



# EN BUSCA DE LA CURA DEFINITIVA CONTRA LA DIABETES

Josefat Gregorio-Jorge<sup>1</sup> y Candy Ramírez-Zavaleta<sup>2</sup>

<sup>1</sup> CONACYT - Centro de Investigación en Biotecnología Aplicada del Instituto Politécnico Nacional (CIBA-IPN) - Tlaxcala, México

<sup>2</sup> Department of Biomolecular Chemistry, School of Medicine, University of Wisconsin-Madison, United States

## Resumen

Hace miles de años, el estilo de vida nómada de los seres humanos requería de la búsqueda constante de alimentos. Por ello, en términos evolutivos, los seres humanos estamos diseñados para buscar y consumir alimentos ricos en calorías. En la vida moderna, la escasez de alimentos ya no es un problema. Por si fuera poco, estamos inundados de alimentos ricos en grasas y azúcares, que, combinado con un estilo de vida sedentario, han resultado en una epidemia de obesidad y otros problemas relacionados, como la diabetes, las enfermedades cardíacas y el cáncer. A pesar de que existe información acerca de que el ejercicio y la restricción calórica ayudan a prevenir y tratar la diabetes, la epidemia de obesidad y diabetes sigue creciendo y se necesitan nuevos medicamentos para tratar este problema. Descubrimientos recientes parecen muy prometedores sobre una solución al problema de la diabetes, aunque es necesario más investigación para encontrar una cura definitiva.

Palabras clave: diabetes, insulina, páncreas, células troncales, células beta.

La diabetes es un desorden del metabolismo

En condiciones normales, el consumo de los alimentos y su posterior digestión en el tracto digestivo provoca un aumento en los niveles de azúcar (glucosa) en la sangre. Para contrarrestar este aumento de azúcar en la sangre, el páncreas produce una hormona llamada insulina que transporta el azúcar al interior de las células del cuerpo para usarlo como fuente de energía. En pocas palabras, la insulina es la llave que permite el paso de la glucosa de la sangre a las células, y como consecuencia los niveles de azúcar en la sangre regresan a sus rangos normales (Figura 1). Contrariamente, cuando los niveles de azúcar en la sangre son muy bajos, por ejemplo, debido a la falta de consumo de alimentos, el páncreas produce glucagón, una hormona que hace que el hígado libere azúcar hacia el torrente sanguíneo para compensar los bajos niveles de azúcar en la sangre (1, 2).

En las personas que padecen diabetes, los niveles de azúcar en la sangre se mantienen elevados, incluso si no han consumido alimentos. Estos niveles elevados de azúcar en la sangre se deben a que la insulina es poca, nula o de mala calidad. Esta condición representa un

desarrollar diabetes tipo 2 en los años subsecuentes (1).

La diabetes en números

En 2014 la prevalencia mundial de la diabetes fue del 9% entre los adultos mayores de 18 años. Tan solo en el 2012 fallecieron 1.5 millones de personas como consecuencia directa de la diabetes. De esta cifra, más del 80% de las muertes se registró en países de ingresos bajos y medios (3), y de acuerdo a las predicciones de la Organización Mundial de la Salud, la diabetes será la séptima causa de mortalidad en el 2030 (4).

México es un país profundamente afectado por la diabetes. Según datos derivados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012, el 9.2% de la población adulta en México (aproximadamente 6.4 millones de personas) ha sido diagnosticada con diabetes. No obstante, esta situación es más preocupante si se considera que existen personas diabéticas que aún no han sido diagnosticadas y que incrementarían considerablemente las estimaciones actuales. En cuanto a la mortalidad por diabetes, de acuerdo con datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en 2011 este padecimiento fue responsable del 13.7 % de las defunciones, lo que la situó como la primera causa de mortalidad en el país. Recientemente, en 2014 se presentaron 80,788 muertes por diabetes en México, es decir, una tasa de 69.8 por cada 100,000 habitantes (5). La mortalidad por diabetes tipo I es muy baja, mientras que la mortalidad por la diabetes tipo II es muy alta (Figura 2). Llama la atención que las muertes ocasionadas por la diabetes tipo II sea tan alta, considerando que esta enfermedad se relaciona con el estilo de vida y se puede prevenir.

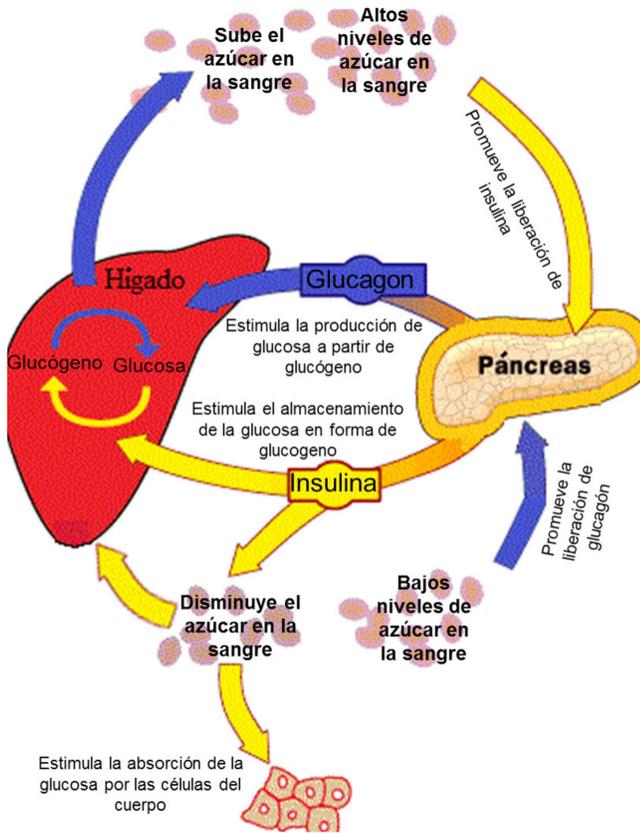


Figura 1. El páncreas controla los niveles de azúcar en la sangre. El páncreas produce insulina en respuesta a los altos niveles de azúcar en la sangre, mientras que en condiciones de bajos niveles de azúcar secreta glucagón. Modificado de Shatsky, R. 2011 (2).

riesgo a la salud, ya sea de forma inmediata o a largo plazo. La ceguera, el daño renal y al sistema nervioso, son algunas consecuencias graves de la diabetes. La diabetes también puede causar enfermedades cardíacas, derrame cerebral y en algunos casos la amputación de extremidades. Los tipos más comunes de diabetes son el tipo I, el tipo 2 y la prediabetes. La diabetes tipo I se debe a que el páncreas es atacado por el sistema inmune y se merma la producción de insulina, mientras que la diabetes tipo 2 está asociada a la obesidad y la falta de actividad física. En la prediabetes los niveles de azúcar en la sangre son más altos que lo normal, pero no lo suficientemente elevados para llamarla diabetes. Es el caso de la diabetes gestacional que se presenta durante el embarazo y que incrementa el riesgo de

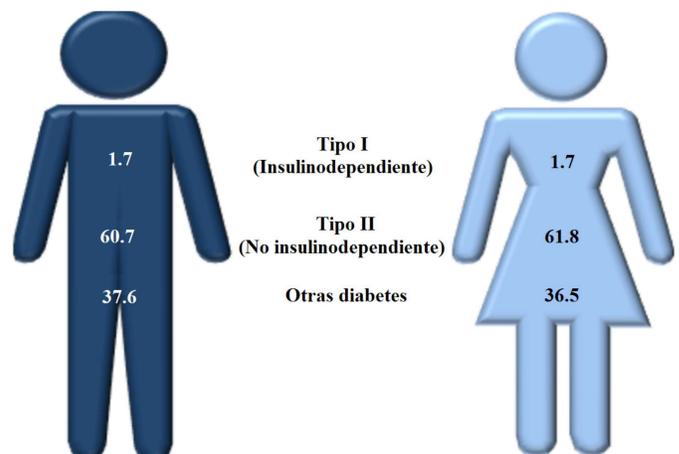


Figura 2. Distribución de muertes por tipo de diabetes según sexo. Número de muertes por cada 100 defunciones registradas. Fuente: INEGI 2013 (6).

La obesidad es la principal causa de la diabetes

El desarrollo de la diabetes en una persona depende de factores genéticos, pero también de otros factores como el estilo de vida o los factores ambientales. Entre los factores ambientales se encuentran las infecciones virales o la exposición a toxinas. El factor de riesgo más importante para desarrollar diabetes es padecer sobrepeso u obesidad. La obesidad es una enfermedad que deriva de muchos factores genéticos, sociales y ambientales, así como de los estilos de vida que se adoptan y que están determinados por las condiciones sociales y económicas (7). La obesidad se caracteriza por la acumulación de grasa corporal y como consecuencia un incremento en el peso. A nivel mundial, México ocupa el primer lugar en obesidad infantil y el segundo lugar en obesidad de adultos (7). De acuerdo a los datos del INEGI, hace sólo cuatro décadas la desnutrición y las enfermedades infecciosas eran los mayores problemas de salud pública en México. Actualmente, la obesidad, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades crónicas no transmisibles son los mayores problemas en materia de salud. De 1980 a 2013, el número de muertes por casos de diabetes en México se ha incrementado considerablemente, y de ser la novena causa de mortalidad en 1980, se convirtió en la tercera en 1997 y la primera en 2013 (7, 8).

¿Cómo se trata la diabetes actualmente?

El control de azúcar en la sangre es el principal objetivo del tratamiento de la diabetes. Este control ayuda a prevenir las complicaciones de la enfermedad. La diabetes tipo 1 se trata con inyecciones de insulina, así como con cambios en la dieta y el ejercicio. Por su parte, la diabetes de tipo 2 se puede tratar con inyecciones de insulina, o bien con medicamentos no relacionados a la insulina, así como con la reducción de peso y cambios en la dieta. Los medicamentos no relacionados a la insulina ayudan a mantener los niveles normales de azúcar en la sangre de diferentes maneras, por ejemplo, estimulando la producción de insulina en el páncreas, disminuyendo la absorción de los azúcares en el intestino, incrementando la capacidad del cuerpo para usar eficientemente la insulina, disminuyendo la liberación de azúcar a través del hígado, o aumentando la eliminación de la glucosa a través de la orina (9).

Nuevas alternativas para combatir la diabetes

En la actualidad, las personas con diabetes están sometidas continuamente a inyecciones dolorosas

de insulina para controlar la enfermedad. Si bien este enfoque ha mejorado la calidad de vida de las personas diabéticas durante el último medio siglo, son procedimientos invasivos, desgastantes y costosos.

Investigadores de la Universidad de Carolina del Norte en Estados Unidos han desarrollado un parche de insulina inteligente que evitaría las tediosas y dolorosas inyecciones de insulina (10). El parche funciona como un páncreas artificial, ya que puede detectar y nivelar automáticamente los niveles de azúcar en la sangre. Dicho parche es un cuadrado delgado hecho de silicón que contiene más de cien micro-agujas. Cada micro-aguja contiene insulina y un detector que mide los niveles de azúcar en la sangre. Cuando los niveles de azúcar en la sangre empiezan a subir, las agujas diminutas suministran la dosis necesaria de insulina de forma rápida y sin dolor. Hasta ahora el parche sólo se ha probado en ratones con resultados muy prometedores, ya que mostró la capacidad de disminuir los niveles de azúcar en sangre durante un máximo de nueve horas. Los investigadores esperan que algún día, las inyecciones de insulina sean cosa del pasado.

Otro tratamiento novedoso que sugieren varios especialistas alrededor del mundo es la cirugía del estómago o el intestino. Aunque suena totalmente radical y diferente a los tratamientos convencionales, múltiples ensayos clínicos durante los últimos 100 años demuestran que la cirugía gastrointestinal puede mejorar los niveles de azúcar en la sangre con más eficacia que cualquier intervención farmacológica o cambios de estilo de vida (Figura 3) (11).

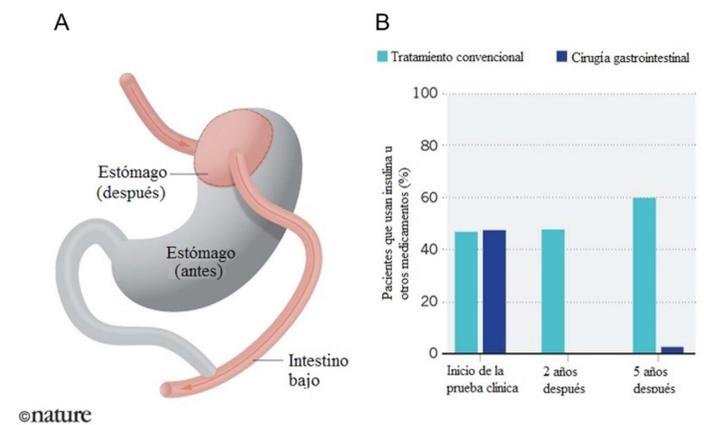


Figura 3. La cirugía gastrointestinal mejora la salud de los diabéticos. El estómago es reducido al tamaño de una bolsa pequeña y se conecta directamente al intestino (A). En una prueba clínica, los pacientes con cirugía gastrointestinal no requirieron el uso de insulina u otros medicamentos después de un seguimiento por cinco años (B). Modificada de Mingrone, G. et al. 2015 (11) y Rubino, F. 2016 (12).

Los efectos benéficos de esta cirugía son varios, ya que además de reducir la mortalidad relacionada con la diabetes, también reduce los ataques cardíacos y los derrames cerebrovasculares. Esta nueva opción para tratar la diabetes ha surgido después de casi un siglo de observaciones clínicas y aunque no todas las personas diabéticas son candidatas a este tipo de tratamiento, nos obliga a ver la enfermedad con otros ojos y revitaliza la esperanza de encontrar una cura en un futuro no muy lejano (12; 13).

Por último, avances recientes en el campo de las células troncales han reavivado la esperanza de encontrar una cura para la diabetes. Estos han sido posibles gracias al entendimiento de los componentes celulares del páncreas. Por ejemplo, se sabe que las células del páncreas se dividen en células alfa y células beta. Las células alfa producen glucagón, mientras que las células beta son las encargadas de producir la insulina. Con este conocimiento, en el laboratorio ya se han podido crear células muy parecidas a las células beta del páncreas, aunque han fallado en comportarse como células beta reales al ser trasplantadas en ratones que padecen diabetes. No obstante, un nuevo descubrimiento en el Instituto Salk de Estados Unidos ha cambiado el panorama y parece indicar el camino hacia una posible cura de la diabetes (14).

Las células troncales: hacia una cura definitiva para la diabetes

Uno de los grandes objetivos que se persigue en medicina es el uso de las células del propio paciente para corregir un defecto en cualquier órgano o tejido. En este sentido, las células troncales ofrecen una solución promisoriosa por tener la capacidad de convertirse en diversos tipos celulares, incluyendo las células que forman al páncreas. La ventaja de usar las células del propio paciente es que el cuerpo no rechaza el nuevo tejido y se evita la necesidad de fármacos inmunosupresores. Previamente, varios laboratorios en el mundo habían producido células beta a partir de células troncales. Sin embargo, tales células se comportaban en un 90% como las células beta del páncreas. En términos funcionales, un 90% no es suficiente según la opinión del Dr. Evans, un biólogo molecular del Instituto Salk (15). De hecho, una de las fallas de las células beta generadas a partir de las células troncales es que no son capaces de producir insulina cuando se las expone a altos niveles de azúcar. La producción de insulina en respuesta a altos niveles

de azúcar en la sangre es una característica propia de las células beta maduras. La maduración de las células beta ocurre después del nacimiento y es un paso clave para regular los niveles de azúcar en la sangre (16). La transición de la etapa de lactancia al consumo de alimentos ricos en carbohidratos es una de las señales para la maduración de las células beta del páncreas. No obstante, se desconocían los detalles de los mecanismos moleculares involucrados durante este proceso de maduración de las células beta.

En el laboratorio del Dr. Evans se ha descubierto la clave para que las células beta producidas a partir de células troncales se comporten en un 100% como las células beta del páncreas (17). El Dr. Evans y su equipo monitorearon la maduración de las células beta de ratones e identificaron un gen clave para este proceso. Al aplicar este conocimiento a las células beta casi funcionales generadas a partir de células troncales, se encontró que dicho gen enciende la maquinaria para que las células beta casi funcionales adquieran la capacidad de detectar los niveles elevados de azúcar y liberar insulina (Figura 4). Sorprendentemente, cuando

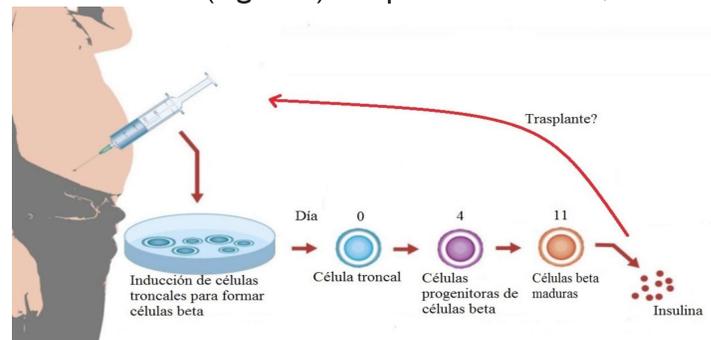


Figura 4. Formación de células beta a partir de células troncales. Las células troncales provenientes del paciente con diabetes se incuban en condiciones propicias en el laboratorio para la formación de células beta maduras. Posteriormente, estas células maduras se implantan en el páncreas del paciente para revertir la enfermedad. Modificada de Saxena, P. et al. 2016 (18).

estas células se trasplantaron en ratones con diabetes, los niveles de glucosa volvieron a los niveles normales. Aunque los experimentos hasta ahora han sido en roedores, los resultados indican que es posible revertir la diabetes mediante el trasplante de células beta modificadas provenientes del mismo individuo, por lo que ya se está planeando realizar pruebas en primates. Los primates desarrollan diabetes de una manera muy similar a los seres humanos, por lo que, si funciona en los primates, la probabilidad de que funcione en humanos es muy alta (15). Si esta estrategia funciona, algún día se podrán reemplazar las tediosas inyecciones de insulina con una inyección de células.

## Conclusión

La búsqueda de una cura definitiva contra la diabetes lleva casi 100 años desde que se descubrió, en 1922, que la insulina era la clave para regular los niveles de azúcar en la sangre. Sin embargo, la diabetes es una enfermedad compleja y requiere de un enfoque multidisciplinario para la generación de conocimiento suficiente que ayude a diagnosticar oportunamente y prevenir la enfermedad. Y lo más importante, si la enfermedad ya está presente, lo ideal sería revertir la enfermedad. Los recientes avances científicos parecen indicar el camino para encontrar la cura definitiva contra la diabetes. Ya sea usar un parche que simula el páncreas, someterse a una cirugía gastrointestinal o recibir células propias, la idea es la misma; es decir, que las personas diabéticas se independicen de la necesidad del suministro diario de insulina.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kharroubi, A.T., and Darwish, H.M. 2015. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J. Diabetes*. 6(6): 850–867.
2. Shatsky, R. 2011. Type II diabetes: a beginner's guide. House call, M.D. Available from [www.myhousecallmd.com/tag/glucose-control/](http://www.myhousecallmd.com/tag/glucose-control/) [fecha de revisión 23 Junio 2010].
3. World Health Organization. 2014. Global status report on noncommunicable diseases 2014 Geneva. 1-280.
4. Mathers, C.D., and Loncar, D. 2006. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 3(11): e442.

## THOMSON REUTERS ES EL PROVEEDOR LÍDER MUNDIAL DE SOLUCIONES E INFORMACIÓN INTELIGENTE PARA EMPRESAS Y PROFESIONALES.

Combinamos experiencia en la industria y tecnologías innovadoras para suministrar información esencial para los tomadores de decisiones.

**Web of Science™** – La base de datos de indexación de la investigación científica de todas las áreas de conocimiento líder en el mundo.

**EndNote®** – Herramienta para administrar y organizar su investigación. Gestor de referencias y creación de bibliografía; práctico y sencillo.

**InCites™** – Una vista de 360° del desempeño investigativo de su institución. Métricas sobre producción, financiamiento y reputación.



<http://ip-science.thomsonreuters.com/>



THOMSON REUTERS

5. Fundación IDEA, A.C. 2014. ¿Cómo vamos con la diabetes?. Estado de la política pública. 1-62.

6. INEGI. 2013. Estadísticas a propósito del día mundial de la diabetes. 1-18. Available from [fmdiabetes.org/estadisticas-diabetes-inegi-2013/](http://fmdiabetes.org/estadisticas-diabetes-inegi-2013/) [fecha de revisión 14 Noviembre 2014].

7. Rivera-Dommarco, J.A., Velasco Bernal, A., Hernández-Ávila, M., Aguilar-Salinas, C.A., M., Vadillo-Ortega, F., and Murayama-Rendón, C. 2013. Obesidad en México: recomendaciones para una política de Estado. 1-536.

8. Aguirre Botello, M. 2016. México, principales causas de decesos 1938-2016. México Máximo. Available from [www.mexicomaxico.org/Voto/MortalidadCausas.htm](http://www.mexicomaxico.org/Voto/MortalidadCausas.htm) [fecha de revisión Diciembre 2015]

9. American Diabetes Association. 2010. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 33(Suppl 1): S62-S69.

10. Yu, J., Zhang, Y., Ye, Y., DiSanto, R., Sun, W., Ranson, D., Ligler, F.S., Buse, J.B., and Gu, Z. 2015. Microneedle-array patches loaded with hypoxia-sensitive vesicles provide fast glucose-responsive insulin delivery. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 112(27): 8260-8265.

11. Mingrone, G., Panunzi, S., De Gaetano, A., Guidone, C., Iaconelli, A., Nanni, G., Castagneto, M., Bornstein, S., and Rubino, F. 2015. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet*. 386(9997):964-73.

12. Rubino, F. 2016. Medical research: time to think

differently about diabetes. *Nature*. 533(7604):459-61.

13. Rubino, F., Nathan, D.M., Eckel, R.H., Schauer, P.R., Alberti, K.G., Zimmet, P.Z., Del Prato, S., Ji, L., Sadikot, S.M., Herman, W.H., Amiel, S.A., Kaplan, L.M., Taroncher-Oldenburg, G., and Cummings, D.E. 2016. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations. *Diabetes Care*. 39(6):861-77.

14. Shirakawa, J., and Kulkarni, R.N. 2016. ERRγ-A new player in β cell maturation. *Cell Metab*. 23(5):765-7.

15. Intagliata, C. 2016. Transforming stem cells into diabetes beaters. *Scientific American*. Available from [scientificamerican.com/podcast/episode/transforming-stem-cells-into-diabetes-beaters/](http://scientificamerican.com/podcast/episode/transforming-stem-cells-into-diabetes-beaters/) [fecha de revisión 13 Abril 2016].

16. Otonkoski, T., Andersson, S., Knip, M., and Simell, O. 1988. Maturation of insulin response to glucose during human fetal and neonatal development. Studies with perfusion of pancreatic isletlike cell clusters. *Diabetes*. 37(3):286-91.

17. Yoshihara, E., Wei, Z., Lin, C.S., Fang, S., Ahmadian, M., Kida, Y., Tseng, T., Dai, Y., Yu, R.T., Liddle, C., Atkins, A.R., Downes, M., and Evans, R.M. 2016. ERRγ is required for the metabolic maturation of therapeutically functional glucose-responsive β cells. *Cell Metab*. 23(4):622-34.

18. Saxena, P., Heng, B.C., Bai, P., Folcher, M., Zulewski, H., and Fussenegger, M. 2016. A programmable synthetic lineage-control network that differentiates human iPSCs into glucose-sensitive insulin-secreting beta-like cells. *Nat. Commun*. 7:11247.

**RYE**

**TODO PARA SU LABORATORIO**

Estándares de Absorción Atómico - Reactivos Químicos y de Alta Pureza - Balanzas - Papel Filtro - Bombas Peristálticas - Vidriería

SHEL LAB  
ATAGO  
CORNING  
BROOKFIELD  
MERCK MILLIPORE  
THERMO SCIENTIFIC

EPPENDORF  
WHATMAN  
BECTON DICKINSON  
GILSON  
FERMONT  
THERMO ORION

OHAUS  
HACH

**01 800 7777 RYE (793)**  
**www.reactivosyequipos.com.mx**

Monterrey México Chihuahua Torreón Saltillo Aguascalientes S.L.P Guadalajara Mérida Irapuato y muchas ciudades más!