



Dr. Dídac Mauricio

Servicio de Endocrinología y Nutrición
CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau/Hospital Dos de Maig, Barcelona



Medicina de precisión en diabetes

Es incuestionable que en las últimas décadas de la evolución de la humanidad estamos asistiendo a una auténtica revolución tecnológica y científica. Ello tiene un impacto indudable en la mejora de la atención a los problemas de salud, siempre que los recursos disponibles, en cada sistema de salud, puedan hacer frente a su coste. Las personas con diabetes y los profesionales que las atienden que han asistido a la evolución de los medios y el conocimiento en el manejo de la diabetes en los últimos 30 años han podido apreciar los cambios profundos que se han producido en el cuidado de la diabetes mellitus, en general. El reto del presente artículo es conseguir transmitir el concepto de diabetes de precisión a personas no expertas. Para ello, se intenta emplear ejemplos que contribuyan a su comprensión, y nos referiremos a diabetes de precisión para designar todo lo concerniente a la aplicación de la medicina de precisión en la diabetes.

En los últimos años se ha introducido como elemento clave de futuro la **medicina de precisión**. En su definición, se concibe y se pone énfasis en la confección a medida y aplicación de los procedimientos diagnósticos o terapéuticos (prevención y tratamiento de la enfermedad) a subgrupos de población que comparten unas características similares, intentando con ello minimizar el error y el riesgo, y maximizando la eficacia de las decisiones sobre el manejo de la enfermedad.

Es importante entender que bajo la denominación de diabetes mellitus no todas las personas afectadas ni tienen un mismo tipo de diabetes, ni en un mismo tipo de diabetes todas las personas tienen un desarrollo y evolución parecida de la misma. Asimismo, tampoco presentan una respuesta uniforme a los tratamientos, ni los factores que influyen en la propia enfermedad son siempre comunes en diferentes individuos. La posibilidad de conocer con más preci-

sión todos los factores que están implicados en esta complejidad, sean propios del individuo o externos al mismo, hace que podamos llegar a reconocer mucho mejor cómo será la enfermedad y cómo responderá a las diferentes medidas que aplicamos. A pesar de todo lo descrito hasta aquí, de hecho, desde los orígenes de la medicina científica se ha intentado aplicar las mejores decisiones disponibles en cada momento teniendo en cuenta la individualidad; encontramos con frecuencia resumido el concepto de medicina de precisión como *la aplicación del tratamiento adecuado, en el paciente adecuado, y en el momento adecuado*. Por tanto, los profesionales de la salud han intentado aplicar siempre, en lo posible, el mejor conocimiento disponible a la persona concreta.

Con frecuencia se confunde la medicina de precisión con la medicina personalizada. En principio, la primera debe contribuir a una mejor aplicación de la segunda, que integra no solo la precisión »

» sino el resto de aspectos que afectan a la toma de decisiones sobre una persona concreta. **La medicina personalizada** (o individualizada) es el paso final en el proceso de traducir el conocimiento a la práctica en la que un clínico debe adaptar las guías clínicas a las características propias del paciente, a sus circunstancias y preferencias, incluyendo la seguridad, y el contexto socioeconómico.

Estamos hablando de complejidad tanto del propio proceso de enfermedad, en este caso de la diabetes, como de la complejidad de todos los factores individuales que influyen en esta diabetes. En este marco, con relación a la Diabetes de Precisión, la ADA (American Diabetes Association) y la EASD (European Association for the Study of Diabetes) lanzaron en 2018 una iniciativa para impulsarla, habiéndose generado ya múltiples acciones que se ven reflejadas en dos documentos publicados por dichas sociedades científicas (1, 2), con el apoyo de otros organismos e instituciones. Las grandes áreas clave o pilares que se definieron para la aplicación de la **medicina de precisión** en diabetes de precisión son:

- Precisión en la prevención
- Diagnóstico de precisión
- Precisión en el tratamiento
- Precisión en el pronóstico
- Precisión en la monitorización

Todo lo que comprenden estos conceptos no es abarcable en este artículo, pero intentaremos dar ejemplos que permitan a la persona no experta comprender su concepto y potencial aplicabilidad.

Empecemos por la **precisión en la prevención de la diabetes**. Este campo comprende diferentes aspectos, como son la prevención de la propia diabetes tipo 1 o tipo 2, y también la prevención de las complicaciones crónicas que pueden desarrollar. Imaginemos que podemos identificar diferentes biomarcadores (características o factores biológicos de la persona) o factores ambientales que nos permitan predecir si una persona, por ejemplo, en la infancia o adolescencia, presenta mayor o menor predisposición a desarrollar una diabetes tipo 1 o tipo 2, pudiendo entonces focalizar en esta persona las medidas de prevención. Al contrario, si conocemos que la persona está protegida para el desarrollo de un tipo determinado de diabetes, no sería necesario adoptar una estrategia preventiva tan evidente como en las que sí presentan esta predisposición. Por tanto, si podemos aproximarnos de manera más precisa al riesgo de una persona, tanto mayor será la precisión de su identificación y la aplicación de medidas de prevención.

Una situación análoga a la anterior ocurre con las complicaciones de la diabetes; si disponemos de elementos de conocimiento que nos permitan predecir la mayor o menor predisposición a que aparezcan complicaciones en una persona determinada, ello determinaría la intensidad de seguimiento y de tratamiento en la persona adecuada.

Un área especialmente importante es la del **diagnóstico de precisión**. Lamentablemente, la clasificación actual de la diabetes mellitus es claramente imperfecta

y, con gran seguridad, sufrirá cambios importantes en los próximos años. El trabajo paradigmático que ha puesto sobre la mesa la imprecisión con la que hemos trabajado hasta ahora en términos de clasificación de la diabetes fue publicado en 2018 por el grupo sueco liderado por el Dr. Leif Groop. En aquel trabajo de investigación se identificaban 5 subgrupos de personas con diabetes tipo 2 al diagnóstico, cuyas características son diferentes para cada uno de los grupos. El lector puede ver en la tabla que se incluye aquí las características de cada grupo, que se describieron utilizando 6 herramientas diagnósticas muy básicas: la presencia de autoanticuerpos típicos de la diabetes tipo 1, la edad, el peso, el grado de control glucémico (hemoglobina glucosilada), la secreción de insulina, y la sensibilidad a la insulina. Merece la pena comentar que es importante que el lector advierta que el grupo 1 (diabetes autoinmune severa) está formado por pacientes que son más próximos a una diabetes tipo 1 autoinmune que a una diabetes tipo 2 propiamente dicha; ello implica que estas personas presentan una pérdida de capacidad secretora de insulina mucho mayor, y no pueden ser clasificados bajo el término clásico de diabetes tipo 2 cuando se identifican.

Estos hallazgos se han confirmado en trabajos de diversos investigadores en otras poblaciones, especialmente de países occidentales. El mensaje es que no todas las personas que se clasifican como diabetes tipo 2 son iguales, y que incluso algunos, como el subgrupo 1, no se pueden clasificar como tales. »

**UN ÁREA ESPECIALMENTE IMPORTANTE ES LA DEL DIAGNÓSTICO DE PRECISIÓN.
LAMENTABLEMENTE, LA CLASIFICACIÓN ACTUAL DE LA DIABETES MELLITUS ES CLARAMENTE
IMPERFECTA Y SUFRIRÁ CAMBIOS IMPORTANTES EN LOS PRÓXIMOS AÑOS.
EL TRABAJO PARADIGMÁTICO QUE HA PUESTO SOBRE LA MESA LA IMPRECISIÓN
CON LA QUE HEMOS TRABAJADO HASTA AHORA EN TÉRMINOS DE CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES
FUE PUBLICADO EN 2018 POR EL GRUPO SUECO LIDERADO POR EL DR. LEIF GROOP**

MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA, UN AVANCE TECNOLÓGICO IMPLANTADO DE MANERA GENERALIZADA EN ESTE TIPO DE DIABETES DESDE HACE UNOS POCOS AÑOS

» Un ejemplo muy ilustrativo es el de la diabetes monogénica que permite realizar un tratamiento dirigido a lo que sabemos que supone la mutación genética que presenta la persona que la padece. Utilizaremos el ejemplo de la mutación más frecuente en nuestro país, la que afecta al gen de la glucoquinasa. Las personas afectadas no requieren ningún tratamiento porque la hiperglucemia es leve, y no conduce, en general, ni a síntomas ni a complicaciones.

Este trabajo nos da pie a introducir la siguiente área, esto es, la diabetes de **precisión en el tratamiento**. Las características de los subgrupos de diabetes tipo 2 descritas anteriormente, orientan al clínico que debe tomar decisiones de tratamiento que sí se pueden diferenciar atendiendo a las características descritas. Unos necesitarán fármacos que incidan más en una característica o en otra, y la respuesta a cada tratamiento no es esperable que sea igual en grupos diferentes. Ahora, imagínese el lector que siendo capaces con 6 características de definir subgrupos distintos de pacientes con diabetes tipo 2, cuánto más puede contribuir una caracterización más precisa mediante el empleo de herramientas genéticas y moleculares, y de factores ambientales que estén a nuestra disposición. Ya hay muchos investigadores trabajando en esta área tan crucial para encontrar herramientas mucho más precisas que nos permitan tomar las decisiones más adecuadas y ajustadas a cada persona (*terapéutica de precisión de la diabetes*).

En el caso del ejemplo que hemos descrito anteriormente de la mutación del gen de la glucoquinasa, estas personas no deben recibir ningún tratamiento con fármacos por las razones que explicábamos. Antes de su descubrimiento, las personas afectadas recibían con frecuencia tratamiento con fármacos, incluso algunos con insulina. Por tanto, actualmente a estas personas reciben un tratamiento personalizado que evita el uso de fármacos. Imagínese el lector el cambio que ha supuesto para las personas afectadas la aplicación de la medicina de precisión.

En este apartado, es importante que reconozcamos que un mismo tratamiento para la diabetes puede producir respuestas muy diferentes en personas afectadas por un mismo tipo de diabetes. Utilizaremos el ejemplo de un trabajo de nuestro grupo que se ilustra en la figura (3), y que muestra la respuesta de personas con diabetes tipo 2 en la práctica habitual que inician un tratamiento con un fármaco agonista del receptor de GLP-1 con relación al peso y la hemoglobina glucosilada (HbA1c). Estos fármacos, en principio, son eficaces para reducir la glucemia y también el peso. Mientras que esto ocurre en una mayoría de pacientes tratados durante 6 meses (puntos de color rojo), otros solo reducen la HbA1c (puntos verdes), y otros reducen solo el peso (puntos de color violeta). Paradójicamente, algunas personas empeoran el control glucémico y en su peso (puntos azules). Ahora, imagine el lector que podemos tener una herramienta, por ejemplo, genética que »

TABLA 1. SUBGRUPOS DE DIABETES TIPO 2 AL DIAGNÓSTICO DESCRITOS EN LA POBLACIÓN SUECA, Y POSTERIORMENTE EN OTRAS POBLACIONES.

SUBGRUPO DE DIABETES	FRECUENCIA	CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES
Diabetes severa autoinmune	6 – 15%	Inicio a edad más temprana, peso relativamente menor, mal control glucémico, baja secreción de insulina, presencia de autoanticuerpos.
Diabetes severa con insulino-deficiencia	9 – 20%	Menor edad al diagnóstico, peso relativamente menor, mal control glucémico, baja secreción de insulina
Diabetes severa con insulino-resistencia	11 – 17%	Elevada resistencia a la insulina, mayor peso corporal
Diabetes leve relacionada con la obesidad	18 – 23%	Obesidad, pero baja resistencia a la insulina
Diabetes leve relacionada con la edad	39 – 47%	Mayor edad que el resto de subgrupos, aunque con características cercanas al grupo anterior, con pocas alteraciones metabólicas

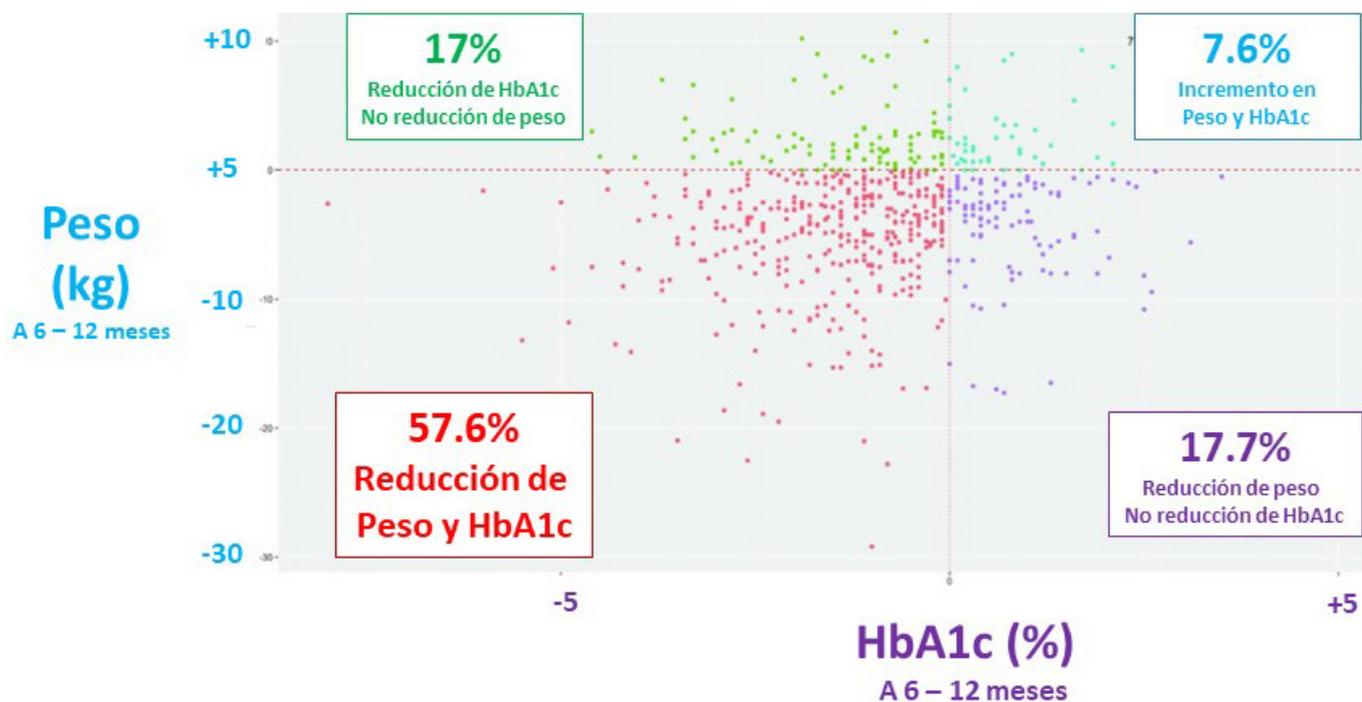


FIGURA 1.

» nos informe sobre aquellos pacientes que responderán a este tratamiento; ello evitaría, sin duda, tratamientos innecesarios y, seríamos mucho más precisos en su utilización. Este es solo un ejemplo de un tipo de fármaco, pero se puede extender a todo el resto.

Un cuarto capítulo comprende todo aquello que concierne a la **precisión en el pronóstico**. Siguiendo ejemplos anteriores, si somos capaces de detectar todas aquellas circunstancias y factores de toda índole que pueden influir y precisar futuras complicaciones, esto nos daría mucha información sobre el riesgo de cada persona y la identificación de medidas que puedan contribuir a tratar de evitar su desarrollo.

Finalmente, la otra gran área que ya está cambiando nuestra realidad es la de la **precisión en la monitorización** de la diabetes. Muchas de las personas con diabetes, especialmente las que son

portadoras de una diabetes tipo 1 ya están experimentando algo que les permite tener mucha más información para la toma de decisiones sobre su propio tratamiento. Hablamos de la monitorización continua de glucosa, un avance tecnológico implantado de manera generalizada en este tipo de diabetes desde hace unos pocos años. La información que se obtiene permite a la persona y al equipo de profesionales adoptar decisiones mucho más informadas y precisas sobre el tratamiento en cada momento, adaptándolo a cada instante y circunstancia. Ello ha supuesto indudablemente un cambio radical y más si añadimos a ello la incorporación de sistema de toma de decisiones automatizadas, por ejemplo, acopladas a los sensores de insulina (sistemas de asa cerrada, dirigidos por inteligencia artificial). Ciertamente, aquí ya ha llegado a la práctica la diabetes de precisión; es más, se está extendiendo ya a las personas con diabetes tipo 2 con determinadas pautas de insulina.

Para concluir, cabe señalar que en nuestro país existen diversos grupos de investigación que se encuentran trabajando intensamente en la caracterización de la diabetes mellitus y en su manejo. Estos estudios son necesarios porque las características genéticas y ambientales de las personas son diferentes en cada contexto geográfico, y necesariamente las herramientas que se desarrollen en la diabetes de precisión deben adaptarse localmente. Tenemos un panorama de futuro en el que contaremos, sin duda, con herramientas de medicina de precisión para el mejor manejo de los diferentes tipos de diabetes. Esta labor de desarrollo de la diabetes de precisión requiere la participación de múltiples actores, todos ellos necesarios: las personas con diabetes, las instituciones y sociedades científicas, las empresas farmacéuticas y tecnológicas, los profesionales de la salud, los expertos en temas legales y éticos, los investigadores, los gobiernos, y las agencias reguladoras. **D**

BIBLIOGRAFÍA

1. Chung WK, Erion K, Florez JC, Hattersley AT, Hivert MF, Lee CG, McCarthy MI, et al. Precision medicine in diabetes: a consensus report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020;63:1671-1693.
2. Nolan JJ, Kahkoska AR, Semnani-Azad Z, Hivert MF, Ji L, Mohan V, Eckel RH, et al. ADA/EASD Precision Medicine in Diabetes Initiative: an international perspective and future vision for precision medicine in diabetes. *Diabetes Care*. 2022;45:261-266.
3. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Ortega E, Real J, Gratacòs M, Vlachó B, Mauricio D. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: real-world evidence from a mediterranean area. *Curr Med Res Opin*. 2019;35:173