

A close-up photograph of a metal shopping cart filled with medical supplies. In the foreground, a clear glass vial with a silver cap sits on the cart's wire mesh. Behind it, a white glucose meter with a pink test strip is visible. The cart is on a wooden floor, and a blue bag with the word 'Navi' is partially seen in the background.

LOS NUEVOS RUMBOS DE LA INVESTIGACIÓN EN DIABETES

COMPRENDER MEJOR LA DIABETES Y CÓMO PREVENIRLA, AMPLIAR EL CONOCIMIENTO SOBRE LOS DIFERENTES TIPOS, DIAGNOSTICARLA A TIEMPO Y REDUCIR LAS COMPLICACIONES, ADEMÁS DE DESARROLLAR NUEVAS TERAPIAS ENCAMINADAS A SU CURACIÓN SON ALGUNAS DE LAS PRINCIPALES LÍNEAS QUE MARCAN EL NUEVO RUMBO DE LA INVESTIGACIÓN EN ESTA PATOLOGÍA Y SUS VARIANTES, Y DE LO QUE DEPENDE, EN GRAN PARTE, EVITAR QUE LOS CASOS EN EL MUNDO ALCANCEN LOS 1.300 MILLONES PARA 2050.

La diabetes mellitus es una patología muy compleja que necesita mucha investigación en la prevención, diagnóstico y tratamiento. Resulta fundamental para combatir la actual epidemia global en torno a sus dos tipos más prevalentes: diabetes tipo 1 y tipo 2. El nuevo rumbo de los avances en diagnóstico y tratamiento, así como en el desarrollo de tecnologías innovadoras va a contribuir, sin duda, a un progreso significativo en la comprensión y el manejo de estas patologías.

Actualmente, se puede distinguir un tipo de investigación básica centrada, principalmente, en averiguar las causas que producen la diabetes, sobre todo, en la tipo 1 (DM1), mientras la investigación clínica está más orientada en buscar pautas preventivas, además de nuevas estrategias terapéuticas para mejorar el control de la enfermedad también en diabetes tipo 2 (DM2), que es la más común.

Investigación en diagnóstico

En lo que respecta al diagnóstico, uno de los objetivos de las investigaciones actuales, en el caso de la diabetes tipo 1, pasa por identificar la patología de una forma precoz. Como explica, al respecto, la endocrinóloga **Dra. Anna Novials**, investigadora en el Hospital Clínic-IDIBAPS y en el Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), *"la diabetes tipo 1 es muy dramática, el sistema inmunológico confunde las células beta pancreáticas, que producen la insulina, con agentes extraños y las destruye. Su desencadenamiento se desconoce; prácticamente, no se entiende todavía del todo la causa que la genera, y creo que estamos lejos de encontrarla pese a llevarse años investigándose sobre el sistema inmunológico"*.

Por su parte, el **Dr. Manuel Aguilar**, jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz y director del Instituto de Investigación e Innovación Biomédica de Cádiz (INIBICA), considera que *"todavía estamos ante un desarrollo muy pobre en cuanto a prevención de la diabetes tipo 1 y ello conlleva un problema añadido en cuanto a lo que puede suponer de estrés y de angustia para una familia que sabe que su hijo va a desarrollar dicha patología y no puede hacer nada por evitarlo"*.

Precisamente, parte de la investigación en diabetes tipo 1 se centra en averiguar la causa de por qué el sistema inmunitario reacciona de esa manera contra las células beta pancreáticas y en cómo detener ese ataque. Las células beta pancreáticas son las encargadas de regular la homeostasis de la glucosa en sangre al producir y secretar insulina en respuesta a los cambios en los niveles de dicha glucosa en sangre.

En el caso de la diabetes tipo 2, de acuerdo con el **Dr. Francisco José Tinahones**, endocrinólogo y director científico del Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA) *"está provocada, fundamentalmente, por un estilo de vida no saludable en personas que tienen sobrepeso u obesidad. Una de las consecuencias es que impide que la insulina produzca su efecto, lo que ocasiona, por lo general en personas afectadas por la obesidad, una subida de azúcar y de glucemia, precisamente, porque dicha insulina no produce el efecto esperado al toparse con una resistencia a la acción de la misma"*.

"En nuestro instituto -añade- llevamos varias líneas de investigación sobre diabetes, probablemente, una de las más importantes es la de analizar qué factores ambientales influyen en la aparición de la diabetes tipo 2, al margen de los estilos de vida, entre ellos la microbiota, y cómo pueden influir en la evolución de la patología, además de su control una vez ya está establecida".

Según la Dra. Novials, *"en este terreno hay bastante investigación, y en concreto, sobre la comunicación entre tejidos: páncreas, hígado, cerebro, tejido adiposo, músculo, intestino, etc., para entender la diabetes del tipo 2"*. Como explica, al respecto, esta endocrinóloga, *"todos estos tejidos u órganos se comunican entre sí y se pasan información, ello quiere decir que si un órgano empieza a dañarse como puede ser el hígado debido, por ejemplo, a la ingesta masiva de grasa, hasta convertirse en un hígado graso con mucho tejido adiposo, las células de estos tejidos se alteran y comienzan a fabricar diferentes moléculas. "Estas moléculas -añade- que se pueden liberar de un tejido portan una información a otro tejido para que también intente defenderse o atacar y empeorar. De esa forma, se pueden encontrar moléculas diana en otros órganos que podrían servir como biomarcadores"*.

LA DIABETES MELLITUS ES UNA PATOLOGÍA MUY COMPLEJA QUE NECESITA MUCHA INVESTIGACIÓN EN LA PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Otro tipo de diabetes, no menos importante, es la gestacional. En este terreno trabaja el Grupo de Investigación del Dr. Aguilar en el IBIMICA. *"Estamos investigando en diabetes mellitus gestacional, analizando los parámetros que se pueden predecir. Además, estamos siguiendo una cohorte postparto para tener en cuenta qué mujeres desarrollan diabetes o eventos relacionados con ella"*.

Investigación en nuevas terapias

La investigación en terapias farmacológicas para controlar la glucemia, el desarrollo de insulinas de acción prolongada y sistemas de administración innovadores, así como los avances en terapias génicas y celulares son algunas de las líneas de investigación terapéutica, actualmente, para la diabetes tipo 1.

Otra vía que se ha explorado en los últimos 20 años, según cita el Dr. Tinahones, es la del tratamiento con células madre aunque, considera que *"de momento, no parece haber nada claro al respecto ni a corto ni a medio plazo para poder aplicarse a los pacientes"*.

Con respecto a dicha terapia, la Dra. Novials expone que *"puede emplearse en diabetes tipo 1 como terapia sustitutiva, es decir, para reemplazar las células productoras de insulina. Nosotros tenemos un grupo que trabaja en intentar hacer estas células, obtenerlas, por ejemplo, del tejido subcutáneo y manipularlas para que puedan producir insulina"*.

No obstante, como reconoce dicha investigadora *"no sirve para abordar la causa*



Dra. Anna Novials



Dr. Manuel Aguilar



Dr. Francisco José Tinahones

que produce la destrucción de las misma, dado que es posible que, transcurrido un tiempo, cinco años, por ejemplo, las células trasplantadas vuelvan a ser atacadas, además de otros inconvenientes como el coste, etc.”

Otros obstáculos, de cara a la terapia con células madre, según constatan algunos estudios recientes, pasan por la inmadurez funcional de las células beta derivadas de células madre, el riesgo de tumorigénesis y el rechazo inmunitario del injerto, entre otros.

Con respecto a la investigación en otros tratamientos para la diabetes tipo 2, según el Dr. Tinahones, “algunos están orientados a fármacos que logren reducir la glucemia pero también que ayuden a perder peso y a combatir la obesidad, ya que, de esa forma, se vence la resistencia a la insulina”.

LA DIABETES PUEDE CLASIFICARSE EN LAS SIGUIENTES CATEGORÍAS GENERALES:

1. *Diabetes de tipo 1* (debida a la destrucción autoinmune de las células β , que suele conducir a una deficiencia absoluta de insulina, incluida la diabetes autoinmune latente de la edad adulta).
2. *Diabetes de tipo 2* (debida a una pérdida progresiva no autoinmune de la secreción adecuada de insulina por parte de las células β , frecuentemente en un contexto de resistencia a la insulina y síndrome metabólico).
3. *Tipos específicos de diabetes debidos a otras causas, por ejemplo, síndromes de diabetes monogénica* (como la diabetes neonatal y la diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes), enfermedades del páncreas exocrino (como la fibrosis quística y la pancreatitis) y diabetes inducida por fármacos o sustancias químicas (como con el uso de glucocorticoides, en el tratamiento del VIH/SIDA o tras un trasplante de órganos).
4. *Diabetes mellitus gestacional* (diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo que no era claramente diabetes manifiesta antes de la gestación).

Fuente : Recomendaciones de la American Diabetes Association 2023 publicada en *Diabetes Care*

DE MOMENTO, SE HA AVANZADO POCO EN CUANTO A PREVENCIÓN DE LA DIABETES TIPO 1



“Actualmente, disponemos de medicamentos en desarrollo clínico que reducen el peso y, de alguna forma, los pacientes pueden mejorar mucho su control glucémico. Hay casos, incluso en los que se logra la remisión de la diabetes tipo 2”. “El IBIMA actúa como nodo de esos ensayos clínicos multicéntricos para probar estas nuevas herramientas terapéuticas que son muy prometedoras”, agrega dicho experto.

Tecnología e innovación

El número de aplicaciones y herramientas inteligentes que se van sumando a la conocida como ‘tecnología de la diabetes’ cada vez es mayor. Desde bolígrafos de insulina inteligentes, que registran automáticamente cuándo y cuánta insulina se ha inyectado una persona, monitores continuos de glucosa que permiten a las personas controlar sus niveles de azúcar, hasta llegar a la auténtica revolución que ha supuesto disponer de “un páncreas artificial”.

Según el Dr. Tinahones, *“esta es una de las vías que se barajan como futuras para el abordaje de la diabetes tipo 1, incluso, se está abaratando el coste de la tecnología que se precisa para hacer un páncreas artificial diminuto a un coste que no resulte excesivamente elevado. En estos momentos, los pacientes candidatos a esta técnica son los que de alguna forma tienen un peor control, sufren hipoglucemia severa, pero, probablemente, con el paso del tiempo, esta tecnología se podría destinar a todos los diabéticos tipo 1”.*

Como no podía ser de otra manera, la inteligencia artificial también está aquí presente, *“entre otras cosas, para administrar la insulina en ese páncreas artificial en función de las características del paciente”,* según el investigador del IBIMA. También se espera que la inteligencia artificial *“sea capaz de crear un algoritmo individualizado para cada paciente; es muy interesante plantear acoplar la tecnología para diabetes tipo 1 con la inteligencia artificial”,* añade.

Mientras, en diabetes tipo 2 la investigación está orientada, sobre todo, a nuevas dianas terapéuticas con el estudio de las ómicas, capaces de generar una enorme cantidad de datos. *“La inteligencia artificial o el Big Data pueden ayudarnos a que todos esos datos que obtenemos de los estudios de investigación se integren y a intentar buscar cuál de las variables es la que más influye en el desarrollo de una enfermedad o en la prevención”,* según el experto.

Otro campo en estudio es el de las vacunas terapéuticas, sobre lo que detalla la Dra. Novials. *“Se ha hecho algún planteamiento sobre las vacunas terapéuticas enfocadas a abordar la complejidad del sistema inmunológico para poder bloquear su agresión a las células beta pancreáticas. En este terreno se está trabajando con unas nanopartículas que puedan bloquear la respuesta inmunológica, qué es lo que provoca la destrucción de las células del páncreas en la diabetes tipo 1”.*

Retos y desafíos

En cuanto a los desafíos *“estos son muy variados, pero, sin duda, el tema de la curación y de la prevención de la diabetes tipo 1 es estrella”,* apunta el Dr. Aguilar.

Sin duda, el principal reto al que se enfrenta, actualmente, la diabetes y sus variantes es el de hallar la cura a esta enfermedad que afecta a más de 500 millones de personas en todo el mundo.

La cura de la diabetes requiere, fundamentalmente, el uso de la medicina personalizada, adaptada a cada paciente, y las terapias combinadas que protejan a la vez que regeneren el tejido. Y para conseguir este objetivo, la investigación multidisciplinar y colaborativa, donde participen investigadores de diferentes campos.

“De la curación de la diabetes tipo 1, prácticamente, de momento no hay casi nada, porque todavía no se entiende del todo la causa que la produce, y estamos lejos de encontrarla. No obstante, hay muchos grupos investigando en este terreno”, según la Dra. Novials, y en ello también coincide el Dr. Tinahones, *“en la diabetes tipo 1 al no disponer de insulina se tiene que seguir administrando externamente, por tanto, de momento no hay forma de erradicarla. En el caso de la diabetes tipo 2, muchos pacientes que pierden mucho peso logran curarse”. +*

EL FOCO PUESTO EN LA PREDIABETES

En la antesala de la diabetes tipo 2 está lo que se ha denominado “prediabetes”, *“donde se observa una serie de parámetros que ya no son los de una persona sana. Estas personas tienen más riesgo y con los años evolucionan más rápidamente a diabetes”,* explica la Dra. Novials.

Suele manifestarse, principalmente, a partir de los 40 años y transcurrir 10 años sin percatarse de la patología. Casi el 90% de las personas con prediabetes no saben que la tienen y no son conscientes de los riesgos a largo plazo para su salud, precisamente, según esta endocrinóloga, *“en la prediabetes lo importante es detectar a posibles afectados que pasan desapercibidos pero que son candidatos a ser diabéticos”.*

En España, se han abierto diversas líneas de investigación con estas poblaciones. Un ejemplo de ello es el Grupo que lidera la Dra. Novials, en el Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS) *“nos ha interesado bastante estudiar al colectivo de personas con prediabetes, intentando buscar marcadores que puedan predecir si esa persona con prediabetes se verá posteriormente afectada por la diabetes. Ello es muy útil para poder instituir pautas terapéuticas de prevención para que la diabetes aparezca lo más tarde posible”.*

En concreto, el trabajo del Grupo ‘patogenia y prevención de la diabetes’ del IDIBAPS, plasmado en un estudio, se centra en identificar unas moléculas, llamadas microRNAs, que aparecen alteradas en la sangre de los pacientes prediabéticos. Este hecho permitirá avanzar en poner freno a la aparición de la diabetes y de las complicaciones que la acompañan.