linong J, Mohan V, Eckel RH, Philipson LH, Rich SS, Gruber C, Franks PW. ADA/EASD Precision Medicine in Diabetes Initiative: An International Perspective and Future Vision for Precision Medicine in Diabetes *Diabetes Care* 45:261–66, 2022.
4. Oram RA, Patel K, Hill A, Shields B, McDonald TJ, Jones A, Hattersley AT, Weedon MN. A Type 1 Diabetes Genetic Risk Score Can Aid Discrimination Between Type 1 and Type 2 Diabetes in Young Adults. *Diabetes Care* 39:337–44, 2016.
5. Udler MS, McCarthy MI, Florez JC, Mahajan A. Genetic risk scores for diabetes diagnosis and precision medicine. *Endocr Rev* 40:1500–20, 2019.
6. Mahajan A, Taliun D, Thurner M et al. Finemapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. *Nat Genet* 50:1505–13, 2018.
7. Dennis JM, Shields BM, Henley WE, Jones AG, Hattersley TA. Disease progression and treatment response in data-driven subgroups of type 2 diabetes compared with models based on simple clinical features: an analysis using clinical trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7:442–51, 2019.
8. Hattersley AT, Patel KA. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. *Diabetologia* 60:769–77, 2017.
9. De Franco E, Flanagan SE, Houghton JA et al. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. *Lancet* 386:957–63, 2015.
10. Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, Proks P, Bruining GJ, Slingerland AS, Howard N, Srinivasan S, Silva JMCL, Molnes J, Edghill EL, Frayling TM, Temple IK, Mackay D, Shield JPH, Zdenek Sumnik, van Rhijn A, H Wales JKH, Clark P, Gorman S, Aisenberg J, Ellard S, Njølstad PR, Ashcroft FM, Hattersley AT. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med* 350:1838–49, 2004.
11. Pearson ER, Flechtner I, Njølstad PR. Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med* 355:467–77, 2006.
12. Babenko AP, Polak M, Cav´e H, Busiah K, Czernichow P, Scharfmann R, Bryan J, Aguilar-Bryan L, Vaxillaire M, Froguel P. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med* 355:456–66, 2006.
13. Sagen JV, Raeder H, Hathout E, Shehadeh N, Gudmundsson K, Baevre H, Abuelo D, Phornphutkul C, Molnes J, Bell GI, Gloyn AL, Hattersley AT, Molven A, Søvik O, Njølstad PR. Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy. *Diabetes* 53:2713–18, 2004.
14. Bowman P, Sulen ° A, Barbetti F, Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Effectiveness and safety of long-term treatment with sulfonylureas in patients with neonatal diabetes due to KCNJ11 mutations: an international cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6:637–46, 2018.
15. Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, Colclough K, Ellard S, Hattersley AT. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA* 311:279–86, 2014.
16. Stride A, Shields B, Gill-Carey O, Chakera AJ, Colclough K, Ellard S, Hattersley AT. Cross-sectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycaemia. *Diabetologia* 57:54–56, 2014.
17. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, Hattersley AT. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet* 362:1275–81, 2003.
18. American Diabetes Association 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022 *Diabetes Care* 45:S113–S124, 2022.
19. Williams LK, Padhukasahasram B, Ahmedani BK, Peterson EL, Wells KE, González Burchard E, Lanfear DE. Differing effects of metformin on glycemic control by race-ethnicity. *J Clin Endocrinol Metab* 99:3160–68, 2014.
20. Moulton CD, Pickup JC, Ismail K. The link between depression and diabetes: the search for shared mechanisms. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3:461–71, 2015.
21. Fisher L, Polonsky WH, Hessler D. Addressing diabetes distress in clinical care: a practical guide. *Diabet Med* 36:803–12, 2019.