



**Dra. Beatriz Lardiés Sánchez.**

Facultativo Especialista en Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.



# Medicina de Precisión en diabetes mellitus tipo 1

**D**urante años, el diagnóstico y el manejo clínico de la diabetes mellitus tipo 1 (DM 1) se ha considerado relativamente simple, y esta patología ha sido tratada como una entidad clínica única sustentada en la base fisiopatológica de la pérdida gradual de la fun-

ción de las células beta productoras de insulina. Sin embargo, actualmente conocemos que se trata de una enfermedad con base poligénica en la que interaccionan múltiples factores ambientales, lo cual contribuye a una importante heterogeneidad en su desarrollo y presentación

A día de hoy sabemos que **las personas con DM1 presentan diferencias inmunológicas, inflamatorias, metabólicas, de insulinoresistencia y de velocidad del deterioro de la célula beta**. Por ello:

- El inicio de la enfermedad abarca todo el rango de edad
- La susceptibilidad genética es compleja, y los estudios inmunopatológicos muestran una considerable variabilidad entre personas.
- Las tasas de progresión, los patrones de disminución de la función de las células beta y la capacidad secretora de insulina difieren notablemente
- Las tasas de complicaciones, el control glucémico y la eficacia de la intervención terapéutica son variables

En este contexto, la **medicina de precisión en la DM 1 supone una aproximación para optimizar el manejo de diferentes aspectos como la predicción de la enfermedad, la prevención, el diagnóstico**, el pronóstico y la monitorización, integrando datos multidimensionales y teniendo en cuenta la variabilidad individual de factores como la genética y el entorno. La medicina de precisión nos va a permitir adaptar el diagnóstico o la terapéutica a subgrupos de poblaciones con características similares. Además, los enfoques de la medicina de precisión continúan en evolución con la integración de las nuevas tecnologías, el Big Data, la inteligencia artificial, los sistemas de apoyo a las decisiones y la participación del paciente. Este enfoque emergente facilitará estrategias de prevención y tratamiento más precisas, en contraste con un enfoque único para todo como se venía realizando hasta ahora.

**La implementación de la medicina de precisión en la DM1 está necesariamente ligada a la historia natural de la enfermedad.**

## PRECISIÓN EN LA PREDICCIÓN DE LA APARICIÓN DE LA DM1

La DM 1 se considera una enfermedad autoinmune, en la que existe una destrucción de las células beta pancreáticas productoras de insulina por el sistema inmunológico del huésped, pero sobre esta base inmunológica inter-

vienen múltiples factores relacionados entre sí: genéticos, ambientales, edad de inicio o aspectos metabólicos (como la velocidad con la que disminuye el péptido C). La implementación del enfoque de medicina de “precisión” en contraste con el de la medicina “clásica”, implica el uso de análisis de datos para mejorar la predicción temprana de la autoinmunidad de los islotes, la detección de individuos con alto riesgo, y la comparación de nuevas intervenciones para retrasar o prevenir la enfermedad. Además, en aquellos individuos en los que la enfermedad progresa, el control preciso reduciría en gran medida la aparición de cetoacidosis diabética (CAD) al inicio.

- Los **principales biomarcadores** para predecir el desarrollo futuro de DM1 incluyen: genética, edad, número, tipos y títulos de autoanticuerpos y edad a la que aparecen, disglucemia y niveles de péptido C. Estos marcadores se pueden utilizar individualmente, pero proporcionan un mayor poder predictivo cuando se utilizan en combinación.
- En el futuro, la creciente disponibilidad de **información genética**, combinada con la **detección de autoanticuerpos** para identificar la DM1 en una etapa **temprana**, nos llevará a una era de predicción en la que seremos capaces de predecir la DM 1, pudiendo prevenir e incluso retrasar su aparición.

## PRECISIÓN EN LA PREVENCIÓN

La evidencia científica objetiva que niños y adultos presentan diferencias en la progresión de la enfermedad, de forma que los niños tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes y una tasa más acelerada de progresión, con las implicaciones clínicas que esto conlleva. Además, la progresión desde el desarrollo del primer autoanticuerpo puede diferir según la edad de inicio. La mayoría de los esfuerzos en la prevención implican el desarrollo de **intervenciones en el sistema inmune** para preservar las células beta, con fármacos como teplizumab, rituximab, o antiTNF-alfa. También se han investigado la insulina oral o péptidos, y una intervención futura prometedora implica el uso de células madre para aumentar la reserva de células beta residuales.

## PRECISIÓN EN EL DIAGNÓSTICO

La **clasificación correcta del subtipo de** »

**LOS ENFOQUES DE LA MEDICINA DE PRECISIÓN CONTINÚAN EN EVOLUCIÓN CON LA INTEGRACIÓN DE LAS NUEVAS TECNOLOGÍAS, EL BIG DATA, LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL, LOS SISTEMAS DE APOYO A LAS DECISIONES Y LA PARTICIPACIÓN DEL PACIENTE**

## LA IMPLEMENTACIÓN DE LA MEDICINA DE PRECISIÓN EN LA DM1 ESTÁ NECESARIAMENTE LIGADA A LA HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD



» **DM es crucial** para la correcta aplicación del tratamiento de precisión. La edad de diagnóstico va a determinar qué anticuerpo es el primero que aparece en estas personas, y factores como una rápida progresión de la insulinodeficiencia determina el tratamiento y puede servir de ayuda para la clasificación. Además, el conocimiento de la genética proporciona información sobre la heterogeneidad de la enfermedad y el potencial para subtipificarla en grupos más homogéneos de pacientes (**endotipos**) que pueden usarse para mejorar el tratamiento y la predicción de la progresión. Hasta ahora, las características clínicas utilizadas para clasificar el tipo de DM eran la edad al diagnóstico y el índice de masa corporal. Sin embargo, a día de hoy sabemos que estas características con frecuencia se superponen en adultos con DM, y la alta prevalencia de DM 2 aumenta la dificultad de confirmar un diagnóstico de DM 1 en adultos. Los autoanticuerpos anti-isletos pancreáticos pueden ayudar en la clasificación, y las directrices recientes de la ADA y la EASD recomiendan determinar estos autoanticuerpos en el momento del diagnóstico en todos los adultos con sospecha clínica de DM1. Además, el péptido C medido durante los primeros años después del diagnóstico puede ser útil para confirmar la DM 1 si los resultados indican una deficiencia grave de insulina. Sus niveles al diagnóstico pueden superponerse a los observados en otros tipos de DM; sin embargo, la trayectoria progresiva de la pérdida de péptido C durante los años inmediatamente posteriores al diagnóstico separa más claramente la DM1, y la utilidad de los niveles de péptido C para discriminar la DM 1 es mayor entre 3 y 5 años tras el diagnóstico.

Para la **sub-fenotipificación de la DM1** se están utilizando los siguientes **parámetros**:

- Autoanticuerpos de los islotes.
- Edad de aparición de la enfermedad.
- Índice de masa corporal (IMC).
- Péptido C.
- Factores genéticos como el antígeno leucocitario humano (HLA).
- Puntuación de riesgo genético.



## » PRECISIÓN EN EL TRATAMIENTO

Se basa en que un mismo tratamiento para la DM puede dar lugar a respuestas muy diferentes. Por ello, los esfuerzos deben centrarse en encontrar los tratamientos más efectivos para cada perfil de paciente con DM1 en base a sus características individuales, incluyendo el estado de la enfermedad. Las mejoras graduales en la fórmula y la administración de insulina, en combinación con la tecnología, con los avances en la monitorización continua de la glucosa y en los sistemas híbridos de asa cerrada, han permitido avances significativos en la capacidad de personalizar la terapia, minimizando las respuestas adversas al tratamiento, pero todavía queda mucho campo por investigar, incluyendo la farmacogenómica y la búsqueda de terapias diana.

## PRECISIÓN EN EL PRONÓSTICO Y LA MONITORIZACIÓN

La precisión en el pronóstico está relacionada con el riesgo de complicaciones, con la combinación de factores biológicos, estilo de vida, características sociales y culturales. Aunque la pérdida de células beta y el defecto en la secreción de la insulina es la base de toda DM1, la velocidad de pérdida de estas células puede ser muy diferente, y es la masa de células beta pancreáticas y su capacidad de producir insulina la que predice el riesgo de CAD o la necesidad de tratamiento con insulina. A día de hoy conocemos que la evolución a DM1 es mucho más rápida a menor edad, especialmente en niños menores de 14 años. Los factores clave para la predicción de los resultados de las personas con DM1 y que deben considerarse a la hora de delimitar la monitorización comprenden lo siguiente:

- Las características clínicas del estado de la enfermedad.
- El control glucémico.
- La propensión genética (basada en el ADN/antecedentes familiares).
- El entorno social/cultural y físico.
- Las características de comportamiento individuales.
- El acceso a la atención.
- El seguimiento del estado de la enfermedad a intervalos.
- Mejoras en la monitorización, como con la monitorización continua de glucosa, tienen un impacto importante en la predicción del riesgo de complicaciones. **D**

## CONCLUSIONES

La heterogeneidad de la DM 1 tiene implicaciones en la predicción, la prevención, el diagnóstico, el tratamiento, el pronóstico y la monitorización de esa enfermedad. Por tanto, un mejor conocimiento de su fisiopatología y su evolución nos va a permitir llevar a cabo terapias dirigidas y personalizadas.

El futuro de la medicina de precisión aplicada a la DM 1 permitirá la identificación temprana de aquellos individuos en riesgo, la clasificación en subgrupos para la intervención, la definición de endotipos de DM 1 y la optimización del tratamiento de los que desarrollen la enfermedad para reducir el riesgo de complicaciones.

Se deben investigar profundamente los mecanismos de la variabilidad influenciada por la edad en la progresión a DM 1, la patogénesis a nivel tisular, el fenotipo inmunológico y la progresión de la pérdida de células beta tras el diagnóstico.

Es necesario abordar las necesidades del individuo y sus características de riesgo o susceptibilidades, y dirigir la intervención médica antes, y no después, de la aparición de la enfermedad. Este esfuerzo requerirá necesariamente una integración de equipos para desarrollar un plan para la implementación de la medicina de precisión en DM 1.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Akil AA, Yassin E, Al-Maraghi A, Aliyev E, Al-Malki K, Fakhro KA. Diagnosis and treatment of type 1 diabetes at the dawn of the personalized medicine era. *J Transl Med.* 2021;19(1):137.
2. Michalek, D.A., Onengut-Gumuscu, S., Repaske, D.R. et al. Precision Medicine in Type 1 Diabetes. *J Indian Inst Sci.* 2023; 103, 335–351.
3. Chung WK, Erion K, Florez JC, Hattersley AT, Hivert MF, Lee CG, et al. Precision medicine in diabetes: a Consensus Report from the ADA and the EASD. *Diabetologia.* 2020;63(9):1671-1693.
4. Herder C, Roden M. A novel diabetes typology: towards precision diabetology from pathogenesis to treatment. *Diabetologia.* 2022;65(11):1770-1781.
5. Carr ALJ, Evans-Molina C, Oram RA. Precision medicine in type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2022 Nov;65(11):1854-1866.
6. den Hollander NHM, Roep BO. From Disease and Patient Heterogeneity to Precision Medicine in Type 1 Diabetes. *Front Med (Lausanne).* 2022 12;9:932086.
7. Roep BO. The need and benefit of immune monitoring to define patient and disease heterogeneity, mechanisms of therapeutic action and efficacy of intervention therapy for precision medicine in type 1 diabetes. *Front Immunol.* 2023; 14:1112858.