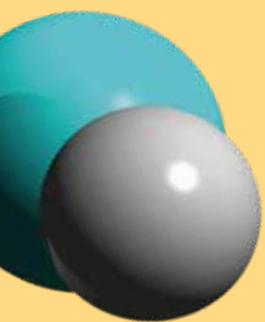




Innovación
para el
control de
la enfermedad

DIABETES





760

mil millones de dólares fue el gasto en salud debido a la diabetes en 2019.

1923 La primera insulina animal está disponible comercialmente.

1929 Se observa que la metformina reduce los niveles de glucosa en animales.

1936 La insulina protamina zinc es la primera con acción prolongada.

1946 Se inaugura en México el Hospital de Enfermedades de la Nutrición.

1957 Jean Sterne publica el primer estudio que muestra la eficacia de la metformina.

EL CAMINO RECORRIDO

Hasta la llegada de la insulina, no existía más tratamiento para la diabetes que seguir una dieta altamente restrictiva.

En 1922, Frederick Banting y Charles Best hicieron un experimento que cambió para siempre el panorama de la diabetes. Tras extirpar el páncreas a un perro, impidiendo que el animal produjera insulina y provocándole así diabetes, lo inyectaron con un extracto que contenía insulina, que habían conseguido aislar de otro páncreas canino. En pocos días lograron revertir la diabetes del perro y mantenerlo con vida. Muy pronto encontraron métodos para extraer la insulina de páncreas bovinos, y la utilizaron en pacientes humanos, consiguiendo que su condición también mejorara.¹

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que ocurre cuando el nivel de glucosa en la sangre es demasiado elevado. Este estado se conoce como hiperglucemia. La glucosa, proveniente de los alimentos, es la principal fuente de energía del organismo. La insulina, una hormona sintetizada y segregada por las células beta en el páncreas, permite que la glucosa sea usada como fuente de energía por el organismo. A la larga, la hiperglucemia ocasiona serios problemas de salud: puede afectar los pies, los ojos, las encías y los dientes, el corazón, los riñones y el sistema nervioso.²

Existen dos grandes tipos de diabetes. La diabetes tipo 1 (DT1) es una enfermedad autoinmune, en la que el sistema inmunológico ataca a las células beta. Por ello, el páncreas sintetiza poca o ninguna insulina, ocasionando la acumulación de glucosa. Las personas que viven con DT1 deben tomar insulina todos los días para permanecer con vida. Aproximadamente el 10% de los casos de diabetes son de tipo 1.

En la diabetes tipo 2 (DT2), las células de los músculos y del hígado no responden de manera adecuada a la insulina y son incapaces de usar toda la glucosa que hay en la sangre. Esta resistencia a la insulina lleva al páncreas a producir más insulina, lo que termina por dañarlo y disminuir su capacidad de producir la hormona. Un 90% de los casos de diabetes son de este tipo. La DT2 suele aparecer en edades adultas, y su desarrollo está ligado a factores genéticos, pero también al sobrepeso, la hipertensión, la falta de actividad física y el colesterol elevado, a semejanza de lo que ocurre con las enfermedades cardiovasculares.³

Hasta la llegada de la insulina, no existía más tratamiento para la enfermedad que seguir una dieta altamente restrictiva, que dejaba a quienes se sometían a ella al borde de la inanición. Muy pronto fue evidente que la insulina les permitía vivir una vida normal con una esperanza de vida mayor.⁴

Su uso se extendió pronto, y en 1923 estuvo disponible comercialmente. La primera insulina tenía un efecto breve, por lo que era preciso inyectarla varias veces al día. La cristalización de la insulina permitió experimentar con variedades con distintos perfiles de acción. En 1936 estuvo disponible la insulina protamina zinc, la primera de acción prolongada. La seguiría, una década más tarde, la protamina neutra de Hagerdon, una insulina de acción intermedia, que podía combinarse con insulina de acción normal. Luego, en 1956, vino la serie de tres insulinas lente.⁵

Hasta los años 80, la insulina fue producida a partir de fuentes animales. A pesar de su eficacia, en muchas personas provocaba reacciones alérgicas. En 1983 se introdujo la insulina humana, que imita la estructura de la insulina secretada por el páncreas humano pero es producida mediante técnicas de bioingeniería. Esto hizo posible desarrollar fórmulas de acción rápida y de acción extendida, que imitan de manera más fiel los patrones naturales de secreción y se adaptan a las necesidades y los estilos de vida de quien las utiliza. También la vía de administración de la insulina ha cambiado. Si antes la inyección era la única forma de administrar insulina, con el paso de los años se han creado opciones que se administran oralmente. También se han diseñado instrumentos como las plumas de insulina, que inyectan dosis ya preparadas y pueden transportarse fácilmente, e incluso dispositivos que la administran de forma automatizada.⁶

1960

Con las jeringas desechables, la insulina se administra con mayor conveniencia.

1965

Se inventa la primera tira de medición de glucosa.

1983

Se introduce la insulina humana.

1995

La FDA autoriza el uso de la metformina en E.U.

El éxito que tuvo la insulina para tratar a un gran número de personas no impidió ver que en otro número importante no resultaba efectiva. Se hizo evidente la necesidad de otro tipo de medicamentos para atender a quienes padecían lo que hoy conocemos como DT2.

En 1942, un grupo de científicos que estudiaba los efectos de las sulfamidas, un tipo de antibiótico, notó que entre estos se encontraba un descenso en el nivel de azúcar en sangre, o hipoglucemia. En 1946 se entendió que las moléculas de esta clase estimulaban las células beta del páncreas, provocando la secreción de insulina. La primera sulfonilurea, tolbutamida, llegó al público en Alemania en 1956; pronto le siguieron clopropamida, acetohexamida y tolazamida. Las sulfonilureas fueron el primer medicamento hipoglucemiante oral. Una segunda generación de sulfonilureas, que abarca gliburida y glipizida, se desarrolló a partir de 1984, y glimepirida, una tercera generación, llegó al mercado en 1995.

Las sulfonilureas reducen el nivel de glucosa en sangre en entre 1% y 2% según la prueba de AC1, usada para diagnosticar y tratar la diabetes. Aunque son medicamentos seguros y predecibles, pueden acelerar el proceso de agotamiento de las células pancreáticas, obligando al uso de terapias más agresivas.⁷

En 1946 fue inaugurado en México el Hospital de Enfermedades de la Nutrición, antecedente del actual Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, con el fin de atender los problemas de salud relacionados con la nutrición. Si en aquellos años los principales retos eran la desnutrición y la propagación de infecciones gastrointestinales, los cambios que atravesó el país en las décadas siguientes modificaron el escenario. Hoy coexisten la obesidad y la desnutrición, y la diabetes es el principal problema de salud ligado a la nutrición.



Un importante descubrimiento llegaría gracias a la *Galega officinalis*, largamente utilizada por sus propiedades medicinales. En 1918 se había descubierto que la guanidina, un compuesto presente en dicha planta, reducía el nivel de glucosa en la sangre en animales. Este hallazgo se repitió en derivados de la guanidina, como la galegina (1926) y el sintalin (1928), que serían usados para el tratamiento de la diabetes. En 1929 se observó que diversas biguanidas, moléculas de estructura similar a la guanidina, entre las que se encuentra la metformina, reducían los niveles de glucosa en animales. Pero estos compuestos pronto cayeron en desuso. Las guanidinas, se encontró, resultaban tóxicas, y fueron abandonadas en favor de la insulina. Las biguanidas, aún poco estudiadas, corrieron una suerte similar.

La chispa de la innovación incremental hizo que los científicos volvieran a estos compuestos a mediados de los años 40, cuando distintos derivados de la guanidina fueron recuperados y estudiados para combatir la malaria. Uno de ellos fue la metformina. Al utilizarla, se encontró que producía una baja de glucosa en algunas de las personas que la usaban. Interesado por ese efecto, en los años 50, Jean Sterne, un científico francés, decidió poner a prueba el potencial de la metformina como tratamiento para la diabetes. En 1957 publicó un estudio que mostraba que la metformina podía reducir o eliminar por completo la necesidad de insulina en pacientes con diabetes.⁸

La metformina empezó a ser utilizada en Francia. Al mismo tiempo, la fenformina, otra biguanida, ganó popularidad en Estados Unidos y fue utilizada en países como México. La fenformina fue retirada del mercado en muchos países en 1978, cuando se encontró que podía provocar acidosis láctica. El uso de la metformina, más segura, continuó en otros países, entre ellos México. En 1995 fue autorizado por la FDA.⁹

1996

La troglitazona es la primera de las tiazolidinedionas.

1998

El estudio UKPDS consolida el uso de metformina como tratamiento de primera línea.

2005

Se aprueba la exetanida, el primer agonista de la GLP-1.

2002

Sitagliptina es la primera gliptina o inhibidor de DPP-4.

El estudio UKPDS, publicado en 1998, ayudó a consolidar el lugar de la metformina como tratamiento de primera línea para la DT2, al mostrar que reducía el nivel de glucosa en la sangre, no contribuía al aumento de peso, tenía un bajo riesgo de provocar hipoglucemia e incluso reducía la mortalidad relacionada con la diabetes, las enfermedades vasculares y al infarto al miocardio, los cuales se asocian con frecuencia a la diabetes.¹⁰

Se sabe que la metformina suprime la producción de glucosa en el hígado e incrementa los efectos de la insulina, a través de mecanismos que no implican mayor producción de insulina en el páncreas. Sin embargo, destaca entre otras farmacoterapias en que no parece tener un solo blanco: al contrario, lo hace a través de múltiples efectos que por sí solos son modestos, pero que en conjunto resultan sustanciales. Lo mismo ayuda a reducir la resistencia a la insulina que impacta en distintas funciones fisiológicas. El tratamiento con metformina reduce la mortalidad y las complicaciones derivadas de la diabetes en 30% comparado con otros tratamientos. Hoy en día es el medicamento para el control de la glucosa más empleado a nivel mundial.^{11 12 13}

En los años 60 y 70 se inventaron los lectores de glucosa en sangre y las tiras de medición de glucosa. Estas herramientas permiten a médicos y personas que viven con la enfermedad monitorear este indicador crucial, lo cual es indispensable para el manejo adecuado de la diabetes. Desde entonces, el avance en esta área no ha cesado.¹⁴

Al iniciar la década de los 90, el tratamiento para la diabetes se realizaba fundamentalmente a través de la insulina, la metformina y las sulfonilureas. Las décadas siguientes vieron surgir nuevas e innovadoras alternativas.

38,6

por ciento de la gente que padece diabetes en México no ha sido diagnosticada.

A comienzos de los años 70 se observó que las personas que padecían DT2 y estaban en tratamiento de clofibrato (un medicamento para reducir los niveles de triglicéridos en la sangre) tenían menores niveles de glucosa en la sangre. El estudio del clofibrato llevó al descubrimiento de los receptores activados por proliferadores peroxisómicos (RAPP), una serie de proteínas presentes en las células que regulan la expresión de genes involucrados en el metabolismo de las grasas, la diferenciación celular y la formación de tumores, entre otros.¹⁵

Las tiazolidinedionas son una clase de medicamentos que se unen a ciertos RAPP y producen, entre otras cosas, una mayor eficacia en la producción de insulina, venciendo así la resistencia a dicha hormona. La troglitazona, aprobada en 1996, fue el primero de esta clase de medicamentos. Aunque fue eficaz, dejó de utilizarse en 2000, luego de que se reportara que provocaba daño hepático. En 1999 se autorizaron rosiglitazona y pioglitazona, usados hasta ahora. Algunos estudios han sugerido que estos medicamentos reducen los riesgos de eventos cardiovasculares. Sin embargo, ya que su mecanismo de acción activa toda una serie de genes distintos, los efectos secundarios pueden variar de un individuo a otro. Por ello, su uso es limitado.^{16 17}

En 1997 fue aprobada la repaglinida, la primera de las meglitinidas. Aunque tienen un mecanismo de acción distinto al de las sulfonilureas, a semejanza de estas fomentan la secreción de la insulina por parte de las células pancreáticas. Actúan con mayor rapidez y menor tiempo, y son utilizadas cuando las sulfonilureas no son toleradas.¹⁸

En 1985 se había identificado a las incretinas GIP y GLP-1. Estas hormonas son secretadas por un tipo de células presentes en el intestino delgado, pocos minutos después de ingerir alimentos. La GLP-1 estimula la síntesis de insulina. Sin embargo, actúa por un tiempo muy corto, pues es rápidamente degradada por la enzima DPP-4. La comprensión de este proceso llevó, en los años subsecuentes, al desarrollo de dos clases de medicamentos.¹⁹

Los agonistas del GLP-1 son moléculas que buscan imitar a dicho péptido y emular su efecto. La exetanida fue el primero de esta clase, y se deriva de la exendina-4, que fue aislada en 1992 de la saliva del monstruo de Gila. La exetanida fue aprobada en 2005 como una inyección que se administra dos veces al día; en 2012 se aprobó una fórmula que se administra una vez a la semana. En 2012 estuvo disponible liraglutida, cuya fórmula imita de manera más cercana al GLP-1. Además de fomentar la secreción de insulina, los agonistas del GLP-1 reducen el movimiento intestinal, prolongando la sensación de saciedad y ayudando así de manera indirecta a la pérdida de peso. Siguió otros tratamientos como dulaglutida (2014) y semaglutida (2017), en los que se buscó prolongar el efecto, al conseguir la resistencia a la acción de la enzima DPP-4.²⁰

2013

La FDA aprueba la canagliflozina, primera de los inhibidores de SGLT-2.

2015

El estudio EMPA-REG OUTCOME muestra que la empagliflozina reduce el riesgo de muerte por causas cardiovasculares.

2019

Una vacuna que protege a las células beta del ataque del sistema inmune está en desarrollo.

En México coexisten la obesidad y la desnutrición, y la diabetes es el principal problema de salud ligado a la nutrición.

Los inhibidores de DPP-4, o gliptinas, impiden la acción de dicha enzima, lo cual hace posible que las incretinas propias del organismo actúen por más tiempo. Sitagliptina, el primero de esta clase, fue autorizado en 2006. Le han seguido muchos otros, como vildagliptina (2007) y linagliptina (2011). Aunque sus efectos son similares a los inhibidores de GLP-1, se administran por vía oral, lo que los vuelve más convenientes. Suelen ser usados como alternativa o complemento al tratamiento con metformina.²¹

Una de las más recientes clases de medicamentos antigluceámicos son los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa (SGLT). En una persona que no padece diabetes, los riñones, al filtrar la sangre, capturan la glucosa y la devuelven al torrente sanguíneo en vez de desecharla, con el fin de preservar esa fuente de energía valiosa para el organismo. En las personas con diabetes, la cantidad de glucosa en la sangre puede superar la capacidad de filtración de los riñones, por lo que una parte es excretada en la orina. En los años 80, se pudo identificar que SGLT-1 y SGLT-2, dos proteínas presentes en la superficie de las células de los túbulos renales, eran las responsables de capturar la glucosa y transportarla de nuevo a la sangre. La SGLT-2, se supo, era responsable de capturar el 90% de la glucosa, y la SGLT-1 el 10% restante.

38

por ciento es la reducción de muerte por causas cardiovasculares en persona con DT2 bajo tratamiento de empagliflozina.

En 1835, un compuesto llamado floridina fue aislado de la corteza del manzano. Se observó que, administrado a animales, este compuesto provocaba glucosuria, es decir, presencia de glucosa en la orina. En 1933 se investigó brevemente su efecto en seres humanos: aunque ayudaba a disminuir los niveles de glucosa por la excreción de la misma, también desataba efectos menos benéficos. El interés por la floridina resurgió luego de la identificación de los SGLT, pues se pensó que podía tener efectos inhibitorios en esas moléculas, lo cual se confirmó en 1995.

La búsqueda de derivados de la floridina que fueran más potentes, actuaran de modo específico sobre el SGLT-2 y tuvieran efectos prolongados culminó con el desarrollo de los inhibidores de SGLT-2. Canagliflozina fue el primero de estos medicamentos en ser aprobado por la FDA, en 2013. Le siguieron dapagliflozina, en enero de 2014, y empagliflozina, en agosto del mismo año.²²

El novedoso mecanismo de acción de los inhibidores de SGLT-2, así como su eficacia para reducir los niveles de azúcar sin aumentar la producción de insulina, ha hecho que en poco tiempo se ganen un lugar entre los medicamentos para el control de la diabetes, sea en monoterapia o en combinación con otros.

Pero sus beneficios no se limitan al control glucémico: la investigación ha mostrado que esta clase de medicamentos tiene efectos positivos en la salud cardíaca y renal. Un estudio dado a conocer en 2015 mostró que el uso de empagliflozina reducía en 38% el riesgo de muerte por causas cardiovasculares en pacientes con DT2. Un estudio posterior mostró que la empagliflozina reducía en 22% el riesgo de hospitalización, frente a los inhibidores de DPP-4.^{23 24 25}

Otras investigaciones han mostrado que el uso de canagliflozina reduce en 30% el riesgo de desarrollar fallas renales y eventos cardiovasculares en pacientes con DT2. Entre 30% y 40% de las personas que padece DT2 padece también enfermedades renales. Retrasar el avance de las enfermedades renales puede traducirse en beneficios significativos a nivel individual y poblacional.²⁶



EL FUTURO DE LA INNOVACIÓN

La diabetes es un problema creciente de salud pública, pese a la mejor comprensión de sus mecanismos y a los avances en su tratamiento. Si en 1980 unos 108 millones de personas padecían diabetes en el mundo, hoy la cifra ronda los 422 millones. Se calcula que, en 2016, 1.6 millones de personas murieron a causa de la diabetes. A nivel global, el porcentaje de personas que padecían diabetes en 1980 era de 4.3% en los hombres y 5% en las mujeres; para 2014 había subido a 9% y 7.9%, respectivamente.²⁷

México es el sexto país en número de adultos con diabetes, alrededor de 12 millones de personas. En 2018, el 38.6% de la gente con diabetes no había sido diagnosticada. Esta cifra podría llegar a 21 millones en 2045.²⁸

El número de muertes por diabetes ha ido en aumento en los últimos 70 años, pero desde la década de los 80 se sitúa entre las principales causas de muerte en el país. Esto refleja la transición epidemiológica que ha atravesado México. El aumento en la esperanza de vida y una mayor prevalencia de factores de riesgo como la alimentación rica en grasas y azúcares, la falta de actividad física y la obesidad son algunas causas del crecimiento de la diabetes y otras condiciones no transmisibles, como las enfermedades cardiovasculares y el cáncer.

A lo largo de la historia, el pronóstico para una persona que vivía con diabetes resultaba funesto. En 1897, un niño diagnosticado con diabetes a los 10 años vivía en promedio un año más, mientras que un adulto de 30 sobrevivía en promedio 4 años. Para 1945, estos lapsos eran notablemente más largos: el niño podía vivir 45 años más, y el joven otros 30 años. En 1975, una persona con DT1 viviría 27 años menos que el promedio. Hoy en día, se calcula que la esperanza de vida para una persona con DT1 es 20 años menor que para el promedio de personas sin diabetes, mientras que la de una persona con DT2 se acorta en 10 años.^{29 30 31}

La diabetes y las complicaciones que la acompañan implican una fuerte carga económica para los sistemas de salud. A nivel mundial, el gasto en salud debido a la diabetes subió de 232 mil millones de dólares en 2007 a 727 mil millones de dólares en 2017; se estima que alcanzó los 760 mil millones en 2019. Las proyecciones indican que alcanzará los 825 mil millones en 2030 y 845 mil millones en 2045. En México, este gasto fue de 17 mil millones de dólares en 2019. Se estima que el 50% de este gasto corresponde al tratamiento de las complicaciones.³²

La enfermedad también implica un deterioro de la calidad de vida, que se traduce tanto en las consecuencias físicas directas de la enfermedad como en los efectos intangibles: la ansiedad, el dolor o la pérdida de independencia. De hecho, 1 de cada 4 adultos que padece diabetes tiene también síntomas depresivos, y entre 10% y 15% son diagnosticados con depresión.³³

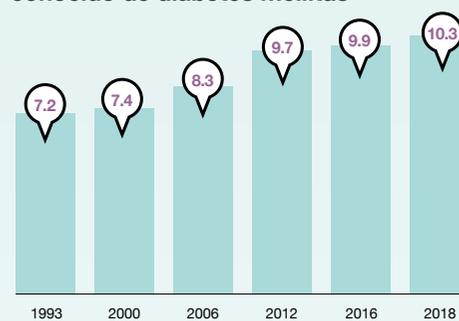
La prevención, que implica detectar riesgos y modificar modos de vida para reducirlos, y la detección temprana de la diabetes son esenciales para garantizar que la enfermedad o sus complicaciones no lleguen a desarrollarse. Los distintos agentes farmacológicos pueden ser útiles para prevenir la DT2 en personas que tienen alto riesgo de desarrollarla.³⁴

Debido a que el control glucémico se hace más difícil con el tiempo, una persona que vive con diabetes y está bajo tratamiento farmacológico requiere nuevas intervenciones con medicamentos cada 3 o 4 años. Es por ello que, a pesar de la existencia de un amplio abanico de tratamientos, la búsqueda de agentes que permitan controlar de manera más eficaz e inclusive frenar el avance de la enfermedad ha sido continua. El camino hacia una cura sigue siendo elusivo. A nivel global, hay más de 200 nuevos medicamentos en desarrollo para el manejo de las diabetes tipo 1 y tipo 2.^{35 36}

El desarrollo de insulinas y métodos de administración más eficaces no ha dejado de ser una meta. En 2014 fue introducida una insulina inhalable de acción rápida, que ha mostrado su eficacia en la reducción de niveles de glucosa y que, al ser administrada por un método no invasivo, puede ser utilizada por personas que no se sienten cómodas con el uso de inyecciones o plumas de insulina. En 2019 se dieron a conocer los primeros resultados del trabajo en una insulina que se administra por vía oral. Se trata de una cápsula que alberga una aguja hecha de insulina comprimida que, al ser ingerida, se inyecta en las paredes del estómago, desde donde se libera paulatinamente en el torrente sanguíneo.^{37 38}

Prevalencia de diabetes mellitus en México de 1993 a 2018.

Porcentaje de la población mayor de 20 años con diagnóstico conocido de diabetes mellitus



Fuente: ENEC 1993, ENSA 2000, ENSANUT 2006, 2012, 2016, 2018³⁹

Muertes por diabetes mellitus en México, 1950-2017

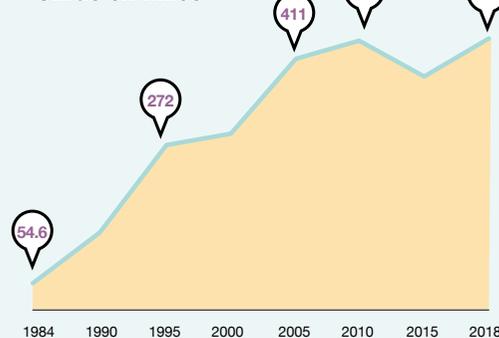
Cifras en miles



Fuente: INEGI

Casos nuevos de diabetes mellitus, 1984 - 2018

Cifras en miles



Fuente: Anuarios de morbilidad, SSA

También se exploran alternativas para el tratamiento de la DT1 desde la inmunoterapia. Al impedir que las células T del sistema inmune ataquen a las células beta responsables de producir insulina en el páncreas, la inmunoterapia podría impedir que una persona en riesgo desarrolle DT1, o que la enfermedad progrese en una persona que ha sido diagnosticada. Aunque está siendo estudiada en la actualidad, esta opción aún no se materializa en la clínica.³⁹

La DT1, como otras enfermedades autoinmunes, se caracteriza por la sobreproducción de citocinas, que produce inflamación y desorden en el sistema inmune. Se encuentra en desarrollo una vacuna que estimula al sistema inmune para neutralizar a una citocina, llamada interferón alfa, que está involucrada en la producción de células T que atacan a las células pancreáticas. Esta vacuna ya ha mostrado que puede provocar periodos de inmunidad en contra del lupus, otra enfermedad autoinmune.⁴⁰

La regeneración de las células beta por medio de terapia celular se encuentra también en investigación. Conseguir la diferenciación de las células pancreáticas a partir de células madre, implantarlas en el páncreas e impedir que el sistema inmune las ataque son solo algunos de los retos que deben resolverse para desarrollar un tratamiento viable.⁴¹

De la innovación farmacéutica han surgido tratamientos que permiten a las personas que viven con diabetes contar con una buena calidad de vida.

Desde los años 70 se han desarrollado bombas de insulina, artefactos electrónicos que mediante una canalización introducen cantidades precisas de la hormona al organismo. El siguiente paso será el desarrollo de un páncreas artificial: un sistema totalmente automatizado que detecte los niveles de glucosa en la sangre y administre insulina conforme sea preciso. Para que un sistema así pueda operar sin ninguna supervisión de la persona enferma, será necesario contar con insulinas de acción inmediata, o con combinaciones de insulina con otras hormonas que están involucradas en la regulación de la glucosa, como la amilina. El estudio International Diabetes Closed-Loop (iDCL) ha puesto a prueba diversos sistemas de páncreas artificial para medir su seguridad, efectividad y facilidad de manejo.^{42 43}

Buena parte de la innovación en el tratamiento de la DT2 se ha centrado en desarrollar tratamientos más eficaces y sencillos dentro de las clases ya conocidas. Por ejemplo, en 2019 fue aprobada la semaglutida, el primer agonista de la GLP-1 que puede administrarse por vía oral. En pruebas clínicas, este tratamiento mostró un mejor control de los niveles de glucosa y un menor peso corporal frente a otras alternativas terapéuticas.

La liraglutida se convirtió, en ese mismo año, en el primer medicamento autorizado por la FDA para el tratamiento de pacientes pediátricos con DT2 desde que la metformina recibiera esa indicación en 2000. Mientras tanto, la tirzepatida, un agonista dual de los receptores GIP y GLP-1, ha mostrado su potencial para reducir las métricas asociadas a la diabetes y también permitir un beneficio en el tratamiento de otras condiciones metabólicas.^{44 45 46}

También se investigan nuevas clases de medicamentos. Bimagrumab es un anticuerpo terapéutico que bloquea los receptores de miostatina y favorece el crecimiento de músculo esquelético. Estudios en animales han mostrado un nexo entre la inhibición de la miostatina y la reducción de grasa y la prevención de la resistencia a la insulina. Un estudio fase II cuyos resultados se dieron a conocer a finales de 2019 mostró que un tratamiento de 48 semanas con bimagrumab en personas con obesidad que padecen DT2 se tradujo en una reducción de peso, grasa corporal y niveles glucémicos. Este medicamento sigue siendo investigado.⁴⁷

Desde 2003 se han hecho intentos por desarrollar un activador de la quinasa, una enzima que está presente en células pancreáticas y hepáticas y que está involucrada en el metabolismo de la glucosa. La persistencia de efectos como la hipoglucemia ha impedido el éxito de estos intentos. Sin embargo, en 2019 se conocieron resultados de pruebas clínicas con una molécula experimental llamada TTP399, que mostraron que tiene efectos positivos en la reducción de los niveles de azúcar y que es bien tolerada por personas con DT2. De confirmarse su efectividad y seguridad, este tratamiento podría ser el primero de una nueva clase de medicamentos para el control de la diabetes.⁴⁸

Finalmente, las terapias celulares que se estudian para la DT1 podrían también ser efectivas para regenerar la función del páncreas en personas que padecen DT2.

De la innovación farmacéutica han surgido diversos tratamientos que, cuando inician de forma oportuna y se siguen rigurosamente, permiten a las personas que viven con diabetes contar con una buena calidad de vida. La prevención y la identificación de riesgos son cruciales para frenar el avance de la epidemia, así como la detección temprana es determinante para que la enfermedad siga un curso libre de complicaciones. La acción coordinada entre actores de la industria, el gobierno y la sociedad permite poner estas acciones preventivas al alcance de quienes las necesitan. Por su parte, la investigación científica orientada a la atención de esas necesidades médicas no satisfechas es una tarea continua, que seguirá dando frutos.

Una enfermedad antigua requiere un enfoque innovador

INTRODUCCIÓN

La diabetes se ha reconocido como enfermedad desde hace miles de años. Un médico egipcio fue el primero en describir la diabetes, notando en 1552 a.e.c. la frecuente micción y emaciación que conlleva.

Desde entonces, la diabetes ha pasado de ser una enfermedad relativamente rara a ser una pandemia mundial. Hoy hay aproximadamente 422 millones de personas alrededor del mundo que viven con diabetes, y el número va en aumento por una multitud de factores de riesgo que se refuerzan mutuamente.

Aunque la innovación en medicamentos y terapias ha ayudado a normalizar la expectativa de vida de las personas con diabetes que tienen acceso al tratamiento, a rasgos generales estamos perdiendo la batalla. La prevalencia de la diabetes aumenta a una tasa de alrededor de 40 por ciento por década y no da señales de ir cediendo.

Para controlar la curva de crecimiento, prevenir y retrasar el desarrollo de la diabetes tipo 2 en el mayor número de personas posible, y proteger la salud de todos los pacientes afectados por esta enfermedad, es necesario adoptar un enfoque innovador que incluya no solo opciones farmacéuticas, sino una manera nueva de entender la enfermedad y su carga y verdaderamente medir las maneras en que nuestros programas y servicios mejoran los resultados de salud de los pacientes.

UNA PANDEMIA GLOBAL CON MÚLTIPLES FACTORES DE RIESGO

A nivel mundial, el número de adultos que viven con diabetes se ha cuadruplicado desde 1980, pasando de 100 millones a 422 millones de personas. En 2017, la diabetes causó una muerte cada 8 segundos entre la población adulta del mundo.

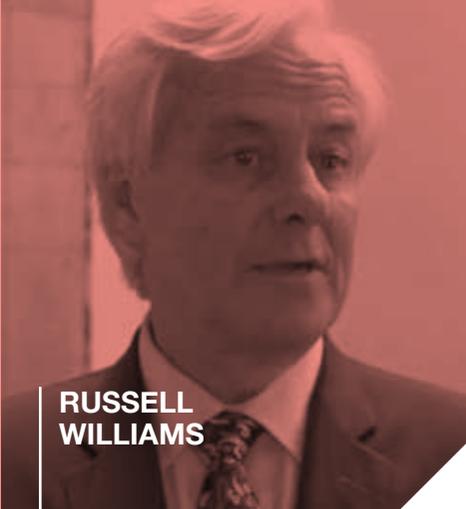
Llamado “el regalo de Canadá al mundo,” el descubrimiento de la insulina por Sir Frederick Banting hace casi 100 años se considera una de las contribuciones en investigación médica más importantes en la historia canadiense, pues salvó la vida de millones de personas y transformó la atención médica. Esto no quita que Canadá actualmente está en la lista de la Federación Internacional de Diabetes de los países de la OCDE (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico) con mayor prevalencia de esta enfermedad: el número de canadienses que hoy vive con diabetes se ha duplicado desde el 2000. En 2015, Canadá gastó un total de 15 mil millones de dólares en costos directos en atención sanitaria, lo que la ubica entre los diez primeros países del mundo en nivel de gastos relacionados a la diabetes.

EL ENFOQUE INNOVADOR DE CANADÁ

Reconociendo que un problema complejo requiere soluciones multifactoriales, en 2017 Diabetes Canada se propuso desarrollar una estrategia para reducir la carga de la diabetes en Canadá.

Diabetes Canada se inspiró en las metas 90-90-90 establecidas por la comunidad mundial del VIH/Sida. En 2014, partiendo de la revisión de pruebas y largas discusiones con distintas partes interesadas, ONUSIDA estableció las siguientes metas para el 2030: que el 90 de las personas con VIH/Sida conozca su estatus serológico; que el 90 por ciento reciba medicamentos para suprimir el virus; y que el 90 por ciento alcance una carga viral lo suficientemente baja para proteger la salud de cada individuo e impedir la transmisión del virus. Esta meta, que guía a los gobiernos del mundo a enfocarse en tácticas basadas en pruebas empíricas para abordar el VIH/Sida, ya se ha alcanzado en varios países.

Para enfrentar la diabetes, convocamos a un grupo de más de 120 actores de casi 100 organizaciones a lo largo de Canadá para desarrollar un marco estratégico. Los grupos de trabajo estuvieron compuestos por médicos, legisladores, organizaciones no gubernamentales, socios de la industria y, de manera crucial, numerosos pacientes y defensores de pacientes. Juntos crearon una estrategia llamada Diabetes 360°, diseñada para ser adaptada en cada región de Canadá, que ofrece al país un marco común y una serie de recomendaciones con bases empíricas y cuatro objetivos:



**RUSSELL
WILLIAMS**

Vicepresidente Senior,
Mission, Diabetes Canada

1. Que el 90 por ciento de los canadienses viva en un ambiente que promueve el bienestar y no promueve el desarrollo de la diabetes tipo 2 o las complicaciones de la diabetes.
2. Que el 90 por ciento de los canadienses conozca su estatus de diabetes (si tienen la enfermedad o están en riesgo de desarrollarla).
3. Que el 90 por ciento de los canadienses con diabetes participe en intervenciones para proteger su salud y prevenir complicaciones.
4. Que el 90 por ciento de los canadienses que participa en estas intervenciones esté alcanzando mejores resultados de salud.

Este enfoque innovador reconoce que para prevenir o retrasar el desarrollo de la diabetes tipo 2 debemos aprovechar medidas políticas de base amplia para abordar inequidades sanitarias fundamentales, poner fin a la inseguridad alimentaria, promover comportamientos saludables y actividad física regular y apoyar investigación en curso. Para lograr que todos los ciudadanos conozcan su estatus de diabetes, Canadá tendrá que colaborar con diversos socios para ofrecer programas efectivos de detección de la enfermedad en las comunidades.

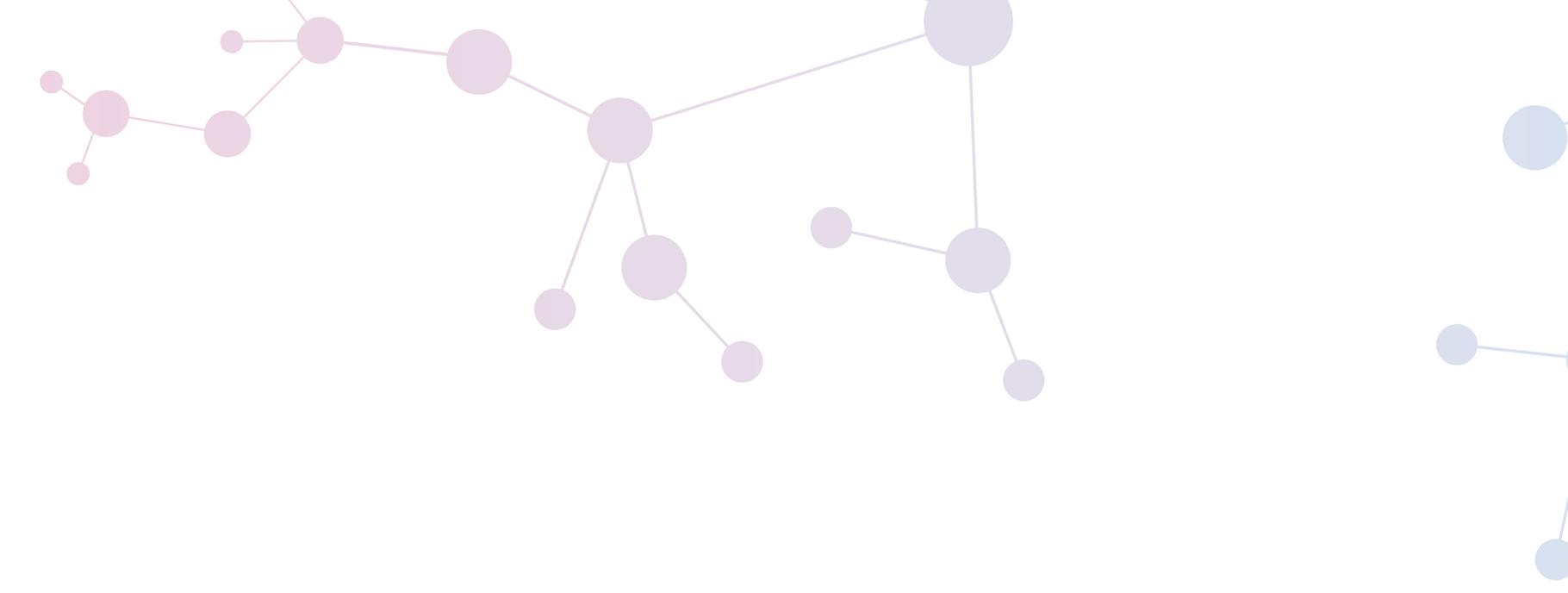
Esta optimización sistémica y basada en pruebas del sistema de salud implica construir y aprovechar un almacén de datos y métricas que vincula expedientes médicos electrónicos, control y datos de farmacias y laboratorios para tener una imagen más clara de la carga de la diabetes en Canadá. El almacén de datos será utilizado para entender mejor la salud de los pacientes y con el tiempo incluirá todos los programas y servicios ofrecidos a las personas con diabetes, para que estos programas sean continuamente optimizados para producir los mejores resultados de salud posibles.

La diabetes es una enfermedad que es en gran medida autocontrolada. Quienes viven con diabetes deben tener acceso a los medicamentos, dispositivos y suministros necesarios, al igual que a educación comunitaria y apoyos para vivir mejor con una enfermedad crónica. Por medio de políticas públicas con bases empíricas y un marco organizado de defensa de los pacientes, veremos un aumento en apoyos que aseguren un mejor y más rápido acceso a nuevos medicamentos y dispositivos. Ya hemos avanzado en la mayoría de las jurisdicciones en Canadá siguiendo las recomendaciones de las Pautas de Práctica Clínica de Diabetes Canada para el análisis de glucosa en sangre. Además, un enfoque coordinado tendrá como objetivo proporcionar una cobertura apropiada para dispositivos y suministros, incluyendo bombas de insulina o monitores de glucosa, que puede mejorar dramáticamente el control glucémico y reducir las complicaciones relacionadas con la diabetes.

Diabetes 360° aprovechará las colaboraciones público-privadas para beneficiar al mayor número de personas en el menor tiempo posible. Por ejemplo, las farmacias o supermercados pueden ofrecer servicios de tamizaje o clínicas de educación; las farmacéuticas o fabricantes de dispositivos pueden proporcionar experiencia médica o recursos para reunir a grupos de interés y planear implementación; las empresas de tecnología pueden ayudar con la transferencia de conocimiento o la creación de un portal de recursos para pacientes. Las posibilidades son infinitas.

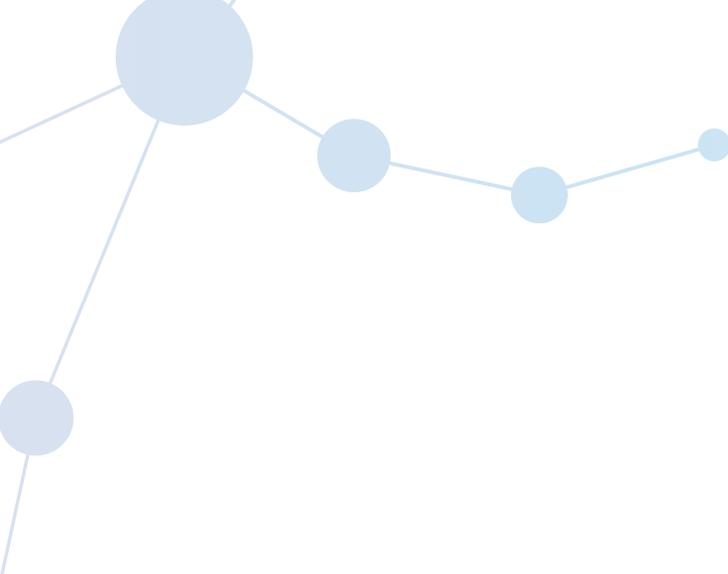
CONCLUSIONES

Hasta que los actores de todas las áreas involucradas se unan para abordar todos los elementos que contribuyen a la pandemia mundial de diabetes, nos enfrentamos a un futuro en el que un número mayor de nuestros amigos y familiares batallarán con esta enfermedad. Pero si colaboramos para implementar un enfoque holístico, innovador, con bases empíricas como Diabetes 360°, podemos ayudar a mejorar y proteger la salud de millones de personas en Canadá y alrededor del mundo. Hagamos que la diabetes se vuelva un tema que solo esté en los libros de historia.



Referencias

- 1 Kenneth S. Polonsky. The Past 200 Years in Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2012; 367:1332-1340. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra110560>
- 2 Nacional Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. What is diabetes? <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/what-is-diabetes>. Publicado en diciembre de 2016. Consultado el 4 de enero de 2020.
- 3 Nacional Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. What is diabetes? <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/what-is-diabetes>. Publicado en diciembre de 2016. Consultado el 4 de enero de 2020.
- 4 André Picard. Insulin: The Canadian discovery that has saved millions of lives, en *The Globe and Mail*. 3 de julio de 2017. <https://www.theglobeandmail.com/news/national/canada-150/insulin-the-canadian-discovery-that-has-saved-millions-of-lives/article35537847/>
- 5 Quianzon, Celeste C, and Issam Cheikh. History of insulin. *Journal of community hospital internal medicine perspectives* vol. 2,2 10.3402/jchimp.v2i2.18701. 16 Jul. 2012, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3714061/>
- 6 American Diabetes Organization. The History of a Wonderful Thing We Call Insulin. <https://www.diabetes.org/blog/history-wonderful-thing-we-call-insulin>. Última revisión el 18 de julio de 2019. Consultado el 5 de enero de 2020.
- 7 Celeste Quianzon et al. "History of current non-insulin medications for diabetes mellitus." *Journal of community hospital internal medicine perspectives* vol. 2,3 10.3402/jchimp.v2i3.19081. 15 Oct. 2012, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3714066/>
- 8 Clifford J. Bailey. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. Septiembre 2017, Volume 60, Issue 9, pp 1566–1576. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-017-4318-z>
- 9 María Guadalupe Castro et al. La metformina y sus aplicaciones actuales en la clínica. *Medicina Interna de México*. Volumen 30, Núm. 5, septiembre-octubre, 2014. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2014/mim145i.pdf>
- 10 UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet*. 1998 Sep 12;352:854-65. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9742977>
- 11 Abdelgadir, Elamin et al. "Effect of Metformin on Different Non-Diabetes Related Conditions, a Special Focus on Malignant Conditions: Review of Literature." *Journal of clinical medicine research* vol. 9,5 (2017): 388-395. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5380171/>
- 12 Nasri, Hamid, y Mahmoud Rafeian-Kopaei. "Metformin: Current knowledge." *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences* vol. 19,7 (2014): 658-64. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4214027>
- 13 Clifford J. Bailey. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. Septiembre 2017, Volume 60, Issue 9, pp 1566–1576. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-017-4318-z>
- 14 Diabetes Québec. Treating Diabetes: 1921 to the Present Day. <https://www.diabete.qc.ca/en/understand-diabetes/all-about-diabetes/history-of-diabetes/treating-diabetes-1921-to-the-present-day/>. Actualizado en julio de 2018. Consultado el 11 de enero de 2020.
- 15 Wayman Wendell Cheatham. Peroxisome proliferator-activated receptor translational research and clinical experience. *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 91, Issue 1, January 2010, Pages 262S–266S. <https://academic.oup.com/ajcn/article/91/1/262S/4597129>
- 16 Diabetes.co.uk. Thiazolidinediones (Glitazones). <https://www.diabetes.co.uk/diabetes-medication/thiazolidinediones.html>. Publicado el 15 de enero de 2019. Consultado el 7 de enero de 2020.
- 17 Jia Liu y Lu-Ning Wang. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists for preventing recurrent stroke and other vascular events in people with stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Systematic Review*. 9 de octubre de 2019. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010693.pub5/full>
- 18 Romesh Khadori. Type 2 Diabetes Mellitus Treatment & Management. *Medscape*. <https://emedicine.medscape.com/article/117853-treatment#d9>. Actualizado el 4 de diciembre de 2019. Consultado el 7 de enero de 2020.
- 19 Kim, Wook, y Josephine M Egan. "The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment." *Pharmacological reviews* vol. 60,4 (2008): 470-512. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2696340>
- 20 Mayo Clinic. Agonistas del GLP-1: fármacos para la diabetes y pérdida de peso. Publicado el 24 de enero de 2019. Consultado el 7 de enero de 2020. <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/type-2-diabetes/expert-answers/byetta/faq-20057955>
- 21 Pathak, Rolee, and Mary Barna Bridgeman. "Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors In the Management of Diabetes." *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management* vol. 35,9 (2010): 509-13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2957740/>
- 22 Nacional Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Story of Discovery: SGLT2 inhibitors: harnessing the kidneys to help treat diabetes. <https://www.niddk.nih.gov/news/archive/2016/story-discovery-sgl2-inhibitors-harnessing-kidneys-help-treat-diabetes>. Publicado el 9 de junio de 2016. Consultado el 7 de enero de 2020.
- 23 Raymond A. Plodkowski et al. "SGLT2 Inhibitors for Type 2 Diabetes Mellitus Treatment." *Federal practitioner : for the health care professionals of the VA, DoD, and PHS* vol. 32,Suppl 11 (2015): 8S-15S. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6375399>
- 24 Bernard Zinman et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2015; 373:2117-2128. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1504720>
- 25 Boehringer-Ingelheim. Initial results from the EMPRISE real-world study of empagliflozin compared with DPP-4 inhibitors presented at ACC.19 and AMCP 2019. 28 de marzo de 2019. <https://www.boehringer-ingenheim.com/EMPRISE-real-world-study-results>



26 Vlado Perkovic et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *The New England Journal of Medicine*. 019; 380:2295-2306. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1811744>

27 NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *The Lancet*. Volume 387, issue 10027, p. 1513-1530, Abril 09, 2016. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/issue/vol387no10027/PIIS0140-6736\(16\)X0016-5](https://www.thelancet.com/journals/lancet/issue/vol387no10027/PIIS0140-6736(16)X0016-5)

28 International Diabetes Federation. *2019 IDF Diabetes Atlas*. Disponible en <https://diabetesatlas.org>. Consultado el 10 de enero de 2020.

29 Joan MacCracken y Hoel Donna, "From ants to analogues. Puzzles and promises in diabetes management.", *Postgraduate Medicine* 101 (4) (abril de 1997): 138-50. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3810/pgm.1997.04.195>

30 Diabetes.co.uk. Diabetes Life Expectancy. <https://www.diabetes.co.uk/diabetes-life-expectancy.html>. Publicado el 15 de enero de 2019. Consultado el 11 de enero de 2020.

31 White, John R Jr. "A Brief History of the Development of Diabetes Medications." *Diabetes spectrum : a publication of the American Diabetes Association* vol. 27,2 (2014): 82-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4522877/#B5>

32 International Diabetes Federation. *2019 IDF Diabetes Atlas*. Disponible en <https://diabetesatlas.org>. Consultado el 10 de enero de 2020.

33 Holt, Richard I G et al. "Diabetes and depression." *Current diabetes reports* vol. 14,6 (2014): 491. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4476048>

34 International Diabetes Federation. *2019 IDF Diabetes Atlas*. Disponible en <https://diabetesatlas.org>. Consultado el 10 de enero de 2020.

35 European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 29 de enero de 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prevention-diabetes-mellitus-revision_en.pdf. Consultado el 15 de enero de 2020.

36 IPFMA. Tackling Global Health Alliances: Diabetes. <https://www.ifpma.org/subtopics/diabetes/>. Consultado el 15 de enero de 2020.

37 Tamara Goldberg y Elaine Wong. "Afrezza (Insulin Human) Inhalation Powder: A New Inhaled Insulin for the Management Of Type-1 or Type-2 Diabetes Mellitus." *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management* vol. 40,11 (2015): 735-41. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4634344/>

38 Massachusetts Institute of Technology. "New pill can deliver insulin through the stomach". <https://www.sciencedaily.com/releases/2019/02/190207142206.htm>. 7 de febrero de 2019. Consultado el 15 de enero de 2020.

39 Diabetes UK. Research spotlight – retraining the immune system to fight Type 1 diabetes. <https://www.diabetes.org.uk/research/research-round-up/research-spotlight/research-spotlight-a-vaccine-for-type-1-diabetes>. Consultado el 15 de enero de 2020.

40 Drug Development Delivery. Neovacs Reports First Positive Immunogenicity Results. <https://drug-dev.com/neovacs-reports-first-positive-immunogenicity-results/>. Consultado el 16 de enero de 2020.

41 Madeleine Armstrong y Jonathan Gardner, "Regenerating insulin-producing cells the next big thing in diabetes", en *Vantage*. 6 de agosto de 2018. <https://www.evaluate.com/vantage/articles/analysis/spotlight/regenerating-insulin-producing-cells-next-big-thing-diabetes>

42 Clara Rodríguez Fernández, "The Three Steps Needed to Fully Automate the Artificial Pancreas". En *Labiotech*. 11 de marzo de 2019. <https://www.labiotech.eu/features/artificial-pancreas-diabetes/>

43 Laura Sharkey, "New technology better controls type 1 diabetes", en *Medical News Today*. 27 de octubre de 2019. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/326801.php#1>

44 Novo Nordisk Annual Report 2018. https://www.novonordisk.com/content/dam/Denmark/HQ/investors/irmaterial/annual_report/2019/NN-AR18_UK_Online.pdf. Consultado el 13 de enero de 2020.

45 Comunicado de prensa. FDA approves new treatment for pediatric patients with type 2 diabetes. 17 de junio de 2019. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-pediatric-patients-type-2-diabetes>. Consultado el 11 de enero de 2020.

46 Eli Lilly. Lilly's tirzepatide demonstrates benefits in data presented at the American Diabetes Association's® 79th Scientific Sessions®. <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-tirzepatide-demonstrates-benefits-data-presented-american>. 8 de junio de 2019. Consultado el 13 de enero de 2020.

47 Comunicado de prensa. Results for Bimagrab in Obesity and Type 2 Diabetes Presented by MorphoSys's Partner. 11 de noviembre de 2019. <https://www.marketwatch.com/press-release/results-for-bimagrab-in-obesity-and-type-2-diabetes-presented-by-morphosys-partner-2019-11-11>. Consultado el 11 de enero de 2020.

48 Aoife Egan y Adrian Vella. TTP399: an investigational liver-selective glucokinase (GK) activator as a potential treatment for type 2 diabetes. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2019, 28:9, 741-747. <https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1654993>

49 Rosalba Rojas Martínez et al. Prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en México. *Salud Pública de México*. Cuernavaca, v. 60, n. 3, p. 224-232, jun. 2018 <https://bit.ly/2Vlz5TQ>