



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**Evolución de la Tecnología en Medicamentos Inyectables
para Diabetes**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:

LAURA ANGELICA LARA ARCE



DIRECTOR DE TESIS:

DAR JUAN JOSE DÍAZ ESQUIVEL

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Objetivos	3
Introducción.....	5
1	15
2	21
3	26
3.1	33
3.2	41
3.3	47
3.4	49
4	55
4.1	58
5	66
Conclusiones.....	69
Referencias.....	71
Apéndices 1.....	73
Apéndice 2	74

Objetivo General

Realizar una investigación sobre los avances de la tecnología farmacéutica en los medicamentos inyectables insulina y péptido similar a glucagón tipo1, utilizando recursos artículos públicos y libros, para resaltar la importancia de la tecnología farmacéutica en los cambios, los dispositivos y excipientes que mejoran la farmacocinética y farmacodinamia.

Objetivos Particulares

Investigar y dar a conocer los cambios que ha desarrollado la industria farmacéutica con el objetivo de mejorar la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos inyectables, en el control de la diabetes mellitus y con esto reducir el número de aplicaciones. Así favorecer el apego a tratamiento y mejorar el control glucémico.

Dar a conocer como el avance de la tecnología ha favorecido para realizar mediante biotecnología la fusión de la insulina y Péptido similar a Glucagón (GLP1) a los aminoácidos del cuerpo o excipientes, con estas técnicas prolongar el tiempo de acción y la vida media de los fármacos.

Metodología

La presente tesis trata desde un punto de vista teórico el desarrollo de medicamentos inyectables que ha realizado la industria farmacéutica, que ofrezcan el apego a tratamiento en el paciente con diabetes mellitus.

La metodología para el desarrollo de esta tesis, inicio al participar en diferentes cursos de Diabetes, comencé a investigar primero las referencias de la información presentada. El artículo eje es (DeFronzo, APRIL 2009). Dicho artículo habla sobre todos los tipos de tratamientos que

hay para el paciente con diabetes a nivel mundial. Investigar cada uno de ellos y entender la farmacocinética y farmacodinámica. Posterior el costo económico para el sistema de salud mexicano entre un paciente controlado y un paciente sin control en la Encuesta nacional de Salud en México. A través de la plataforma de NCBI, se pueden obtener los artículos e investigaciones recientes de la Industria farmacéutica y de las empresas de tecnología que buscan innovar en las bombas de insulina y dispositivos. Toda la información de la presente tesis es publica y se encuentra abierta. Para ser consultada.

Introducción

La diabetes en México es la enfermedad crónica de mayor crecimiento como enfermedad metabólica convirtiéndose en primera causa de muerte. De acuerdo con la estadística de ENSANUT (2016):

La Diabetes es la causa 105, 574 muertes en México. El Diagnóstico de Diabetes en México es en mujeres 10.3% y en hombres de 8.4 . Las mujeres suelen acudir con mayor frecuencia al médico y llevar mejores controles de sus enfermedades. En México solo el 87.8 % de los pacientes con diagnóstico tienen un tratamiento para el control de su Diabetes.

Los tratamientos utilizados con insulina en combinación con tratamientos orales. Se tiene una mejoría en el diagnóstico y en los pacientes con tratamiento. Sin embargo, aún no hay un balance total en el número de pacientes controlados.

El costo de un paciente fuera de control es de 1, 163, 028 de pesos anual debido a las complicaciones más frecuentes que son retinopatía, nefropatía o enfermedad cardio vascular, un paciente en control el costo anual es de 88,024 pesos. Un paciente en objetivos de control reduce el gasto público de salud, es por eso por lo que la secretaria de salud implemento el programa “mídete, chécate, pésate”, el objetivo es prevenir las complicaciones y el desarrollo de las enfermedades metabólicas y reducir los costos. Las complicaciones más comunes en México de acuerdo con las estadísticas con el objetivo de saber cuáles eran las medidas de control, se preguntaron cuántos de los pacientes entrevistados habían realizado una prueba de:

Hemoglobina glucosilada 15.2%

Microalbuminuria 4.7%

Revisión de pies 20.9%

Las complicaciones presentes son:

Visión disminuida 54.7%

Daño en la retina 11.9%

Perdida de la Vista 9.9%

Ulceras 9.14%

Amputaciones 5.5%

Los pacientes encuestados el 50.4% estaban en el programa social Seguro Popular. 38.1% en el IMSS y otras instituciones.

Otras de las medidas económicas que tomo el gobierno de México fue en **2016**, cuando declaró emergencia epidemiológica a la diabetes mellitus y obesidad. El entonces secretario de salud José Narro Robles, dijo que el problema trascendía a 98 mil mexicanos al año que morían a causa de la enfermedad. Al realizar esta declaración La diabetes se convierte en una enfermedad foco en todos los esquemas de Salud, a nivel público y privado. Los Bancos y aseguradoras a nivel privado deben dar prioridad en el reembolso y pagos de tratamientos y estar incluida en las pólizas. En México una de las principales causas por las que no se alcanza el control glucémico adecuado es el abandono de tratamiento, debido a los efectos secundarios de la aplicación de la insulina y a que los tratamientos orales tienen muchas dosis al día lo que incrementa el olvido y la falta de apego. La insulina al ser una aplicación diaria; ser una hormona causa lipodistrofia en el sitio de aplicación de la piel, el riesgo de hipoglucemia al utilizar insulina, entre ellos está el riesgo de hipoglucemia, Esto ha llevado a que de manera constante se busque innovar los

medicamentos, dispositivos y la unión a proteínas para incrementar el tiempo de vida media de los fármacos con el objetivo de mejorar el apego a tratamiento, un mejor control, reducir las complicaciones y la inversión en los costos.

Antecedentes

En el antiguo Egipto se encuentran los primeros antecedentes históricos como referencia de la diabetes Mellitus en el Papiro de Ebers (1500 a.C.) El síntoma identificado desde la época antigua es la poliuria; en la cultura Hindú se hace referencia, sobre una orina pegajosa que atacaba algunos o varios integrantes de una familia.

Como sabemos la diabetes actualmente se divide en dos tipos; Tipo 1 es una enfermedad autoinmune debido a que las células T atacan a las células B del páncreas, evitando de esta manera que la insulina realice sus funciones. Tipo 2 en paciente Adulto causada principalmente por la resistencia a la insulina.

Desde la época antigua se identificaban 2 tipos de pacientes, algunos eran niños o adolescentes donde esta enfermedad de la orina dulce, los hacía bajar mucho de peso y quedar en los huesos. El otro tipo de paciente adulto y donde se presenta en el adulto obeso.

En el siglo II d.C. Areteo de Capadocia logra identificar de la diabetes por 2 de los síntomas más comunes, "los enfermos no dejan nunca de orinar"; por lo tanto, toman mucha agua (poliuria y polidipsia), así como el adelgazamiento del cuerpo.

En griego la palabra diabetes significa sifón; del griego "discurrir a través de"; porque consideraban que esta enfermedad causaba que "la carne del cuerpo se eliminaba por la orina".

Galeno interpretó que la enfermedad era consecuencia de la falla del riñón y Celso en el Imperio Romano hizo una detallada descripción de la enfermedad y fue el primero en aconsejar ejercicio físico y dieta.. En Persia Avicenna (980-1037) ofreció una descripción detallada en la diabetes mellitus.

Él describió apetito anormal y la disminución de funciones sexuales junto con la orina dulce, determinó gangrena diabética. Avicenna fue un médico musulmán para el tratamiento para la diabetes, a través de extractos de plantas como la acacia arábiga, *Bambusa arundinacea* donde se obtienen los primeros extractos para el control diabetes.

Mucho más adelante en el décimo octavo y el siglo XIX que Juan Peter Frank (1745-1821) distinguido entre la diabetes mellitus y el insípidas de la diabetes. Willis a finales del siglo XVII diferenció dos tipos de diabetes, en unas personas la orina tenía sabor dulce como la miel (mellitus) y la denominó diabetes mellitus y en otras la orina no tenía sabor y la denominó diabetes insípida.

En el siglo XIX, en 1869, Paul Langerhans descubrió en el páncreas, acumulaciones de células en formaciones de islotes, que se distinguían de las células de las glándulas excretoras. Se les denominaron islotes porque bajo el microscopio de baja resolución parecen ser pequeñas islas dentro del páncreas. Pero Langerhans solo observa unos islotes distribuidos por el páncreas con una estructura distinta de las células que producen los fermentos digestivos y cuya función es desconocida.

José von Mering y Oskar Minkowski descubrieron en 1889 el papel del páncreas en diabetes; al extirpan el páncreas a los animales y observar que ocurre en ausencia de los jugos pancreáticos y observan cómo los animales tienen mucha sed y orinan mucho. Los animales fallecen en pocas semanas y la orina es dulce, con lo que concluyen que la extirpación del páncreas produce diabetes.

En 1910, Sir Edward Albert Sharpey-Schafer encontró que la diabetes resultó de la falta de insulina.

Es en 1921 en la Universidad de Toronto; Frederick G. Banting y su ayudante Charles H. Best tuvieron la idea de ligar el conducto excretor pancreático de un mono, provocando la auto digestión de la glándula. Este desarrollo lo hicieron en la universidad de Toronto. Figura 2

Después, exprimiendo lo que quedaba de este páncreas obtuvieron un líquido que, inyectado en una cachorra diabética, conseguía reducir en dos horas una glucemia: habían descubierto la insulina.

Esta cachorra es la famosa "Marjorie", primer animal que después de haberle quitado el páncreas pudo vivir varias semanas con la inyección del extracto de Banting y Best, hasta que tuvo que ser sacrificada al acabarse el extracto.

Es a partir de aquí cuando la investigación se dirige a la sustancia que producen los islotes, es decir, se estudia la "Isletina o Insulina". La cual era un extracto de páncreas de cerdo.

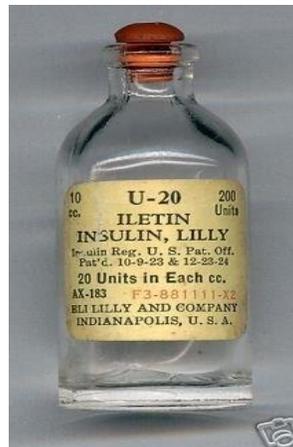


Figura 1 ILETIN Primer insulina (<http://littlemuseum.blogspot.com/2012/11/iletin-insulin-lilly-bottle-1923-24.html>, 2012)



Figura 2 Frederick Grant Banting (Baiting &

https://www.bing.com/images/search?view=detailV2&ccid=1wdQvLyI&id=364C261DE96F484A7BA0DA46772A41A4314C4A2D&thid=OIP.1wdQvLyIe3JzD4Xt5l_SEgHaLB&mediaurl=http%3A%2F%2Fpharmrev.aspetjournals.org%2Fcontent%2Fpharmrev%2F59%2F4%2F289%2F, s.f.)

La primera inyección de insulina en humanos la recibió un joven de 14 años llamado Leonard Thompson el 11 de enero de 1922 en el Hospital de Toronto de Canadá. Figura 3



Figura 3 Leonard Thompson

([https://www.bing.com/images/search?view=detailV2&ccid=RWlpM8%2FR&id=C68A9EEA79E858CD010B95FA0BD12AAC1E5E2457&thid=OIP.RWlpM8_RS_u5IUMvtNjLUwHaE7&mediaurl=https%3A%2F%2Fworlddiabetestour.org%2Fsystem%2Fattachments%2F2880%2Flarge%2Fannees-20-avant-et-apres-](https://www.bing.com/images/search?view=detailV2&ccid=RWlpM8%2FR&id=C68A9EEA79E858CD010B95FA0BD12AAC1E5E2457&thid=OIP.RWlpM8_RS_u5IUMvtNjLUwHaE7&mediaurl=https%3A%2F%2Fworlddiabetestour.org%2Fsystem%2Fattachments%2F2880%2Flarge%2Fannees-20-avant-et-apres-,), s.f.)

Es necesario alabar y decir que tras la mejoría de Leonard; los científicos Frederick G. Bantín y Charles H. Best, buscaron una empresa farmacéutica donde les apoyaran a producir de forma masiva el extracto de insulina obtenida de páncreas de animales. Siendo Eli Lilly la primera en crear Isletin. Figura 1

Los segundos interesados fueron un matrimonio de Dinamarca; August y Marie Krogh en 1922 viajaron a los Estados Unidos tras escuchar la mejoría de los pacientes con Diabetes debido a este suero, pidieron los derechos y permisos a la Universidad de Toronto para realizar este extracto de insulina animal en su laboratorio en Europa, convirtiendo a Novo Nordisk, la segunda empresa en crear insulina. Figura 4

En 1923 se podía conseguir en todo el mundo, salvando vidas, por lo que Banting y MacLeod recibieron el Premio Nobel de Medicina.

Leonard murió 13 años después, como causa de una bronconeumonía, observándose en su autopsia avanzadas complicaciones diabéticas.



Figura 4 Primer insulina de Novo Nordisk

(<https://www.novonordisk.com/content/dam/Denmark/HQ/aboutus/images/History/novo-nordisk-history.jpg>, s.f.)

Frederick Sanger se dedicó por entero a determinar la estructura de la molécula de la insulina, adoptando métodos de investigación que luego serían copiados por los más prestigiosos

laboratorios de todo el mundo. Por fin, en el año 1955, Sanger logró descomponer la estructura de la molécula de la insulina, descubrimiento que abrió el camino para el esclarecimiento de la estructura general de la proteína, así como para la síntesis de otras sustancias que, al igual que la insulina, pudieran ser utilizadas en diversos tratamientos terapéuticos, también mejoró los métodos para la separación de fragmentos de ADN. Figura 5



Figura 5 Frederick Sanger (https://ucsdnews.ucsd.edu/news_uploads/Sanger-symposium.jpg, s.f.)

Primero existieron las insulinas animales, obtenidas de cerdo y bovina, obtenidas directamente del páncreas. Los animales tienen una insulina muy parecida a la humana, la diferencia es de solo un aminoácido en la estructura. Desde entonces la insulina se ha mezclado con diferentes aditivos e incluso se adaptó a nivel molecular para modificar sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, para mejorar el control glucémico.

Las primeras insulinas debían ser dosificadas varias veces al día, debido a su corto tiempo de acción y vida media. La diferencia en estructura de la insulina animal e insulina humana, generó en el cuerpo humano anticuerpos antiinsulina, reduciendo su eficacia e incrementando efectos de inmunogenicidad.

La eficacia era de 2 horas a 90 mins incrementando también el número de aplicaciones, esos dos factores influenciaron la decisión del paciente en el abandono de la terapia. Actualmente estas insulinas son solo de uso veterinario.

En los años 70's con los avances obtenidos se desarrolló la tecnología de ADN recombinante, las proteínas humanas comenzaron a poder expresarse en organismos huéspedes lo que resultó ser un proceso más rápido y fácil. Donde E. Coli sigue siendo el huésped dominante debido a que la producción la obtención de proteínas es rápida, económico y de alto rendimiento.

La producción de proteínas a través de E. Coli y la técnica de ADN recombinante también ha impulsado la industria biofarmacéutica: para realizar pruebas con el 30% de los biofarmacéuticos recombinantes autorizados hasta 2011. Al ser una proteína creada genéticamente para ser igual que la insulina natural humana no hay presencia de anticuerpos lo cual permite un mejor control en el paciente con DM2; con esta técnica se han creado insulinas rápidas para actuar en el post prandio y basales que actué durante el día.

Actualmente la administración de insulina solo se tiene de forma subcutánea, debido a que tiene un alto peso molecular reducen la absorción, hidrofilia, limitan la absorción y por lo tanto una baja biodisponibilidad. Se logran bajos niveles plasmáticos, que no logran un efecto terapéutico deseado. La insulina en sistema digestivo es degradada por las enzimas proteolíticas. Varios sistemas de administración se han desarrollado para lograr administrar la insulina en tabletas, cápsulas, parches intestinales, hidrogeles, también se han investigado micropartículas y nanopartículas.

La presente tesis está enfocada hacer una revisión hemerográfica y bibliográfica sobre los cambios en la estructura , formulación y dispositivos de entrega de insulina GLP1 en el cuerpo humano que favorecen el apego al tratamiento de la diabetes.

Aprovechando la ingeniería genética, biotecnología, tecnología farmacéutica, nanotecnología para incrementar el tiempo de vida media, que permita reducir la respuesta inmune y el riesgo de hipoglucemia.

Capítulo 1

Estadísticas de Diabetes en México

La federación mexicana de diabetes menciona que la incidencia de DM2 es alta en el país, siendo los pacientes mayores de 50 años los más impactados tanto económicamente como por la enfermedad de Diabetes.

La diabetes Mellitus en México se encuentra entre las primeras causas de muerte; se considera que la diabetes causa más muertes que el crimen organizado en el país de acuerdo con Ensanut (2016); se muestra un incremento en el diagnóstico de Diabetes con un 9.4% en pacientes adultos, el cual es ligeramente mayor a la encuesta del 2012, donde diagnóstico previo de diabetes es de 9.2%*. ENSA 2000 fue de 4.6%; ENSANUT 2016

La cifra de diagnóstico previo aumenta después de los 50 años. Los estados con prevalencias más altas son: Ciudad de México, Nuevo León, Veracruz, Tamaulipas, Durango y San Luis Potosí. Representa un gasto de 3,430 millones de dólares al año en su atención y complicaciones

Las medidas Higiénico Dietéticas como son la actividad física, dieta adecuada, reducir peso o mantener un peso adecuado a nuestra talla y edad disminuyen el riesgo de desarrollar diabetes entre 34% y 43%, efecto que puede durar de 10 a 20 años después de concluida la intervención.

En México, las prevalencias de sobrepeso y obesidad se han incrementado en los últimos años. De 1980 a la fecha, éstas se han triplicado y, en la actualidad, poco más del 70.0% de la población de adultos mexicanos tiene un peso por arriba de lo recomendado.

Esto se debe a los cambios de hábitos en nuestro país se tiene una alta ingesta de carbohidratos y a la falta de ejercicio o actividad física.

El exceso de peso es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de padecimientos crónicos no-transmisibles, como diabetes mellitus, hipertensión arterial, y

enfermedades cardiovasculares.



Figura 6.- Ensanut en Diabetes Estadísticas (<http://fmdiabetes.org/encuesta-nacional-salud-nutricion-medio-camino-2016/>, s.f.)

Hasta hace poco, la diabetes tipo 2 sólo se observaba en adultos, pero en la actualidad también se está manifestando en niños. Figura 6

Algunas de las medidas higiénico-dietéticas que pueden ayudar a disminuir el riesgo:

La dieta saludable, la actividad física regular, el mantenimiento de un peso corporal normal y la evitación del consumo de tabaco pueden prevenir la diabetes de tipo 2 o retrasar su aparición.

La neuropatía de los pies combinada con la reducción del flujo sanguíneo incrementa el riesgo de úlceras de los pies y, en última instancia, amputación.

La retinopatía diabética es una causa importante de ceguera. Al cabo de 15 años con diabetes, aproximadamente un 2% de los pacientes pierden por completo la vista y un 10% sufren un deterioro grave de la visión.

La diabetes se encuentra entre las principales causas de insuficiencia renal. Un 10 a 20% de los pacientes con diabetes mueren por esta causa.

La neuropatía diabética se debe a lesión de los nervios a consecuencia de la diabetes, y puede llegar a afectar a un 50% de los pacientes. Aunque puede ocasionar problemas muy diversos, los síntomas frecuentes consisten en hormigueo, dolor, entumecimiento o debilidad en los pies y las manos.

En los pacientes con diabetes el riesgo de muerte es al menos dos veces mayor que en las personas sin diabetes. Las enfermedades cardio vasculares como infarto al miocardio, enfermedad vascular periférica y enfermedad vascular cerebral, en paciente con DM2, se incrementa en un 50% más que un paciente sin diabetes. Esto que significa que 1 de cada 2 pacientes diabéticos está en riesgo de sufrir un evento vascular. Debido a esta situación se ha buscado que las terapias en el control glucémico brinden un beneficio vascular o no lo incrementen.

Más de 371 millones de personas tienen diabetes, para 2030 esta cifra habrá aumentado hasta alcanzar los 552 millones, en el mundo.

México en 2016 ocupaba el 6to lugar a nivel mundial de personas con diabetes. El número de pacientes va en incremento, en las zonas marginales es donde se tiene la mayor cantidad de pacientes con diabetes siendo 4 de cada 5 pacientes de estas zonas. Lo cual también genera aun problema económico y de seguridad social, por el rango de edad de los pacientes entre los 40 y 59 años. Tan solo en México en el 2001 la diabetes causo 4.8 millones.

Guías para el manejo de la DM2.

De acuerdo con los estudios más recientes publicados en la Asociación Americana de Diabetes (2009) afirma:

“La resistencia a la insulina en el músculo, hígado y la insuficiencia de las células β representan los defectos fisiopatológicos fundamentales en la diabetes tipo 2. Ahora se reconoce que la insuficiencia de las células β se produce mucho antes y es más grave que se pensaba. Los pacientes que presentan alta resistencia a la insulina han perdido más del

80 % de su función de las células β ".

La diabetes Mellitus causa diferentes disfunciones en el cuerpo además del músculo, hígado, y de células β (triunvirato), las células de grasa (lipólisis acelerada), tracto gastrointestinal (deficiencia de incretina / resistencia), de células α (hiper glucagonemia), riñón (aumento de la re absorción de la glucosa), el cerebro (resistencia a la insulina) todas estas fallas en el metabolismo juegan un papel importante en el desarrollo de la intolerancia a la glucosa en el tipo 2 individuos diabéticos . En conjunto, estos ocho jugadores comprenden el octeto ominoso. Figura

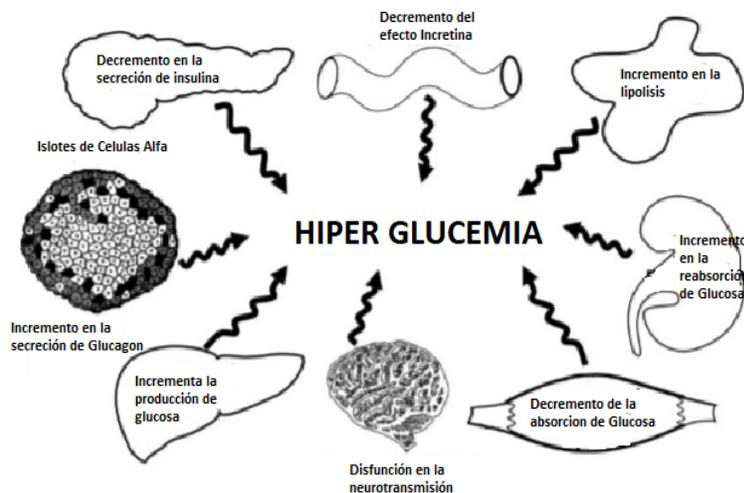


Figura 7. Adaptado Octeto Ominoso disfunciones de la DM2 (Frozzo, DIABETES, VOL. 58, APRIL 2009)

El cual en un tratamiento para la DM2 se debe tomar en cuenta los siguientes:

- 1) Múltiples fármacos utilizados en combinación serán necesarios para corregir los múltiples defectos pato fisiológicos,
- 2) El tratamiento debe basarse en el beneficio o corrección de las patogénicas conocidas y no simplemente en la reducción de la A1C,
- 3) La terapia debe iniciarse de forma precoz para prevenir / retrasar la insuficiencia de las células β .

Es importante cambiar la forma de iniciar en tratamiento al paciente con DM2; el tratamiento

inicial combinado con dieta / ejercicio, la metformina (que mejora la sensibilidad a la insulina y tiene efectos anti-aterogénicos) , una tiazolidinediona (TZD) (que mejora la sensibilidad a la insulina, preserva la función de células β , y ejerce efectos anti-aterogénicos) y la exenatida (que preserva la función de las células β y promueve la pérdida de peso). No se recomiendan las sulfonilureas porque, después de una mejoría inicial en el control glucémico, que están asociados con un aumento progresivo en la A1C y pérdida progresiva de la función de las células β .

La Asociación Americana de Endocrinología y la Asociación Americana de Diabetes (2019) asegura “recomendar el uso a través del algoritmo un esquema de manejo de la enfermedad de acuerdo con la evolución de esta y las comorbilidades con las que se asocia”. Tabla1

En México se han realizado estudios por el Instituto Nacional de Ciencias médicas y nutrición son estudios observacionales, con el objetivo de identificar si los reportes en cuanto a riesgo de muerte cardio vascular, obesidad, enfermedades comórbidas como son la hipertensión , colesterol elevado, en pacientes mexicanos se tiene el mismo comportamiento, en las cifras estadísticas de ENSANUT y UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes).

El estudio Estimated incidence of cardiovascular complications related to type 2 diabetes in Mexico using the UKPDS outcome model and a population-based survey, muestra lo siguiente:

“La incidencia anual de las principales complicaciones cardiovasculares por 1000 personas diabéticas es: corazón isquémico, enfermedad 112, infarto de miocardio 260, insuficiencia cardíaca 113, accidente cerebrovascular 101 y amputación 62. Estas predicciones deben Instar al sistema de salud mexicano a establecer programas de tratamiento y mejorar el cuidado de la diabetes. En la ausencia de tales medidas, los recursos necesarios para manejar futuras complicaciones relacionadas con la diabetes superarán la capacidad del sistema de salud mexicano.” (Reynoso-Noverón1, 2011).

Tabla 1.- Mediamento específico y factores a considerar específicos cuando se selecciona el antihipoglucemiante en pacientes adultos con DM2 tipo 2											
	Eficacia	Hipoglucemias	Cambios en el peso	Beneficios a nivel Cardiovascular		Costo	Oral/Sub Cutánea	Efectos Renales		Consideraciones Adicionales.	
				Enfermedad cardiovascular arterial	Falla Cardíaca			Evolución del Daño Renal	Dosis/Consideraciones de Uso		
Metformina	Alta	No	Neutral (moderado potencial de pérdida)	Beneficio Potencial	Neutro	Bajo	Oral	Neutral	Contraindicado en pacientes con TFG<30	Efectos Gastrointestinales Comunes (Diarrea, Nauseas) Potencial deficiencia de B12	
Inhibidores SGLT2	Intermedia	No	Perdida	Beneficios con Canagliflozina y Epagliflozina	Beneficios con Canagliflozina y Epagliflozina	Alto	Oral	Beneficios Canagliflozina y Empagliflozina	Requiere ajustar la Dosis, Cangliflozina, Empagliflozina, Dapagliflozina, Ertugliflozin	Canagliflozina FDA Leyenda de Advertencia Por riesgo de amputación. Canagliflozina Riesgo de Fracturas. Riesgo de Cetoacidosis todas las sales, raro en DM2. Infecciones Genitourinarias. Incremento del LDL. Riesgo de agotamiento por hipotensión. Riesgo de gangrena de Fournier's	
Análogos GLP1	Alta	No	Perdida	Ninguno exenatide Beneficios Liraglutide, semaglutide. Bydureon	Neutro	Alto	Sub Cutanea	Beneficio: Liraglutide	Requiera ajuste de dosis exenatide y lixisenatide. Precaución al iniciar o aumentar la dosis debido al riesgo potencial de lesión renal aguda.	FDA Leyenda de Advertencia por riesgo de células C tumorales en tiroides (Liraglutide, Dulaglutide, Albiglutide, Exenatide, Exenatide Extendida). Efectos gastrointestinales comunes (náusea, vómito, diarrea) . Reacción en el sitio de acción. Riesgo de Pancreatitis.	
Inhibidores de la DPP	Intermedia	No	Neutral	Neutral	Riesgo Potencial: Alogliptina y Saxagliptina	Alto	Oral	Neutral	Requiere ajuste de Dosis (Sitagliptina, Saxagliptina, Alogliptina) No requiere ajuste de dosis Linagliptina	Potencial riesgo de pancreatitis aguda. FDA Leyenda de advertencia por insuficiencia cardíaca congestiva. Pioglitazona y Rosiglitazona. Retención de Líquidos (Edema y Falla Cardíaca). Beneficios en Esteatosis Hepática no alcohólica. Riesgo de fracturas de hueso. Cáncer de Vejiga (pioglitazona). Incremento de LDL Colesterol (rosiglitazona)	
Tiazolidinedionas TZD	Alta	No	Gana	Beneficios potenciales Pioglitazona	Incrementa el riesgo	Bajo	Oral	Neutral	No Requiere ajuste de Dosis. Generalmente no se recomienda el uso en pacientes con daño renal, por el potencial de retención de líquidos.		
Sulfonilureas de 2da Generación	Alta	Si	Gana	Neutral	Neutro	Bajo	Oral	Neutral	Glybiride no se recomienda. Glicazide y Gimepirida debe iniciarse de manera conservadora para evitar la hipoglucemia.	FDA especial warning por incrementar el riesgo de muerte cardiovascular basados en estudios de anteriores sulfonilureas.(Tolbutamida)	
Insulina	Humana	Mayor eficacia	Si	Gana	Neutral	Neutral	Bajo	Sub Cutanea	Neutral	Bajas dosis de insulincuando reduce TFG Titular dosis respuesta.	Reacción en el sitio de inyección. Alto riesgo de hipoglucemia con insulina humana (NPH o formulaciones pre mezcladas)vs análogas.
	Análoga						Alto	Sub Cutanea			

Tabla 1. Adaptado de Diabetes Care 2019 selección del tratamiento en pac adulto con DM2

(<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/Diretriz-2019-ADA.pdf>, s.f.)

CAPITULO 2

Tratamientos para el manejo de la DM2.

En el tratamiento de la DM2 existen varias opciones terapéuticas vía oral la elección de estos tiene como objetivo llevar al paciente a un control glucémico para evitar las complicaciones de la enfermedad. (AACE, s.f.)

Tomando a la Hemoglobina Glucosada (A1c), esta prueba mide los niveles de glucosa en sangre en promedio de los últimos tres meses, las cifras que un paciente debe manejar para identificar si está en control o fuera de control son:

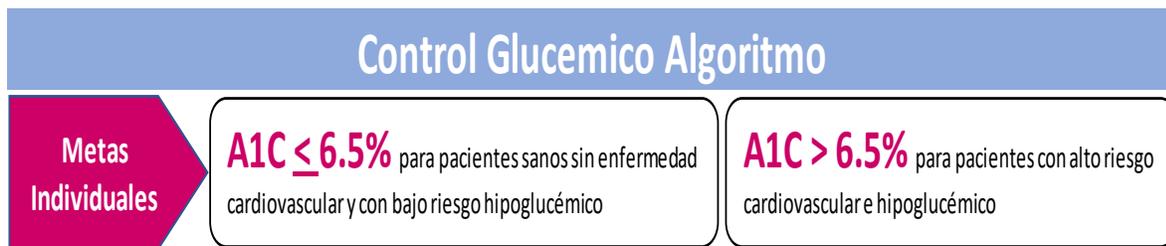


Figura 8. Adaptado Algoritmo; Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE, s.f.)

Las opciones terapéuticas que existen actualmente en el mercado se relacionan con 4 de las alteraciones fisiopatológicas claves presentes en la diabetes tipo 2.

Las sulfonilureas y metformina.

Metformina se comenzó a utilizar desde 1957, en el tratamiento de la DM2, se desconoce cómo es el mecanismo de acción. El efecto anti glucémico de la metformina se atribuye al aumento de la sensibilidad a la insulina hepática y a la elevada absorción de glucosa en los tejidos periféricos; se tiene la teoría que ayuda a la supresión de la gluconeogénesis hepática. Se ha informado que la metformina puede reducir la tasa de gluconeogénesis hasta en un 36% en pacientes diabéticos

Actualmente es el tratamiento de primera línea en manejo del paciente diabético, indicado así por todas las guías internacionales (AACE, s.f.). El control glucémico que brinda la metformina es una reducción de 1 o 2% de hemoglobina glucosilada, mientras el paciente este en tratamientos.

La metformina es uno de los fármacos que ha tenido una mejoría en su tecnología de formulación utilizando polímeros de celulosa obtenidos a través de una esterificación dando como resultados nano partículas que se disuelven en el duodeno, reduciendo los efectos secundarios a nivel gástrico. Son las metforminas XR.

Cuando metformina no brinda un control glucémico adecuado se adiciona Biguanidas, sin embargo, estas no logran mantener un buen control glucémico a largo plazo debido a que son dependientes de insulina.

El profesor Robert Turner, en el UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), fue el primero en demostrar de manera concluyente que las sulfonilureas no tuvieron efecto protector sobre la célula β en pacientes diabéticos tipo 2 recién diagnosticados durante la duración del estudio de 15 años. La metformina ha demostrado reducir los eventos macrovasculares en UKPDS.

“UKPDS es un estudio que se corrió en Inglaterra para evaluar el comportamiento de la DM2; fue diseñado originalmente como un estudio de monoterapia. Sin embargo, después de 3 años se hizo evidente que ni la monoterapia con metformina ni sulfonilureas era capaz de prevenir la insuficiencia de las células β forma progresiva y la estabilización de la A1C en su nivel de partida. La adición de un segundo agente antidiabético oral mejoró el control glucémico, después de la disminución inicial de la insuficiencia de las células β progresiva A1C continua y la A1C aumentó progresivamente”. (Study, 1995).

TZD.

Dentro de los sensibilizadores de insulina existe otra familia que son las tiazolidinediona (TZD).

Las cuales son sensibilizadores de insulina en tejido graso, muscular e Hígado. Estos

sensibilizadores mantienen el control glucémico a largo plazo.

Después de un descenso inicial en la A1C, la durabilidad del control glucémico se mantiene debido a la preservación de la función de las células β en pacientes diabéticos tipo 2. Muchos in vivo e in vitro con islotes humanos y roedores han mostrado que las TZD ejercen un efecto protector sobre la función de las células β .

Las TZD, son los únicos medicamentos orales que actúan dentro de los receptores de las mitocondrias en los receptores PPAR gama y PPAR alfa, de esta manera ayudan a vencer la resistencia a la insulina. Ayudan a que estos receptores afinen su sensibilidad permitiendo la activación de los receptores GT2 y GT4. Dando un mejor control Glucémico y mejorando el perfil de los lípidos.

Transportadores de Sodio Glucosa.

ISGLT2 inhibe la reabsorción renal de glucosa, aumenta su excreción y reduce la hiperglucemia en pacientes con DM2. Por lo tanto, la reducción de la reabsorción de glucosa por la inhibición de SGLT2 es una nueva forma de tratar la DM2. El aumento de glucosuria y diuresis produce resultados en una reducción en el peso y la presión arterial.

Empagliflozin es un fármaco que cuenta con ocho ensayos clínicos multinacionales, incluyendo un ensayo de seguridad muy importante de riesgo cardiovascular. Los datos de empagliflozina 12 semanas a dosis de 5 a 25 mg / d aumentan la excreción de glucosa y una disminución de la glucemia en ayunas (-31,1 mg / dl a 25 mg vs un aumento de +0,8 mg / dl, placebo), HbA1c (-0,63 Vs 25 mg vs un aumento de + 0,09%) y el peso corporal (-2,0 kg a 25

mg vs -0,8 kg) en DM2. Ambas dosis de empagliflozina (10 mg o 25 mg diarios) añadidas a metformina recibieron mayores reducciones de HbA1c vs sitagliptina (-0,34% a -0,63% vs -0,40%) y se mantuvieron durante 90 semanas.

GLP - 1 análogos.

Las incretinas también se han demostrado mejorar la función de las células β y mantener la durabilidad de control de la glucemia

Además de su efecto sobre la célula β tiene otros efectos positivos sobre los otros cuatro miembros del octeto ominoso: hígado (reducido HGP) , de las células α (secreción de glucagón reducido) , intestinales (sustitución de GLP- 1 deficiente respuesta) , y el cerebro (disminución del apetito con pérdida de peso) . Es importante destacar que , el efecto estimulador de exenatida en la secreción de insulina se disipa cuando se consigue la norma glucemia , minimizando de este modo el efecto adverso de la hipoglucemia .

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa - IV.

Los inhibidores de la DPP-4 aumentan las concentraciones de ambos, GLP-1 y dependiente de la glucosa polipéptido insulínico (GIP) mediante el bloqueo de su degradación por la enzima DPP-4.

GLP-1 y GIP son responsables de la mayoría de la secreción de insulina estimulada por los nutrientes. GLP-1 de acción también resulta en la supresión de la secreción de glucagón, la desaceleración del vaciado gástrico y el mantenimiento de la función de las células β . Dado que la diabetes se caracteriza por una pérdida del efecto incretina, se buscaron los tratamientos que imitan y mejoran el eje de la incretina. DPP-4 de uso de inhibidor de resultados en el aumento de los niveles de GLP-1, GIP y la insulina.

Insulina

La insulina se utiliza en el tratamiento con todos los tipos de pacientes diabéticos.

Las preparaciones de insulina humana (NPH e insulina regular) no imitan la secreción de insulina endógena (basal y postprandial). A continuación, se desarrollaron análogos de insulina (aspart, lispro, glulisina, detemir, glargina, degludec y U-300).

Han aumentado la flexibilidad y la eficacia de la gestión de la diabetes. Los análogos de insulina de acción rápida tienen: una duración de acción más rápida y corta que la insulina regular para la cobertura antes de la comida, mientras que los análogos de acción prolongada tienen una duración de acción más larga que permite una dosificación de una vez al día; También muestra menos variabilidad día a día.

CAPITULO 3

Insulina.

La insulina es una hormona, de tipo péptido, se sintetiza en el páncreas al igual que el glucagón. Este tipo de hormonas se sintetizan en los ribosomas como proteínas precursoras más largas. Conocidas como pre-hormonas, se empaquetan en vesículas secretoras y se activan mediante proteólisis para formar los péptidos activos. Figura 9

Siendo la insulina es una proteína formada por dos cadenas polipeptídicas A y B unidas por dos puentes disulfuro.

El mecanismo de activación de la secreción de hormonas se debe a un estímulo de peligro, hambre, ingesta alimenticia composición y presión de la sangre, etc. Las señales van en orden ascendente y descendente llegando a los tejidos endocrinos. En el caso de la insulina la liberación se da de arriba hacia abajo a través del siguiente proceso; el cerebro recibe a partir de la adiponectina que son hormonas pépticas producidas en el tejido adiposo, estas enzimas dan la señal sobre la cantidad de grasa y si son adecuadas para las funciones del individuo. Estos son algunos ejemplos.

- Leptina se libera cuando el cuerpo tiene reservas de grasa suficientes y actúa en el cerebro para inhibir el comportamiento alimentario.
- Adiponectina señala el agotamiento de las reservas de grasa y estimula la alimentación.
- Grelina cuando el estómago está vacío actúa sobre el hipotálamo para estimular el comportamiento alimentario. Cuando el estómago está lleno, se deja de producir esta hormona.
- Incretinas son hormonas pépticas producidas en el intestino después de la ingestión de alimentos, aumentan la secreción de insulina y disminuyen la secreción de glucagón.

Por esa razón el estímulo de liberación de insulina es de orden ascendente, al estar presente la glucosa en sangre se inicia la liberación de esta.

En las células beta del páncreas, la molécula de la insulina se produce originalmente como única molécula (preproinsulina) integrada por 110 aminoácidos. Esta molécula por la acción de la enzima peptidasa se convierte en proinsulina, para ese momento solo cuenta con 3 puentes disulfuro. Se almacén en gránulos de secreción (vesículas membranosas rellenas de proteína sintetizada en el retículo endoplasmático) en las células β del páncreas. Figura 10

Cuando la elevación de glucosa en sangre es suficiente para desencadenar la secreción de insulina, la proinsulina se convierte en insulina activa, para este cambio participan las enzimas proteasas, las cuales cortan dos enlaces peptídicos para formar la molécula de insulina madura.

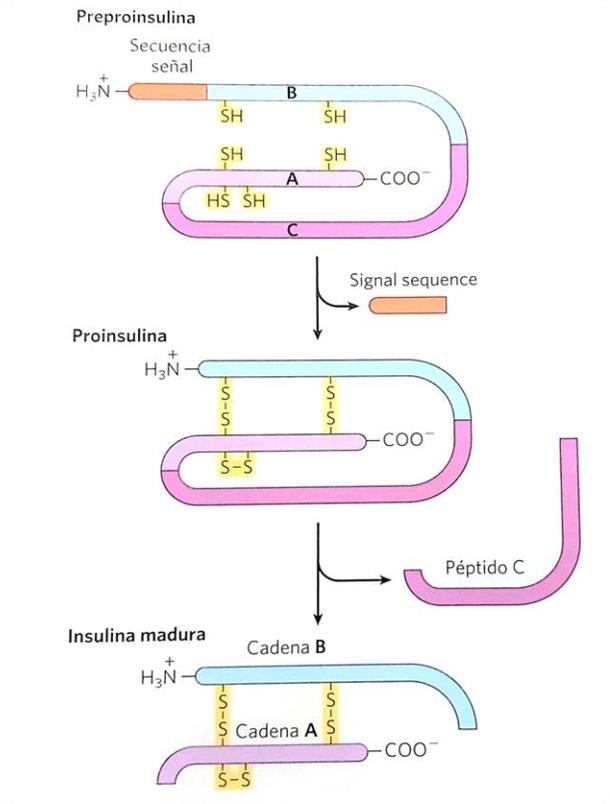


Figura 10, Imagen de la cadena de insulina a partir de pre pro insulina (David, 2017)pag. 904

El activador de insulina más importante en el cuerpo humano es la glucosa, al ingresar al torrente sanguíneo, se activan los sensores GLUT 2, estos introducen glucosa en las células β del páncreas,

donde se convierte de forma inmediata en glucosa 6-fosfato (glucólisis). El incremento en el catabolismo de la glucosa genera un incremento en el ATP que hace que se cierren los canales de potasio, despolarizando la membrana y de esta manera se abren los canales de calcio liberando la insulina por exocitosis. Figura 11.

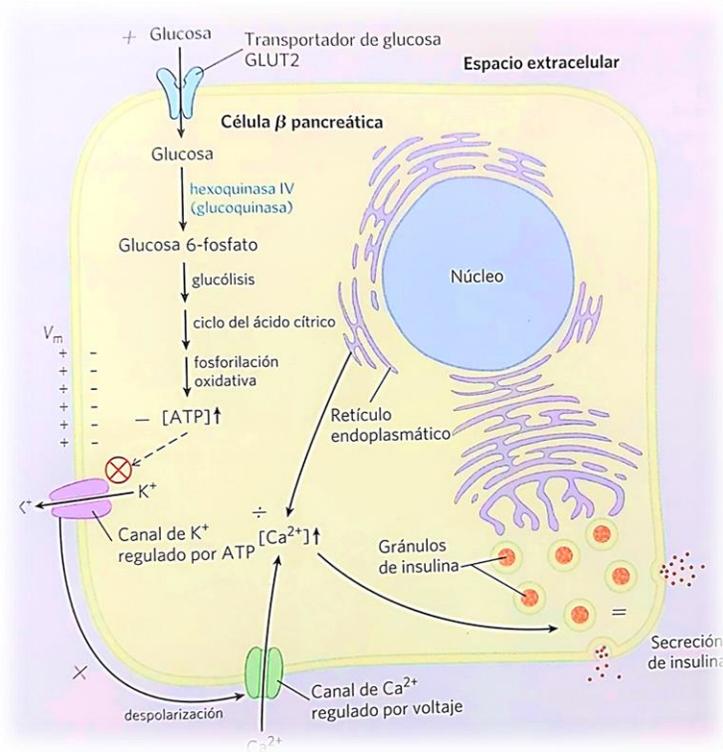


Figura 11. Exocitosis de los gránulos de insulina en las células B del páncreas. (David, 2017)Pag 925

Hay señales que se amplifican por la presencia de Ca²⁺; una de ellas es la hormona GLP1 la cual está presente en el intestino.

De esta manera son varios sistemas de forma sincronizada que se activan para lograr la exocitosis de la insulina de las células B del páncreas.

La vida media de la insulina biológica es de solo 5 a 7 minutos en circulación. Debido a que la insulina es necesaria para metabolizar los carbohidratos, las proteínas y las grasas, se necesita un cierto nivel de secreción de insulina para mantener la euglucemia no solo después de las comidas,

sino también para el metabolismo basal entre comidas. Una liberación de insulina de 0.5-1.0 unidad por hora es suficiente para mantener el metabolismo basal y limitar la producción de glucosa hepática entre comidas.

Cuando hay un exceso de glucosa en sangre, la insulina estimula el almacenamiento de esta de dos maneras como glucógeno en las células musculares e hígado y como tejido adiposo. Figura 12

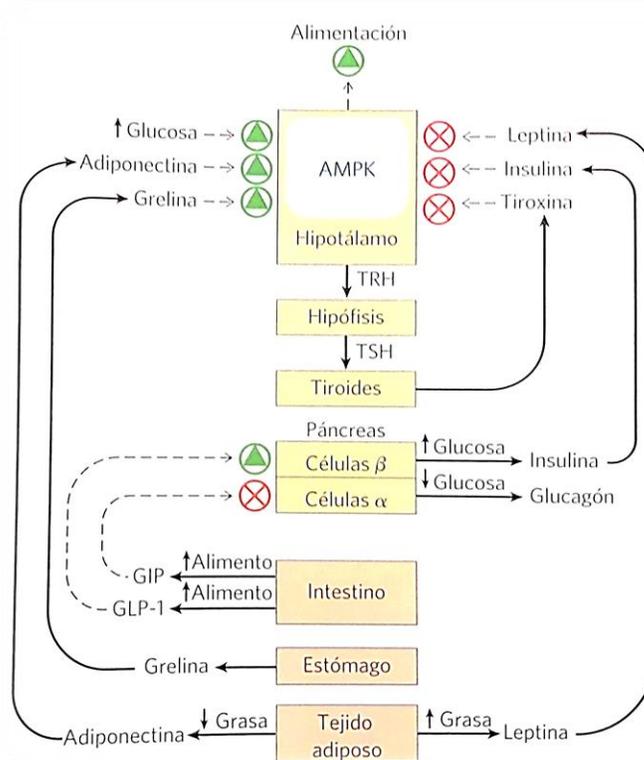


Figura 12. Regulación de flujo alimentario y secreción de hormonas intestinales. (David, 2017)Pag 909

En individuos sanos, la insulina basal se libera constantemente a niveles bajos en respuesta a la producción de glucosa hepática, mientras que la insulina pradiar (bolo) se secreta intermitentemente en respuesta a niveles elevados. niveles de glucosa después de una comida.

La insulina basal es la insulina de fondo que es secretada por el páncreas y está presente durante todo el día (24 h), independientemente de la alimentación.

La insulina en bolo (secreción de insulina en alimentos) se refiere a las cantidades adicionales de

insulina que el páncreas produciría naturalmente en respuesta a la glucosa absorbida de los alimentos. Por lo tanto, la cantidad de insulina en bolo producida depende del tamaño y el contenido de la comida. Por lo tanto, cada vez que la concentración de glucosa en sangre aumenta por encima de 100 mg / dl (5.6 mmol / L), la insulina se libera de las células β pancreática.

En personas sanas normales, la secreción de insulina endógena generalmente alcanza su punto máximo dentro de una hora después de una comida (glucemia posprandial). Luego, los niveles de insulina y glucosa vuelven a los niveles basales en dos horas.

La primera fase de la secreción de insulina, que tiene lugar en humanos dentro de los 5 minutos posteriores a la estimulación, se debe principalmente a la liberación de vesículas existentes que contienen insulina almacenadas en el citoplasma. Esta primera fase es responsable de suprimir la producción de glucosa hepática, restringir las elevaciones de GPP e inducir la liberación de insulina de fase 2 de la insulina recién fabricada.

La DM2 generalmente comienza con la pérdida de la sensibilidad a la insulina, pero la enfermedad eventualmente conduce a un deterioro de la función de las células β . Al menos el 50% de los pacientes con DM2 requerirán tratamiento con insulina durante el curso de la enfermedad.

La diabetes tipo 1 es la forma menos común (10%) y se caracteriza por la destrucción autoinmune de las células β de los islotes pancreáticos que produce deficiencia de insulina. La patogénesis molecular de la DM1 no está bien definida; sin embargo, en general se acepta que los factores ambientales y / o genéticos pueden predisponer a las personas a la DM1. Debido a la falta total de insulina, el tratamiento con insulina exógena es la base del tratamiento en pacientes con DM1.

Si bien la hiperglucemia es un denominador común tanto en la DM1 como en la DM2, las características clínicas y la fisiopatología varían mucho entre las dos enfermedades.

Debido a la exposición prolongada a la hiperglucemia puede causar complicaciones vasculares que

conducen a la insuficiencia de múltiples órganos, el control adecuado de la glucosa en sangre es vital para evitar la diabetes y limitar el desarrollo de complicaciones crónicas.

La insulina está indicada para pacientes con diabetes, especialmente cuando la combinación de ejercicio, dieta y agentes anti glucémicos orales no es adecuada para mantener el control glucémico.

El objetivo final de la terapia con insulina es imitar el perfil fisiológico de la secreción de insulina para controlar tanto la GPA (para suprimir la producción de glucosa hepática endógena) como la GPP asociada con un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares. Sin embargo, la secreción fisiológica de insulina no se puede compensar fácilmente con la administración de insulina a los pacientes. Figura 12

La industria farmacéutica, biotecnológica y genética, han realizado varios esfuerzos para lograr reproducir el comportamiento natural de la insulina, de esta manera poder dar una solución que mejore la calidad de vida de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 y 2.

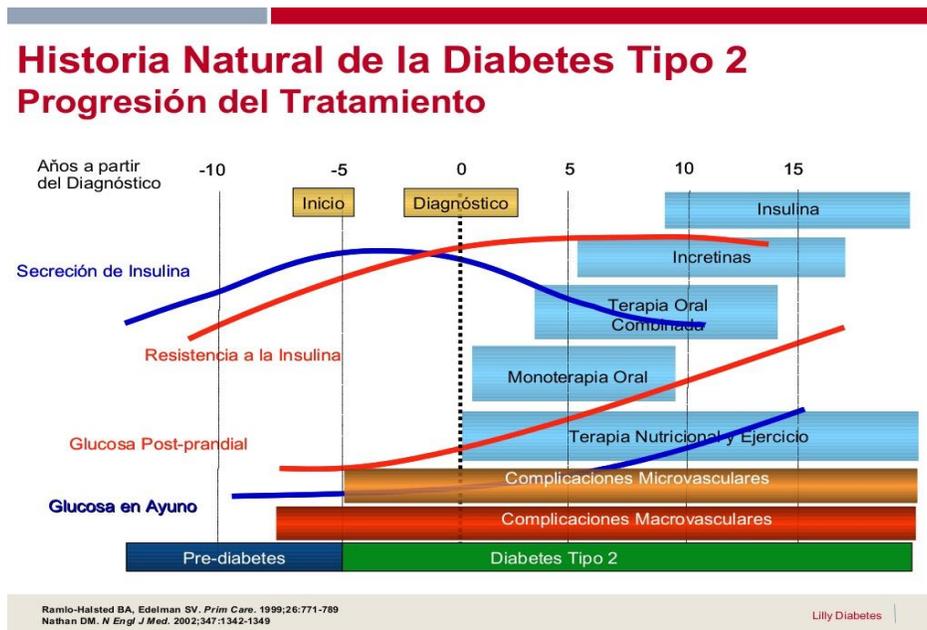


Figura 13. Historia Clínica de la DM2. (V.EdelmanMD*, s.f.)

CAPITULO 3.1 Insulinas Exógenas.

Históricamente la insulina fue la primera proteína que se comprobó tenía una acción hormonal; fue la primera proteína cristalizada, la primera proteína en que se determinó la secuencia de aminoácidos.

Finalmente, sintetizada por técnicas químicas, también la primera proteína que se identificó que era sintetizada como una molécula precursora más larga.

Primera proteína preparada para su uso comercial mediante la tecnología de DNA recombinante.

Figura 14

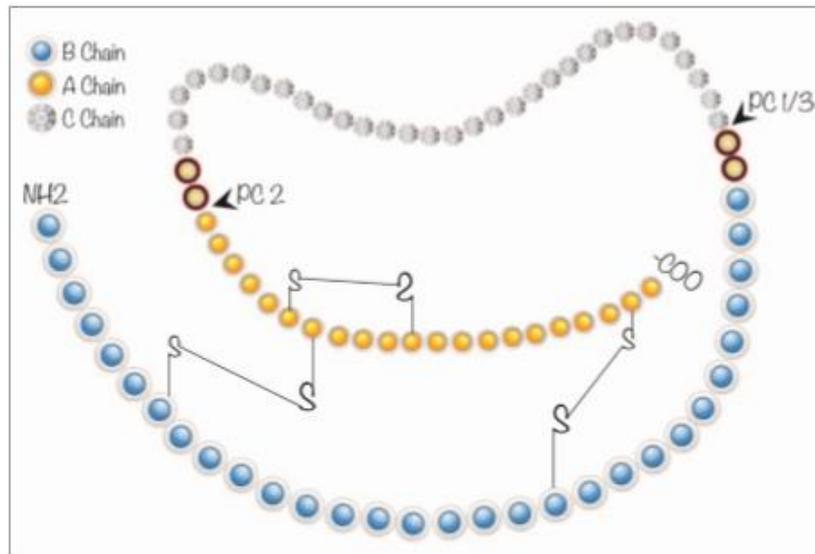


Figura. 14 Imagen de la Insulina donde se hacen las modificaciones para sintetizarla, a través de PGilación (Sanlioglu, 2013)

Como hemos leído en el anterior capítulo la insulina tiene una secreción basal y una secreción pradiar. Una de sus funciones principales es activar los canales GLUT2 Y GLUT34 de esta manera ayuda en el metabolismo de la glucosa para generar energía en las células.

Cuando se tiene una baja sensibilidad a la insulina o se desarrolla resistencia a la insulina y finalmente se agota la reserva en el páncreas se presenta la Diabetes.

La insulina exógena es la primera línea de tratamiento en los pacientes con DM1 y segunda línea en el tratamiento de la DM2, después de los tratamientos orales.

Para lograr un buen control de la enfermedad es necesario cubrir las dos fases de secreción de la insulina, es decir, secreción basal y pradiar. Los tratamientos inyectables brindan un mayor control glucémico, sin embargo, la tasa de adopción para estos de muy baja, debido al número de aplicaciones. Con esto surge la necesidad de desarrollar medicamentos que brinden comodidad para el paciente y por ende apego.

El desarrollo de insulina exógena para controlar la DM, en pacientes con esta enfermedad buscan crear una molécula que haga todas las acciones que desarrolla la insulina en el cuerpo. Si bien como se mencionó anteriormente se ha logrado desarrollara a través de ingeniería genética una insulina análoga basal o rápida que se de cubrir los requerimientos del cuerpo. También se han realizado cambios en su farmacocinética y en su farmacodinamia. Buscando un manejo en el tratamiento que imite a la secreción de insulina endógena. Figura 15

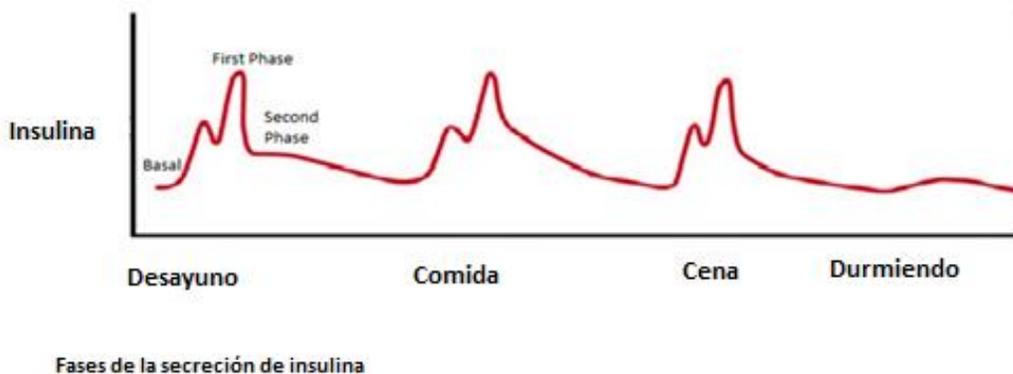


Figura 15. Esquema de secreción de insulina. (., (2018))

Para lograr estos cambios en las proteínas se han utilizado varias estrategias diferentes y aumentar la vida media de una proteína en sangre, incluida la glicosilación, la fusión de proteínas y la

conjugación de albúmina. Una de las soluciones más utilizadas es unir un polímero de poli (etilenglicol) (PEG) a la proteína, un proceso conocido como PEGilación.

La fracción de PEG ofrece numerosas ventajas para aumentar la estabilidad y circulación de una proteína media vida. Debido a su flexibilidad, hidrofobicidad, tamaño variable y baja toxicidad

Moléculas como la insulina y los análogos GLP1 representan un gran reto para lograr la estabilidad, en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. Tecnología recombinante para modificar la secuencia de aminoácidos; modificaciones a la formulación para influir en absorción y aplicación de la inyección,

La unión de enlazadores de ácidos grasos para permitir la unión reversible a la albúmina sérica.

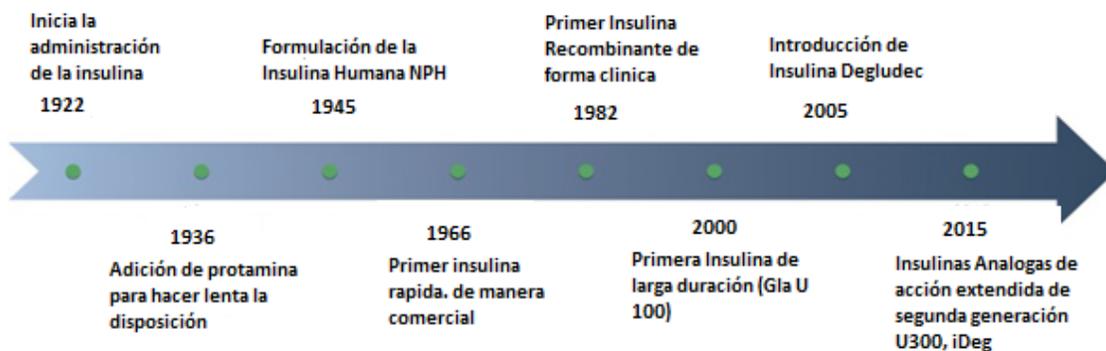


Figura 16. Línea de tiempo del desarrollo de la insulina (Wyne, Differentiating Basal Insulin Preparations, (2019))

La diferencia radica en los tiempos de absorción y por lo tanto en llegar a sus concentraciones máximas en sangre. Las insulinas se clasifican de diferentes formas por tiempos de acción, por su origen como humanas y análogas. Figura 16

También se clasifican en basales hacen la función de la primera secreción de insulina y prandiales, las cuales se aplican en la segunda fase.

Se inicia con una Insulina de Origen animal, el cual se extrae directamente del páncreas de los

animales.

A mitad del siglo pasado se adiciona a la cadena de la insulina protamina para tener la primera insulina basal de acción lenta (insulinas de protamina neutral Hagedorn [NPH]). Las insulinas Humanas son las que tardan mayor tiempo. La estructura son cristales que se forman a partir de la unión de Lispro-protamina, estos cristales se suspenden en una emulsión que se aplica a nivel subcutáneo; quedando en acumulados en el sitio de aplicación, esto hace la fase de absorción sea lento vs las insulinas análogas. Logrando una concentración máxima en un tiempo de 2 a 3 horas. Eliminándose del cuerpo en 6 horas.

Debido a esta farmacocinética hace que se necesario la aplicación dos veces al día. También incrementa el riesgo de hipoglucemia debido a que se debe inyectar 30 mins antes de ingerir alimentos y su pico máximo puede ser en un momento donde el paciente no tenga altos niveles de glucosa.

Posterior a esta se realizan insulinas análogas y humanas; la diferencia radica en los tiempos de acción. Humanas tardan mayor tiempo y las análogas son más rápidas, en absorberse. En caso de administrarse por vía parenteral directa la vía venosa, se elimina esta diferencia.

También se clasifican en basales hacen la función de la primera secreción de insulina y prandiales, las cuales se aplican en la segunda fase.

En el caso de las insulinas basales análogas se mejora el tiempo de absorción, porque se modifican para que tomen en cuenta el pH del cuerpo para que se pueda desvincular rápidamente de la solución acida con la que ese inyectado y de esta manera su absorción es más rápida, al unirse con las albumina del cuerpo se mantiene mayor tiempo en el cuerpo extendiendo el tiempo de vida media, y el tiempo de acción de prácticamente 24 Horas. Al tener un lento descenso se mantiene más estable y el riesgo de hipoglucemia es menor.

Las insulinas rápidas son insulinas que se aplican al momento de ingerir alimentos , 15 min de los alimentos, su rápida absorción al ser una insulina sin modificaciones también hace que su tiempo de acción se muy corto, excretándose en un tiempo de 2 a 3 horas, utilizándose para cubrir el pico post prandial. Figura 17

Los dímeros de insulina son fácilmente absorbidos por lo capilares sanguíneos, mientras que los hexámeros se retrasan en su absorción. Por lo tanto, la tasa de absorción de insulina es más rápida para los monómeros seguido de dímeros y hexámeros, respectivamente. Esta característica se ha utilizado en la preparación e ingeniería de las insulinas análogas, en específico en insulinas análogas rápidas (aspart, insulina lispro e insulina glulisina), donde se tienen sustituciones o alteraciones menores en la secuencia de aminoácidos en relación con la insulina humana. En el tejido Sub Cutáneo, en ausencia de zinc y fenol: estas modificaciones dan lugar a una auto asociación reducida de monómeros de insulina en dímeros en comparación con la insulina humana. El resultado es una absorción más rápida del tejido Sub Cutáneo con un inicio de acción más rápido, un máximo más alto concentración plasmática (Cmax) y menor duración de la acción en comparación con la insulina humana. Tabla 2

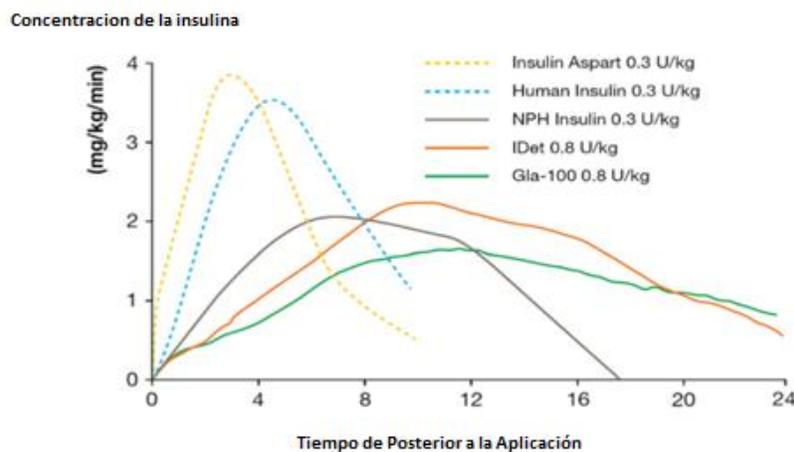


Figura 17. Tiempos de acción de la Insulina (Wyne, *Differentiating Basal Insulin Preparations*; (2019))

Algunos enfoques novedosos para lograr absorción de insulina aún más rápida tras la administración subcutánea incluir la adición de excipientes como niacinamida y L-arginina a la formulación de insulina aspart citrato y treprostnil o BioChaperone a la formulación de insulina lispro y co-formulación de insulina con hialuronidasa.

Lo más reciente es aumentando la concentración administrada en combinación con precipitación in vivo en el depósito de inyección después de la administración al individuo. Insulina Degludec. De esta manera se incrementa el tiempo de vida media y se logra mantener de forma lineal para evitar la Hipoglucemia.

Estas insulinas se consideran de segunda generación, el objetivo es incrementar el tiempo de vida media para reducir el número de inyecciones.

Durante esta revisión hemos visto a la insulina como un tratamiento para el padecimiento de la diabetes. La insulina es una de las proteínas más estudiada desde su creación como tratamiento de la diabetes. Sea ha producido por biotecnología, el mayor reto es prolongar su tiempo de vida media y reducir el riesgo de hipoglucemia.

Las insulinas basales de segunda generación es como Degludec Se diferencia de la insulina humana por la eliminación de la treonina B30 y la adición por acilación en B29 con un espaciador de glutamato y una cadena lateral de diácido graso de 16 carbonos.

El mecanismo de protracción implica la formación posterior a la inyección de largas cadenas multihexámeras a partir de las cuales se liberan lentamente los monómeros, produciendo una acción plana, reductora de la glucosa en estado estacionario, con una variabilidad diaria intrahospitalaria menor que la insulina glargina.

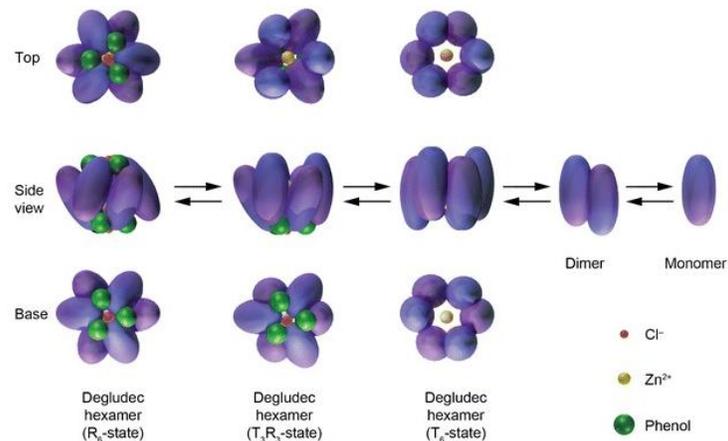


Figura. 18 Monómeros de Insulina Degludec (Jonassen, 2011)

Dentro de los excipientes que lleva se incluye fenol, la insulina degludec se ensambla como dihexámeros unidos en la cadena lateral-zinc, en una solución de fenol:

Esto forma estructura que es considerada altamente estable; por lo tanto, es factible que la insulina degludec se pueda combinar en solución con una insulina de acción rápida, como la insulina aspart, sin que se produzcan interacciones en la formulación. Después de la inyección, el fenol se difunde rápidamente desde un depósito de inyección de insulina; este proceso hace que la insulina degludec experimente el cambio conformacional requerido para permitir la formación de multihexámero.

Se han desarrollado premezclas de insulina (Insulina Basal + Insulina Prandial); tienen como objetivo reducir el número de aplicaciones, buscando un control parecido al fisiológico. Figura 18

Con el uso de las premezclas el paciente solo tiene de 2 a 3 aplicaciones al día en lugar de 4.

Este esquema tiene todo un reto y es demostrar que el control glucémico se alcanza. Recientemente se han tenido estudios que buscan demostrar la eficacia en el control glucémico al iniciar el tratamiento de insulina basal o esquema de intensificación que es esquema de insulina basal más insulina rápida en cada vez que se tiene una carga de glucosa o un alimento.

Las insulinas premezcladas ofrecen a los pacientes una oportunidad de mejorar el apego y llevar

el tratamiento de 4 aplicaciones diarias a solo dos aplicaciones.

Existen diferentes mezclas de Insulinas basales con insulinas rápidas, en diferentes proporciones.

70/30, 75/25, 50/50.

Mecanismo de prolongación de modificación de la insulina		
Insulina	Modificación	Acción de la modificación
Insulina regular de acción corta	Nil (humanas animales y recombinantes)	Nil
Insulina NPH de acción intermedia	Nil (humanas animales y recombinantes)	Precipitado preformado de conglomerados de protamina-insulina cuyos cristales se retienen en "montones" en el depósito de inyección Precipitado reformado de conglomerados de protamina-insulina cuyos cristales se retienen en "montones" en el depósito de inyección
Lispro	Pro B28 - Lys	Circulación / acción más rápida que la insulina humana regular
	Lys B29 - Pro	
Aspart	Pro B28 - Asp	Circulación / acción más rápida que la insulina humana regular
Glulisine	AsnB3 - Lys	
	LysB29 - Glu	Circulación / acción más rápida que la insulina humana regular
Gla-100	Arg _{B31} -Arg _{B32} tag	Preinyección soluble en pH ácido. Forma micro precipitados mientras se equilibra con el pH fisiológico en el lugar de la inyección; La glargina libre luego se disocia del depósito de inyección y se absorbe en la circulación.
	Asp _{A21} - Gly	
IDet	Modificación de LysB29 por un ácido graso anclado	Auto asociación en el depósito de inyección como dihexámeros y unión reversible, mediante enlazador de ácidos grasos, a la albúmina en el depósito de inyección y en la circulación
Gla-300	Arg _{B31} -Arg _{B32} tag	Preinyección soluble en pH ácido. Precipita a pH fisiológico, pero con micro precipitados más compactos en comparación con Gla-100, lo que da como resultado una superficie reducida a partir de la cual puede producirse una absorción más prolongada.
	Asp _{A21} - Gly	
IDeg	Modificación de LysB29 por un ácido dicarboxílico	Formación de cadenas de múltiples hexámeros en el depósito de inyección, con disociación del zinc que permite la descomposición del hexámero y la unión a la albúmina sérica a través del enlazador de ácidos grasos adjunto.
	Adición de una cadena lateral de ácidos grasos	

Tabla 2 (Wyne, Differentiating Basal Insulin Preparations:, 2019)

CAPITULO 3.2

Dispositivos para la aplicación de insulina.

Desde hace un par de décadas se han usado algunas estrategias para lograr medicamentos de larga duración, Utilizando excipientes como son los polímeros poly(ethylene glycol) (PEG) poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA); con los cuales se han realizado estudios con insulina y GLP1, permitiendo que la absorción sea en el intestino en las placas de pleyer.

Como se mencionó en capítulos anteriores la insulina fue la primera hormona que se logró diseñar y obtener para tener un tratamiento para los pacientes diabéticos tipo 1,

Las insulinas basales análogas de segunda generación consiguen incrementar sus tiempos de vida media; espaciando el número de inyecciones.

Debido a que la insulina muestra un pobre estabilidad física, química y vida media plasmática relativamente corta. Otra de las estrategias es buscar nuevas vías de administración o rediseñar las vías convencionales.

La insulina administrada a través de un sistema transdérmico puede evitar la degradación química y enzimática en el tracto digestivo.

Uno de los beneficios de utilizar los nano polímeros es que puede unirse a la insulina y permitir su absorción y liberación sostenida que mantenga los niveles las concentraciones terapéuticas de insulina en sangre que puedan reducir los niveles de glucosa en sangre, la conveniencia de esta administración puede aumentar la adherencia del paciente, lo que lleva a un mejor control glucémico.

Vía oral a través de micropartículas de nano polímeros biodegradables se han convertido en posibles candidatos para el suministro controlado de proteínas y péptidos, los efectos de la insulina de acuerdo con los estudios in vitro se mantienen durante 24 Horas, utilizando estos nano

polímeros. Y se mantiene el efecto de reducción de glucosa hasta por 12 horas. Los beneficios de las nano partículas es que son polímeros solubles, seguros en el cuerpo humano, los cuales se van degradando poco a poco por una erosión superficial. Figura 19.

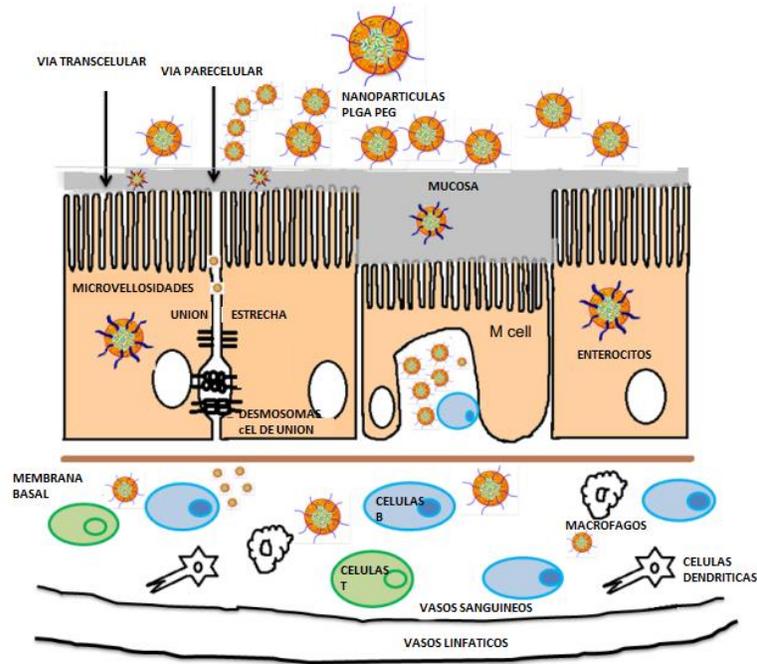


Figura. 19. Esquema de absorción de Micropartículas donde transporta las proteínas en duodeno (Malathi1, 2015).

Inyecciones subdérmicas; tiene algunas barreras en la absorción y también conlleva el riesgo de contaminación microbiana, necrosis tisular local y daño a los nervios. Es la técnica más utilizada y se realiza a través de jeringas de insulina o plumas diseñadas exclusivamente para insulinas basales y post prandiales. Su uso es el más frecuente por ser el método más económico. Figura 20

Un riesgo adicional de las jeringas es el riesgo de contaminación cuando el paciente debe mezclar insulina rápida o prandiales e insulina basal.



Figura 20. Jeringa de insulina y vial de insulina. Forma tradicional de administración (<https://www.ufrgs.br/lidia-diabetes/wp-content/uploads/2017/11/insulina.jpg>, s.f.)

Alternativamente, los pacientes pueden usar infusiones continuas de insulina subcutánea, también conocida como terapia con bomba de insulina, que también conlleva limitaciones que incluyen dificultades tecnológicas. En comparación con las múltiples inyecciones diarias, la terapia con bomba de insulina actúa en forma más parecida a un páncreas sano. El páncreas sano libera continuamente pequeñas cantidades de insulina las 24 horas del día para mantener niveles normales de glucosa en sangre entre las comidas y durante la noche. Como respuesta a los alimentos, el páncreas sano libera más insulina. Es por ello por lo que usted se administra una dosis mediante un bolo de insulina cuando come. Figura 21.

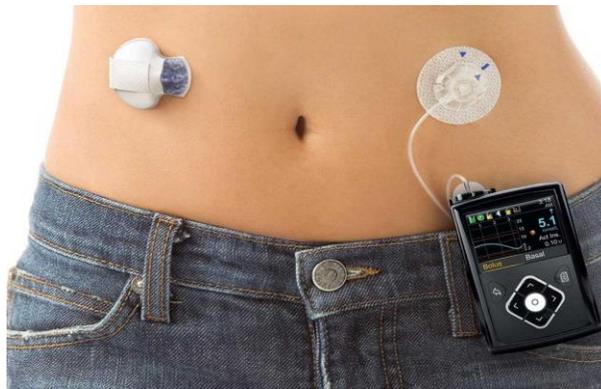


Figura. 21. Ejemplos de Bomba de insulina. Sensores, y Bombas. (Henry Anhalt, Volume 12, Supplement 1, 2010)

Se han investigado una amplia gama de métodos de administración como alternativas sin agujas para la terapia diaria con insulina, incluidos los enfoques orales, pulmonares, nasales y transdérmicos.

El suministro transdérmico de insulina, se han explorado varios enfoques para mejorar física o químicamente la eficiencia del transporte de la molécula de insulina a través de la piel, tabletas, geles nanopartículas.

Insulina en tabletas continúa siendo una de las formulaciones más investigadas utilizando varias opciones de unión excipientes que permitan la liberación de insulina en el duodeno. Tabletillas de quitosano-4-tiobutilamidina que contienen insulina y un inhibidor de Bowman-Birk y elastatinal como enzima; se desarrollaron inhibidores unidos covalentemente al quitosano.1% esta unión concentra inhibidores de las enzimas en la tableta evitando su liberación en el tracto gastro intestinal , Además, el quitosano con glicoproteína mucosa forma una matriz mucho adhesiva capaz de administrar insulina y reducir niveles de glucosa en sangre significativamente en ratas normoglucémicas durante un período de 24 h.

CODESTM es un sistema de administración de fármacos específico para el colon que consta de una tableta central recubierta con tres poliméricos diferentes en 16 capas. Los comprimidos contienen insulina, lactulosa, meglumina, óxido de polietileno, ácido cítrico y glucocolato de sodio 17 Por lo tanto, la lactulosa se usa para promover el comienzo de la liberación del fármaco en el colon, y el meglumina ,se utiliza el ácido cítrico como un ajustador de pH y un solubilizador de insulina, respectivamente, mientras que el gliconato de sodio se usa como un potenciador de la

absorción. Su combinación con óxido de polietileno en el núcleo de la tableta promueve una barrera de gel que permite una liberación sostenida de insulina en el colon de los perros.

El polímero aniónico Eudragit S1000 se utiliza para la administración intestinal de fármacos debido a su capacidad para ser insoluble en condiciones ácidas del estómago y en un medio acuoso hasta pH 6.11. a estas capsulas se les coloca un recubrimiento entérico cargado con insulina y salicilato de sodio para mejorar la absorción. Al combinar con Witepsol 35. Recubiertas con Eudragit S100, se obtuvo una reducción de glucosa al comparar con la insulina subcutánea se alcanza un efecto de entre el 25 al 30%

Los parches intestinales también pueden usarse para administrar insulina por vía oral, y pueden producirse en forma de 1 a 4 mm discos de radio de 400 μm de espesor y fabricados con insulina, Carbopol 934, carboximetilcelulosa de sodio y por etilcelulosa en un lado del disco. Además, los discos pueden tener un recubrimiento entérico o rellenar cápsulas con recubrimiento entérico para evitar la liberación de insulina en el estómago.

Las nano / micro vesículas, como los liposomas y las nano / microemulsiones, también se han explorado como alternativa para la administración de insulina por la vía cutánea. No solo pueden mejorar la permeabilidad de la piel, sino que también actúan como vehículos para la solubilización del fármaco y el transporte del fármaco a través de la piel.

Los nanoportadores han demostrado la capacidad de encapsular y administrar insulina transdérmica mente en la dermis, como las vesículas a base de lípidos. Este método tiene varias investigaciones aun en animales buscando la manera de conseguir que se absorba la molécula de insulina que es un péptido de cadena grande.

La tecnología de nanopartículas también se está trabajando en proyectos de investigación para proteger los trasplantes de páncreas y de esta manera reducir el riesgo de rechazo recubriendo los islotes trasplantados una matriz que permita el intercambio de iones y reduzca la inmunogenicidad. Otro método de administración de insulina es aprovechando la vascularización de pulmón se es insulina Inhalada, donde actualmente solo hay una terapia de Sanofi llamada Afrezza ingresó al mercado en febrero de 2015, las restricciones para este medicamento es que el paciente tenga una enfermedad pulmonar o asma, por lo cual para ser indicado se debe hacer una espirometría, para garantizar una buena salud, debido a la experiencia con Exubera se han solicitado estudios a largo plazo para identificar si se tiene riesgo de incrementar cáncer de pulmón.

El primer medicamento fue Exubera de Pfizer fue retirado del mercado en 2007 el cual no tuvo los resultados esperados por la falta de buena absorción, así como el incremento de riesgo de cáncer de pulmón.

CAPITULO 3.3

Plumas para la Insulina desechables y cartuchos.

En 1985 se introdujeron las primeras plumas al mercado para la aplicación de la insulina, los beneficios que ofrecen estas plumas por encima de los viales son el menor riesgo de contaminación y el mejor apego por parte del paciente. Se encuentran disponibles para la versión en cartucho. No existe este tipo de presentación para Vial. La presentación de insulina que se introduce son los cartuchos los cuales son equivalentes a 3000 unidades. Existen plumas desechables y algunas son de aluminio, que duran hasta 10 años. Figura 23.

Debido a que vence la barrera del temor a las jeringas, mejora el costo del tratamiento, debido a que solo se deben cambiar las agujas, la dosis de insulina se puede seleccionar por el número de clics o sonidos de la pluma al girar, lo que representa cada unidad.

Algunas plumas cuentan con sistema Braille. Con esto permiten que el paciente diabético que no cuenta con una buena visión pueda administrarse la dosis correcta. El beneficio es reducir el riesgo de una hipoglucemia por errores al administrar, las hospitalizaciones por hipoglucemia y el mejor control del paciente. Figura 22



Figura. 22.- Plumas desechables. (Teresa L. Pearson, Volume 4, Issue 3, May 2010)

En México este tipo de dispositivos el paciente los puede encontrar fuera de las instituciones de salud pública. La desventaja de esta pluma es que no son reusables en algunas marcas.

Refillable pens (manufacturer)	Prefilled disposable pens (manufacturer)
Autopen [®] 24 (Owen Mumford)	FlexPen (Novo Nordisk)
Autopen Classic AN3800 (Owen Mumford)	Humalog [®] KwikPen™ (Eli Lilly)
Autopen Classic AN3810 (Owen Mumford)	Humalog Pen (Eli Lilly)
HumaPen LUXURA HD (Eli Lilly)	SoloSTAR [®] (sanofi-aventis)
HumaPen MEMOIR (Eli Lilly)	
NovoPen 3 (Novo Nordisk)	
NovoPen 4 (Novo Nordisk)	
NovoPen Junior (Novo Nordisk)	
OptiClik [®] (sanofi-aventis)	

^a Compatible insulin analogs for pen devices: Novo Nordisk = insulin detemir, insulin aspart, and biphasic insulin aspart 70/30; Eli Lilly = insulin lispro, insulin lispro mix 75/25, and insulin lispro mix 50/50; and sanofi-aventis = insulin glargine, insulin glulisine. The Autopen Classic takes Eli Lilly insulin cartridges, and the Autopen 24 takes sanofi-aventis insulin cartridges. The NovoPen models use 3 ml PenFill[®] cartridges.

Figura. 23.- Tipos de Plumas desechables. (Teresa L. Pearson, Volume 4, Issue 3, May 2010)

CAPITULO 3.4

Bombas de insulina

A partir de los años 70's se crearon las primeras bombas de insulina, en esta búsqueda de mejorar el apego al paciente diabético.

En años previos se había creado alternativas de bombas para buscar el apego y control del paciente diabético.

El primer dispositivo comercializado fue el AutoSyringe AS6C y el Mill Hill Infuser; bomba CSII.

Para los años 80's varios países se sumaron al desarrollo de estos dispositivos siendo utilizado como base la bomba CSII, dando una forma más sencilla portátil y controladas electrónicamente.

Este tipo de dispositivos cayo en desuso por la falta de control al momento de la dosificación, debido a que solo se puede inyectar un tipo de insulina.

El estudio UKPDS demostró que para disminuir los riesgos de la diabetes es necesario un control estricto, buscando un control glucémico parecido al fisiológico, con una secreción basal y prandial.

Las bombas solo pueden administrar insulina basal, por lo cual es necesario inyectar insulina prandial por cada ingesta de alimentos.

Los tiempos de acción como lo vimos en los pasados capítulos son diferentes.

Como es de esperarse las bombas de insulina han tenido una gran evolución a partir de la tecnología, buscando que a través de sensores ejercer una función imitando al páncreas.

Las mismas empresas que diseñan los celulares de alta tecnología han desarrollado bombas CSII que se puedan comunicar por bluetooth, entre bombas y sensores de glucosa.

Dentro de los beneficios que tienen las bombas de insulina son:

Alertas cuando sube o baja la glucosa.

Llevan una memoria de los cambios que tiene el paciente en de glucosa.

Contienen accesos para bibliotecas virtuales donde el paciente puede hacer consultas sobre la cantidad de insulina que requiere después de una ingesta calórica.

El modelo más reciente en el mercado que existen son los parches de insulina:

V-Go Parch Pump. Este dispositivo permite tener control glucémico utilizando insulina prandial.

La cual se recarga a través de un dispositivo y la insulina se toma de un vial. El parche tiene una duración de 24 horas y se puede colocar insertando la aguja el estómago o en el brazo. El paciente a través de un click inyecta 2 unidades de insulina. Figura 24



Figura. 24.- Sensor de insulina.V-Go Parch Pump. (Barry H. Ginsberg, 2019, Vol. 13(1))

OmniPod Pump. La unidad de bomba / depósito se adhiere directamente a la piel y contiene un conjunto de infusión integrado y un insertado automático.

La unidad de bomba / depósito se comunica de forma inalámbrica con un controlador separado que incluye un medidor de glucosa en sangre integrado. Los beneficios de este diseño de bomba de parche que han informado los pacientes incluyen la capacidad de usar la bomba en la ducha y la mayor comodidad de un sistema sin tubos. Medidor de glucemia integrado y base de datos de alimentos integrada para cálculos de bolo. Se espera que más bombas de parche salgan al mercado en el futuro. Figura 25



Figura. 25.- OmniPod Pump. (Barry H. Ginsberg, 2019, Vol. 13(1))

Minimed paradigm: es una bomba de insulina que tiene un sensor como guardián. El sensor se mantiene en el cuerpo cuidando los movimientos de glucosa, para que el cálculo de la cantidad de insulina rápida que requiere el paciente sea realista, así como la aplicación que debe hacer el paciente de insulina basal.

En México se encuentra disponible este último modelo de bomba, el beneficio de las bombas es que permite un mejor control glucémico en los pacientes con DM, al tener alertas y un control de medición constante permite una aplicación constante y al estar unida a un catéter dentro del cuerpo no es necesario el uso de jeringas. Figura 26



Figura. 26.- Minimed paradigm. (Barry H. Ginsberg, 2019, Vol. 13(1))

Existen algunos modelos de bombas de insulina que se han desarrollado. Algunos no están

comercializados. Algunos de ellos son:

Debiotech demostró el JewelPump es una bomba de parche pequeña, liviana, delgada y muy discreta sin tubos para la administración de insulina. Los múltiples colores disponibles, así como la posibilidad de desmontarlo y volverlo a colocar con un simple movimiento deslizante, lo hacen particularmente atractivo y fácil de usar.

La bomba usa un cristal piezoeléctrico para impulsar la insulina; Mide $2.6 \times 1.6 \times 0.6$ pulgadas y contiene 500 unidades de insulina. Los cristales piezoeléctricos son ampliamente utilizados en electrónica. Sirven como altavoces para muchos dispositivos. Un cristal plano se doblará en una dirección cuando se coloque una corriente sobre él. Debiotech ha desarrollado una bomba de cristal piezoeléctrico que tiene una carrera que parece ser lo suficientemente precisa como para no requerir un dispositivo de medición de la tasa de suministro.

El sistema Cellnovo, vendido en Europa, consiste en una pequeña bomba de parche, de aproximadamente $2 \times 1.5 \times 0.6$ pulgadas, que se adhiere a la piel con un tubo corto que termina en una cánula. Debido a que la cánula no es parte de la bomba, hay una variedad de cánulas disponibles. La bomba contiene un cartucho desechable de 150 unidades, por lo que algunos pacientes podrán usarlo hasta por 3 días. La bomba en sí misma es reutilizable y se puede separar de la cánula y retirarla para ducharse o nadar. La bomba no tiene botones y está controlada por un equipo similar a un teléfono inteligente.

Becton Dickinson ha estado mostrando imágenes de su nuevo inyector portátil. El cual se cree que podrá inyectar tanto insulina basal como prandial. Aun no se encuentra comercializado.

Medtronic tiene un prototipo de bomba que ha prometido presentar para lograr un control más preciso.

En los últimos años se han desarrollado Micro Electromechanical Systems (MEMS) son pequeñas

bombas que se utilizan para distribuir dentro del cuerpo medicamentos, va liberando micro dosis que permiten el control de la salud del paciente. Se reduce la toxicidad. La expectativa de estas micro bombas es que puedan administrar insulina basal y prandial.

La eficacia de las bombas de insulina se ha demostrado siendo, debido al buen seguimiento en el post prandio de los alimentos. Algo importante es mencionar es que no demuestra eficacia superior al resto de las terapias de insulina. Las bombas de insulina están buscando desarrollarse en un circuito cerrado que permita tener un control como el páncreas que secreta insulina el momento de tener una ingesta de alimentos y una elevación de glucosa en sangre, estas se conocen como páncreas artificiales. Otra de las tecnologías utilizadas en es los trasplantes de páncreas se busca El uso de bomba de insulina no reduce las complicaciones de la diabetes, al igual que las otras terapias, solo el apego y disciplina al tratamiento consigue el mejor resultado para el paciente con diabetes., el beneficio como se mencionó mejora el apego o tratamiento que es uno de los grandes objetivos para incrementar el control glucémico.

El uso de bombas de insulina es aún muy bajo, una de las limitantes es el costo, la accesibilidad y que debe complementarse el tratamiento con insulina basal, lo cual continúa siendo una aplicación adicional, se tienen problemas de las alarmas, algunas veces los pacientes, se sub dosifican o pueden incrementar las dosis.

CAPITULO 4

Efecto incretina.

En 1959, Roger Unger identifico el primer anticuerpo que ayudo a determinar la presencia de glucagón en muestras de sangre y tejidos.

En 1966 Ellis Samols y Vincent Marks lo encontraron y confirmaron su actividad similar a glucagón. Se identifico que estaba presente en los tejidos extra pancreáticos en específico en intestino.

En 1967 se identificó que estas proteínas se producían en intestino y se eliminó la creencia que se producían en el páncreas.

Unger demostró en 1968 que en la acción del péptido glucagón solo se obtiene a través de la ingesta de glucosa vía oral, mientras que la vía intravenosa no activa estos péptidos. Se identifico que este péptido liberaba la insulina del páncreas. Como cualquier hormona se produce a través una proteína larga que va madurando preproglucagón (Gcg) se expresa el gen en las células α pancreáticas, se produce en las células L del intestino delgado, preferentemente el íleon distal y el colon, y en una población de neuronas en el núcleo del tracto solitario.

Estas hormonas son fundamentales en el proceso de activación para la liberación de insulina.

A medida que se hicieron estudios se identificó que había dos estructuras que eran codificadas por el ARNm como pro-glucagón. En la transcripción se forman dos secuencias similares con dos secuencias similares al glucagón, ahora denominadas péptidos 1 y 2 similares al glucagón. (GLP-1 y GLP-2, respectivamente). Estas hormonas fueron denominadas incretinas.

Cuando una persona ingiere alimentos por la vía oral, se libera las hormonas incretinas GIP y GLP-1.

A su vez estas hormonas fomentan la liberación de insulina, este efecto es denominado efecto

incretina y se descubrió 1979.

Este descubrimiento se hizo cuando se administró glucosa vía parenteral y alimentos por la vía oral. Se identificó que se producen estas hormonas en sistema digestivo en presencia de alimentos. Mientras que en la vía parenteral no se estimula la producción de estas hormonas. Es ahí cuando se produce la insulina post prandial, como un reflejo al estímulo de los alimentos. Lo cual ayuda al control glucémico.

Cuando un paciente es diabético tipo 2, va perdiendo los beneficios insulínico del GIP, por lo cual solo se queda el beneficio únicamente del GLP1

Una vez que se ingiere el alimento se activa la liberación de GIP y GLP1, estas hormonas activan a las células B del páncreas para la liberación de insulina.

El péptido principal es el GLP1, el cual tiene un tiempo de vida media de 90 segundos para realizar la función de secreción de insulina.

GLP1 es parte de un sistema de hormonas que se producen de forma parcial, teniendo varias funciones como son suprimir el apetito, ayudar a la pérdida de peso, evitar la apoptosis de las células b, retarda el vaciamiento gástrico, secreta insulina. Es importante mencionar que estas hormonas son dependientes de glucosa en el cuerpo.

GLP-1 tiene múltiples efectos fisiológicos que incluyen la potenciación de la secreción de insulina dependiente de glucosa, la regulación positiva de la biosíntesis de insulina, el aumento de la masa de células beta, la supresión de la secreción de glucagón, el retraso del vaciado gástrico, la reducción del apetito, la eliminación de glucosa mejorada y la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo, músculo e hígado, además de mejorar la función cardiovascular y los efectos de protección cardiovascular. Se ha estudiado que el GLP1 tiene efectos anabólicos en los huesos y efectos en el aprendizaje y la memoria. Figura 27.

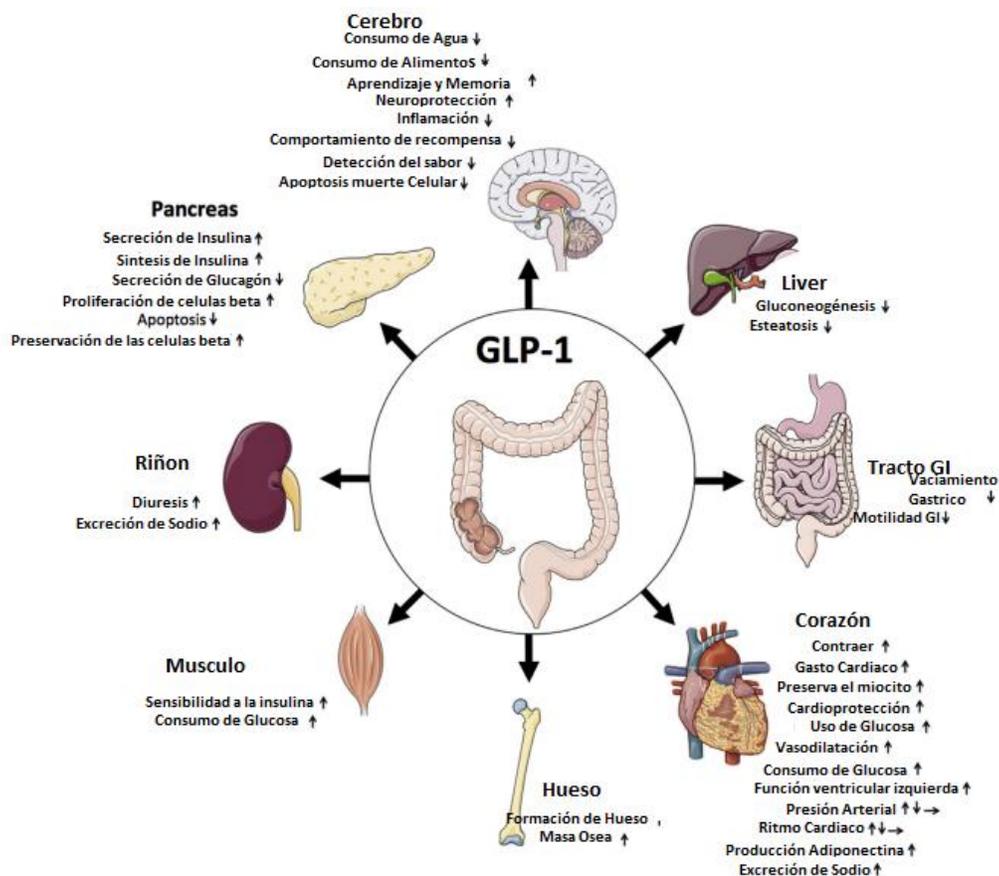


Figura. 27.- Beneficios del GLP1 en cada órgano (T.D. Müller 1, 30 (2019) 72e130)

Como se mencionó anteriormente, el tiempo de acción de estas hormonas incretinas es muy corto debido a la acción de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP4). Los tratamientos para el control de la DM2 se han realizado basados en este momento, buscando desarrollar inhibidores de la enzima DPP4 o cambios en la estructura de la cadena GLP1 evitar que la enzima DPP4 la inactive; la técnica comúnmente utilizada para evitar la degradación de la enzima DPP4. Es la alanina en la posición 8 se reemplaza por ácido α -aminoisobutírico, que aumenta la resistencia a la acción de DPP-4. También se han utilizado excipientes que prolonguen su tiempo de vida media o la unión a las proteínas como son los IgG.

CAPITULO 4.1

Terapias basadas en el efecto incretina.

Los GLP1 son una excelente terapia para el control de la DM2, debido a que solo se activan en presencia de glucosa, desencadenando la excreción de insulina. Es por eso por lo que varios proyectos de investigación se han enfocado en el desarrollo de análogos de GLP1, con el objetivo de cuidar la reserva pancreática y lograr el control glucémico en el paciente con DM2. Los beneficios del GLP1 a nivel cardio vascular hace que se tenga un especial interés por la investigación. Como lo revisamos en el capítulo 1 la diabetes incrementa el riesgo de muerte cardiovascular, al mejorar el control glucémico a través de las hormonas incretinas se busca tener esta seguridad cardiovascular y los beneficios propios de dichas hormonas. Las técnicas usadas para incrementar el tiempo de vida media y con esto todos los beneficios del GLP1 son varias.

Modificaciones secuenciales modificaciones secuenciales (Byetta® y Adlyxin®), Fijación a un ácido graso (Victoza® y Ozempic®), Uso de polímeros para crear una liberación prolongada (Bydureon®), fusión con albúmina de suero humano (Tanzeum®), y fusión con la región del fragmento cristalizable (Fc) de un anticuerpo monoclonal (Trulicity®) a su vez, cómo estas modificaciones impactan los parámetros farmacocinéticos y la programación de dosificación. Figura 31

Exenatide (Byetta/Bydureon), AztraZeneca

El primer análogo de GLP1, es exenatida, el cual se descubrió a partir de la saliva del monstruo de gila. En 1992. La estructura de este insulínico de GLP1 se parece en un 53% a la cadena GLP-1 humano. Se hizo un cambio en los aminoácidos de la cadena GLP para resistir la degradación del GLP1.logrando un tiempo de vida mediad de 2 a 4 horas. Este primer análogo de incretina fue desarrollado Amelyn y comercializado por Eli Lilly y Compañía, aprobado por la

FDA en el 2005; bajo el nombre de Byetta.

Byetta por su tiempo de vida media se aplicaba dos veces al día, venía en un dispositivo de pluma semejante a las plumas de insulina. En los estudios de eficacia de Byetta comparado con una insulina basal mostraba un control glucémico semejante.

Byetta al ser el primer análogo de GLP1, le permitió buscar la manera de innovar y comprender las necesidades del paciente, en disminuir el número de tomas al día.

Exenatida fue la primera molécula en lograr una formulación extendida a través de una combinación de la molécula peptídica y una mezcla de polímeros que son aceptados biológicamente, con el objetivo de reducir la excreción y estar mucho más tiempo en el cuerpo, liberándose de manera gradual. La encapsulación de exenatida en un polímero de (lactic-co-glycolic acid) PLGA son sus siglas. Estas micro esferas se pueden usar en una solución de agua-aceite. Lo cual permite tener una apropiada aceptación por el cuerpo y la mezcla del polímero. Esta combinación recibió el nombre de Bydureon al cual se aprobó por FDA 2012

El polietilenglicol es altamente flexible, en sus cadenas lineales en su mayoría es inmunogénico, hidrofílico, es una molécula la cual se considera no biodegradable. Figura 28



Figura 28.- Kit de preparación Bydureon (<https://www.healthline.com/hlcmsresource/images/diabetesmine/wp-content/uploads/2012/02/bydureon-large.jpg>, s.f.)

Estos son polímeros sintéticos inyectables, como son los copolímeros de tres bloques. Se mezcla

con él GLP1 formando un gel, el cual se administra encapsulando el fármaco y liberándolo de forma retardada para alcanzar una liberación de 7 días. Para el tratamiento de la DM2.

Para la aplicación de estos medicamentos se requieren agujas más grandes, debido al tamaño de los polímeros, así como el paciente debe realizar varios pasos para lograr mezclar el principio activo con los polímeros y generar la emulsión a inyectar.

El uso de los polímeros elásticos (PE) se continúa estudiando para lograr que moléculas como la insulina y GLP1 tengan formas de administrarse al paciente mejorando el apego a las terapias.

Lixisenatide (Lyxumia), Sanofi

El segundo GLP1 en el mercado fue Lixisenatide, una molécula creada también para mejorar el control glucémico en adición a terapia oral. Es un análogo GLP1 desarrollado por laboratorio Sanofi.

Tiene una rápida eliminación renal por lo cual debe administrarse cada 12 horas. Solo cubre al paciente en un postprandial.

GLP-1 Fusión de proteínas

La albúmina sérica humana se ha utilizado en la formulación de varios medicamentos para prolongar su vida media.

Se ha utilizado la albumina por ser una de las proteínas estables, abundantes y tener un tiempo de vida media más largo, esta vida media se debe a su capacidad de unirse a otras proteínas indistintamente del pH en el que se encuentre, así como el poder unirse a la fracción Fc de los anticuerpos lo cual la hace ser una excelente opción para crear y desarrollar fármacos proteicos.

La albumina tiene la capacidad de unirse a proteínas, ácidos grasos. Estas técnicas se han utilizado para desarrollar los últimos GLP1.

Hay cinco sitios de unión para ácidos grasos en la albúmina de suero humano, lo que permite que

el análogo de GLP-1 modificado con ácidos grasos C16 se une a cada sitio con constantes de disociación.

Albiglutide.

Es un análogo de insulina desarrollado por Glaxo Smith Klein. En 2014 recibió la aprobación esta molécula se obtiene de la unión de la Albumina.

Albiglutide tiene copias de análogos GLP 1 resistentes a la actividad de DPP4 por la modificación en la cadena. La estrategia para incrementar el tiempo de vida media más largo fue la unión a la proteína albumina humana. Por lo tanto, estas dos cadenas idénticas se fusionan a través de esta unión. La vida media es de 5 a 7 días en los humanos. Con lo cual permite una dosificación semanal.

Albiglutide administrada en dosis de 30 a 50 mgs una vez a la semana ha demostrado eficacia en el control glucémico.

Liraglutide (Victoza) Novo Nordisk

Liraglutida es un análogo de GLP-1 comercializado por Novo Nordisk es una fusión de ácido graso con la molécula del GLP1. Una vez que se aplica en el cuerpo humano se forma una cadena de oligomerización en conjunto con la cadena de Liraglutide, haciendo que su absorción sea lenta para llegar a la circulación sistémica, tiene una parte que hace que Liraglutide se una a la albumina y de esta manera se disocia de la cadena de oligómeros; tiene una vida media de aproximadamente 13 horas cuando se inyecta, lo que la hace adecuada para la administración una vez al día en humanos

Semaglutide (Ozempic) Novo Nordisk

Semaglutide tiene una unión a un ácido graso más largo que Liraglutide, el ácido graso unido a semaglutide es un C18, mientras que Liraglutide es un C16. Con este cambio al ingresar al cuerpo

se forma una cadena larga. Tiene una mayor afinidad por la albumina que por el ácido graso lo que hace que llegue más rápido a la circulación sistémica. Su tiempo de acción en el cuerpo es de 7 días, esto se debe a que se hizo un cambio en la cadena GLP1 para evitar ser degradada por la enzima DPP4. La excreción de semaglutide no se llega a dar debido a que le es metabolizada por las enzimas.

Novo Nordisk es pionero en impulsar la administración oral de agonistas de GLP-1R. Hasta hace poco, este método de administración había sido inviable debido a la impermeabilidad de la membrana en el intestino, así como al duro ambiente ácido y rico en proteasas del estómago, al que los péptidos son particularmente susceptibles. Novo Nordisk ha completado con éxito los ensayos clínicos de la versión oral una vez al día de su análogo GLP-1 de unión a albúmina, Semaglutide. Figura 30

Esta formulación de tabletas patentada emplea un excipiente que mejora la absorción para el transporte transcelular pasivo a través de la luz intestinal.,

SNAC aumenta la permeabilidad de la pared celular para que el calcio genere la formación de uniones. Sin afectar la actividad biológica o propiedades farmacológicas del medicamento. El único cambio que existe comparado con la formulación parenteral es que debe incrementarse la concentración del medicamento. Se usa un derivado sintético de aminoácido N- acetilado del ácido salicílico (SNAC). Figura 29

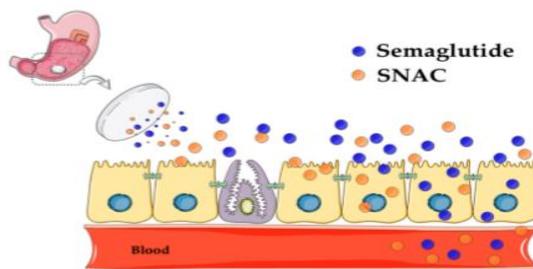


Figura. 29.- Diseño de cómo se absorbe semaglutide (1, 2019)

Para la aplicación de estos medicamentos se requieren agujas más grandes, debido al tamaño de los polímeros, así como el paciente debe realizar varios pasos para lograr mezclar el principio activo con los polímeros y generar la emulsión a inyectar. El uso de los polímeros elásticos (PE) se continúa estudiando para lograr que moléculas como la insulina y GLP1 tengan formas de administrarse al paciente mejorando el apego a las terapias.



Figura 30. Presentación inyectable de semaglutide (<https://www.profession-pharmacien.fr/images/stories/therapeutique/2019/ozempic1-web.jpg>, s.f.)

Dulaglutide. (Trulicity) Eli Lilly y Compañía.

La fusión en la fracción Fc de la IgG es una de las técnicas aprobadas por la FDA en varios medicamentos, el objetivo es mejorar su tolerabilidad en el cuerpo al estar unidas a una proteína IgG, e incrementar el tiempo de vida media al ser una molécula de gran tamaño, el reto es lograr que una molécula tan grande se mantenga estable sin perder su poder. Dulaglutide es un análogo GLP1 fue el primer análogo, desarrollado para cubrir varias necesidades de los pacientes. Primero se modificó la cadena GLP-1 para evitar la destrucción por la DPP4 posteriormente. Se unió esta cadena a través de albumina a la fracción Fc de la IgG4.

Al unirse al IgG4 se formó una molécula grande de alto peso molecular y por lo tanto se prolongó la vida media de 70 a 80m horas. Con esto consiguió una aplicación semanal. Con esta fusión se mejora la aceptación del cuerpo, con lo cual se reduce la inmunogenicidad, mejora también la solubilidad y la absorción.

Para lograr una correcta administración se desarrolló una pluma de aplicación semanal donde el paciente no ve la aguja, Se mantiene la estabilidad de esta molécula en la solución que está dentro de la pluma.

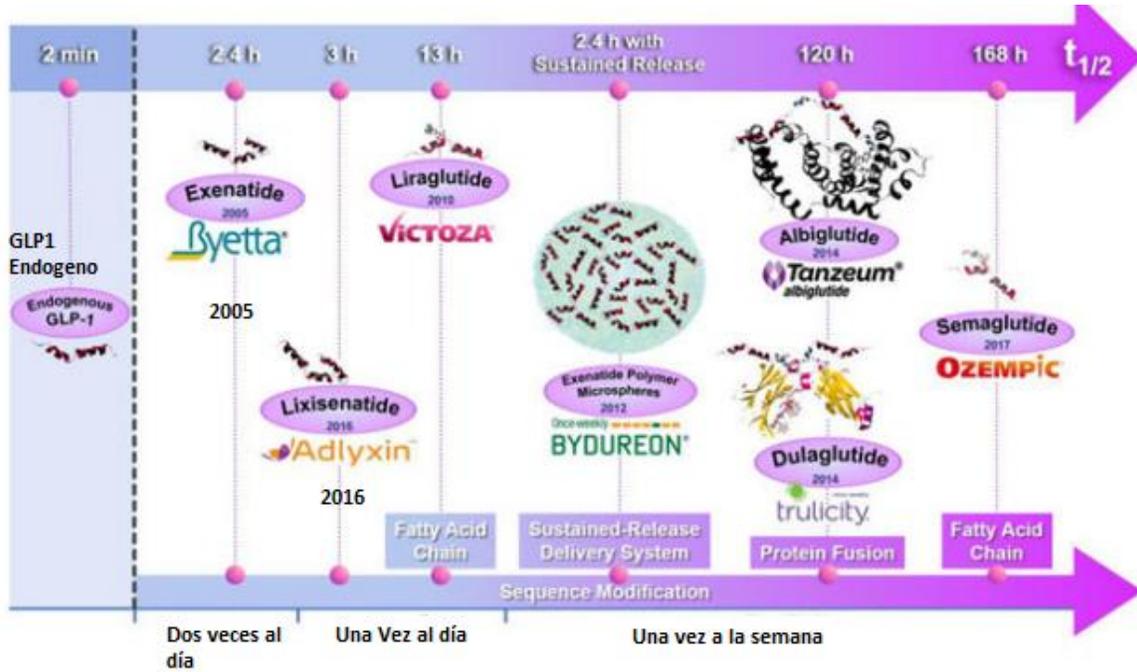


Figura 31.- Esquema de las modificaciones realizadas para lograr incrementar la vida media de los GLP1 (Minzhi Yu1, 2018 May ; 130: 113–130.)

El control glucémico logrado por las terapias GLP1, es moderado, con varios lo beneficios como son la seguridad cardiovascular en algunos casos como Dulaglutide y Liraglutide, reducen el riesgo de muerte cardiovascular, adicional su aplicación semanal, que favorece el apego a tratamiento, la reducción en peso que ofrecen al paciente diabético son lo que hace que los GLP1 y GIP son las moléculas donde hay una mayor cantidad de investigaciones.

CAPITULO 5

Técnicas utilizadas para incrementar el tiempo de vida media.

En resumen, para el desarrollo de los análogos GLP1 se han utilizado varias técnicas que permitan, una mejor absorción, formulación que permita reducir el número de aplicaciones o tener una alternativa oral.

Con esto se mejora el apego a tratamiento. Algunas de las técnicas usadas son :

PGilación (monometoxi polietilenglicol) que es la unión de una proteína como lo son la insulina o GLP1 unidas a un polímero como es el polietilenglicol. Esta es una de las técnicas comúnmente utilizadas porque ofrece varias ventajas para aumentar la estabilidad y vida media de las proteínas. Hace una fusión entre el polímero y la proteína humana. Un ejemplo de esta es Exenatida de aplicación diaria

El polietilenglicol es altamente flexible, en sus cadenas lineales en su mayoría es inmunogénico, hidrofílico, es una molécula la cual se considera no biodegradable. Se hace una unión por medio de ácido hialurónico.

Debido a problemas de seguridad, así como al alto costo del PEG en sí mismo y la necesidad de conjugación química con la proteína, seguido de la re-purificación del conjugado; cada vez más empresas buscan alternativas más seguras y menos costosas a la PGilación.

Otra de las técnicas desarrolladas, es Conjugación química de péptidos o moléculas pequeñas con proteínas de larga vida media como las IgG humanas. La fusión de proteínas como son un GLP1 unido al IgG4 unida en la fracción Fc, esto significa la unión de una macromolécula que produce el cuerpo humano unida a través de un enlace de aminoácidos. Se realiza la modificación en la fracción Fc de la IgG, en esta sección se encuentra la codificación del tiempo de vida del anticuerpo. Esta forma de unión permite que se incremente el tiempo de vida media y reduzca la

inmunogenicidad del cuerpo.

Las uniones con albumina en la tecnologías usada para prologar el tiempo de vida media y esto se hizo con los GLP1 dando como origen a Liraglutide y semaglutide, que se unen albumina para lograr una molécula más grande y estable al ingresar al cuerpo.

Para preparar estas formulaciones se requieren excipientes que permitan llegar al sitio de acción o extender también su vida media.

Este material está aprobado por FDA, por la seguridad que se tiene, al ser biocompatible y biodegradable.

Las microesferas forman una formulación de liberación prolongada, donde se pega exenatida en la parte superficial de estas esferas. Se protege el péptido para que su liberación sea gradual. El principal inconveniente de la aplicación de las microesferas es que la mayoría de los productos de microesferas deben inyectarse por vía subcutánea, lo que causa dolor y puede provocar el incumplimiento del paciente. El excipiente utilizado es Medisorb el cual se disuelve en una fase agua aceite.

Exenatida se disuelve en agua posterior se mezcla con una solución de diclorometano donde se encuentra PLGA (lactic-co-glycolic acid). Esta emulsión de agua y aceite se agita por un periodo de tiempo. Una vez formada las esferas se lleva a una solución de alcohol y heptano, para endurecer las esferas. Por el tamaño de las esferas como lo mencionamos es necesario aplicar con una aguja más grande que permita el paso y depósito de estas en el cuerpo para ir liberándose.

Como lo hemos mencionado varias veces el gran problema que se tiene es que las moléculas de insulina y GLP1 son grandes, son hormonas y al pasar por el tracto digestivo se desintegran, o por su tamaño reduce la oportunidad de absorción por otras vías. Es por eso que en diabetes las hormonas que se impactan durante la enfermedad hacen que el 90% de las formulaciones sean

inyectadas.

Actualmente se ha tenido un avance el primer GLP1 oral esto se logró a través potenciadores de permeación como lo son SNAC (aminoácido sintético N-acetil ácido salicílico). Los potenciadores de permeación (PEs), los cuales se han probado para lograr que macromoléculas lleguen al intestino y puedan ser absorbidos. No se conoce al 100% el mecanismo de acción. Sus beneficios son:

Moléculas pequeñas, estables y solubles en agua; Afectan las membranas a bajas, Concentraciones, Interactuar débilmente con las drogas que llevan, el sólido (tableta o cápsula) o la solución / suspensión son opciones viables.

Recientemente se identificó que estos potenciadores disminuyen la producción de pepsina y que logran un campo en el pH intestinal.

Comúnmente para estas formulaciones se utiliza salcaprozato de sodio, en conjunto con un recubrimiento entérico. El objetivo de este recubrimiento es inhibir la producción de pepsina en el estómago. Para la formulación de semaglutide oral se utilizó Vetsulin PE sodiumcaprate C10, el cual pertenece al grupo de los potenciadores de permeación.

Durante todo el trabajo se logró ver que este tipo de excipientes, la ingeniería genética, trabajan de manera conjunta para brindar mejores soluciones a los pacientes en enfermedades crónicas.

También la tecnología en cuanto a la mejora de los dispositivos.

Conclusiones.

Después de realizada la revisión bibliográfica y hemerográfica podemos conocer los cambios que se han realizado en la estructura de la insulina y GLP1, para mejorar sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.

El objetivo es desarrollar formas farmacéuticas que les permitan al paciente poderse mejorar el apego a tratamiento de la insulina y GLP1 como terapia endógena en el control de la Diabetes Tipo2. Se aborda su desarrollo primero de la molécula de forma endógena a través del uso de la Ingeniería genética usando a E.Coli para obtener a la Insulina análoga. Para incrementar su tiempo de vida media se usan técnicas de PGilación, cada empresa farmacéutica ha decidido su hace uniones lipro-protamina, antes o después de la aplicación y así enlentecer la absorción o alargar la vida media, formando cadenas largas posteriores a la aplicación. El objetivo es tratar de tener un control glucémico parecido al que hace de manera natural. Lo cual genera el mayor reto, el tener una secreción basal y un post prandial.

Aun se continúa estudiando el poder tener un medicamento que permita que la insulina se administre de forma oral, usando polímeros de nano partículas a disolver en el intestino, esto permitiría dosificar la insulina basal de manera que fomente mayor apego y evitando los efectos secundarios como la lipodistrofia e hipoglucemia.

Las bombas de insulina son una opción excelente para reducir el riesgo de olvido de la terapia, como cada vez son más discretas y como se emparejan con los dispositivos móviles para generar una alarma y diciplina en los pacientes.

Las terapias GLP1 se obtuvieron por primera vez de igual manera haciendo una modificación a la saliva del monstruo de gila del cual es el primer mimético. Con una vida media muy corta. Se ha modificado y una vez que se logró obtener el GLP1 análogo se ha unido a ácidos grasos, IgG y

formular con nano polímeros, siendo esta la molécula que más avances a ha logrado desde el 2005 que se lanzó. Hoy existen formulaciones una vez a la semana y formulaciones orales.

Todo esto se hace buscando un fin común reducir el riesgo de mortandad y el mejor control de la Diabetes en el mundo reduciendo el número de aplicaciones de estas terapias inyectables y la adopción del paciente al ser de vía oral.

Desde el punto de vista tecnológico y desarrollo se está trabajando, pensando en el paciente y como mejorar su apego. El objetivo ahora es que por costo estuvieran al alcance de todos los pacientes, como se revisó la inversión en el sistema de salud de un paciente complicado vs un paciente en control es muy amplia la diferencia.

<http://fmdiabetes.org/encuesta-nacional-salud-nutricion-medio-camino-2016/>. Obtenido de <http://fmdiabetes.org/encuesta-nacional-salud-nutricion-medio-camino-2016/>:
<http://fmdiabetes.org/encuesta-nacional-salud-nutricion-medio-camino-2016/>
<http://littledmuseum.blogspot.com/2012/11/iletin-insulin-lilly-bottle-1923-24.html>. (21 de
Noviembre de 2012). littledmuseum.blogspot.com. Obtenido de
<http://littledmuseum.blogspot.com/2012/11/iletin-insulin-lilly-bottle-1923-24.html>
[https://image.slidesharecdn.com/tallerdememoria-eventoshistoricos-140114234845-
phpapp02/95/taller-de-memoria-para-el-adulto-mayor-eventos-histricos-2-
638.jpg?cb=1389743517](https://image.slidesharecdn.com/tallerdememoria-eventoshistoricos-140114234845-phpapp02/95/taller-de-memoria-para-el-adulto-mayor-eventos-histricos-2-638.jpg?cb=1389743517). (s.f.). [https://image.slidesharecdn.com/tallerdememoria-
eventoshistoricos-140114234845-phpapp02/95/taller-de-memoria-para-el-adulto-mayor-eventos-
histicos-2-638.jpg?cb=1389743517](https://image.slidesharecdn.com/tallerdememoria-eventoshistoricos-140114234845-phpapp02/95/taller-de-memoria-para-el-adulto-mayor-eventos-histricos-2-638.jpg?cb=1389743517). Obtenido de
[https://image.slidesharecdn.com/tallerdememoria-eventoshistoricos-140114234845-
phpapp02/95/taller-de-memoria-para-el-adulto-mayor-eventos-histricos-2-
638.jpg?cb=1389743517](https://image.slidesharecdn.com/tallerdememoria-eventoshistoricos-140114234845-phpapp02/95/taller-de-memoria-para-el-adulto-mayor-eventos-histricos-2-638.jpg?cb=1389743517)
https://ucsdnews.ucsd.edu/news_uploads/Sanger-symposium.jpg. (s.f.).
https://ucsdnews.ucsd.edu/news_uploads/Sanger-symposium.jpg. Obtenido de
https://ucsdnews.ucsd.edu/news_uploads/Sanger-symposium.jpg
[https://www.bing.com/images/search?view=detailV2&ccid=RWlpM8%2FR&id=C68A9EEA79
E858CD010B95FA0BD12AAC1E5E2457&thid=OIP.RWlpM8_RS_u5IUMvtNjLUwHaE7&me
diurl=https%3A%2F%2Fworlddiabetestour.org%2Fsystem%2Fattachments%2F2880%2Flarge
%2Fannees-20-avant-et-apres-.](https://www.bing.com/images/search?view=detailV2&ccid=RWlpM8%2FR&id=C68A9EEA79E858CD010B95FA0BD12AAC1E5E2457&thid=OIP.RWlpM8_RS_u5IUMvtNjLUwHaE7&mediaurl=https%3A%2F%2Fworlddiabetestour.org%2Fsystem%2Fattachments%2F2880%2Flarge%2Fannees-20-avant-et-apres-.) (s.f.).
[https://www.bing.com/images/search?view=detailV2&ccid=RWlpM8%2FR&id=C68A9EEA79
E858CD010B95FA0BD12AAC1E5E2457&thid=OIP.RWlpM8_RS_u5IUMvtNjLUwHaE7&me](https://www.bing.com/images/search?view=detailV2&ccid=RWlpM8%2FR&id=C68A9EEA79E858CD010B95FA0BD12AAC1E5E2457&thid=OIP.RWlpM8_RS_u5IUMvtNjLUwHaE7&mediaurl=https%3A%2F%2Fworlddiabetestour.org%2Fsystem%2Fattachments%2F2880%2Flarge%2Fannees-20-avant-et-apres-.)

diaurl=https%3A%2F%2Fworlddiabetestour.org%2Fsystem%2Fattachments%2F2880%2Flarge%2Fannees-20-avant-et-apres-. Obtenido de

https://www.bing.com/images/search?view=detailV2&ccid=RWlpM8%2FR&id=C68A9EEA79E858CD010B95FA0BD12AAC1E5E2457&thid=OIP.RWlpM8_RS_u5IUMvtNjLUwHaE7&me

diaurl=https%3A%2F%2Fworlddiabetestour.org%2Fsystem%2Fattachments%2F2880%2Flarge%2Fannees-20-avant-et-apres-

<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/Diretriz-2019-ADA.pdf>, D. C. (s.f.).

<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/Diretriz-2019-ADA.pdf>. Obtenido de

<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/Diretriz-2019-ADA.pdf>

<https://www.healthline.com/hlcmsresource/images/diabetesmine/wp-content/uploads/2012/02/bydureon-large.jpg>. (s.f.).

<https://www.healthline.com/hlcmsresource/images/diabetesmine/wp-content/uploads/2012/02/bydureon-large.jpg>.

<https://www.novonordisk.com/content/dam/Denmark/HQ/aboutus/images/History/novo-nordisk-history.jpg>. (s.f.).

<https://www.novonordisk.com/content/dam/Denmark/HQ/aboutus/images/History/novo-nordisk-history.jpg>. Obtenido de

<https://www.novonordisk.com/content/dam/Denmark/HQ/aboutus/images/History/novo-nordisk-history.jpg>

<https://www.profession-pharmacien.fr/images/stories/therapeutique/2019/ozempic1-web.jpg>.

(s.f.). <https://www.profession-pharmacien.fr/images/stories/therapeutique/2019/ozempic1-web.jpg>.

<https://www.ufrgs.br/lidia-diabetes/wp-content/uploads/2017/11/insulina.jpg>. (s.f.).

<https://www.ufrgs.br/lidia-diabetes/wp-content/uploads/2017/11/insulina.jpg>.

Jonassen, I. (2011). Design of the Novel Protraction Mechanism of Insulin Degludec, an Ultra-long-Acting Basal Insulin. RESEARCH PAPER, 2104.

Malathi¹, S. (2015). Novel PLGA-based nanoparticles for the oral. International Journal of Nanomedicine, 2211 -2218.

Minzhi Yu¹, M. M. (2018 May ; 130: 113–130.). Battle of GLP-1 delivery technologies. Adv Drug Deliv Rev., 113–130. .

Publica, I. N. (2016). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016, 5-146.

Publica, I. N. (2016). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016, 5-146.

Reynoso-Noverón¹, N. (2011). Estimated incidence of cardiovascular complications related to type 2 diabetes in Mexico using the UKPDS outcome model and population-based survey. Cardiovascular Diabetology 2011, 10:1, 10;1.

Ribel, I. J.-J.-O. (2012). Monomeros de insulina Degludec. . Pharm Res, 2104-2114.

Sanlioglu, A. D. (2013). Clinical utility of insulin and insulin analogs. Landes Bioscience , Islets 5:2, 67–78.

Schneck, K. (2019). Toward Better Understanding of Insulin Therapy by Translation of a PK-PD Model to Visualize Insulin and Glucose Action Profiles. The Journal of Clinical Pharmacology, 258-270.

Study, U. K. (1995). United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS) 13: relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or. BMJ, 83-88.

T.D. Müller¹, B. (30 (2019) 72e130). Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). MOLECULAR

METABOLISM, 72-130.

Teresa L. Pearson, M. R. (Volume 4, Issue 3, May 2010). Practical Aspects of Insulin Pen Devices. Diabetes Technology Society, 523-531.

V.EdelmanMD*, B. A.-H. (s.f.). THE NATURAL HISTORY OF TYPE 2 DIABETES: Implications for Clinical Practice. Obtenido de [https://doi.org/10.1016/S0095-4543\(05\)70130-5](https://doi.org/10.1016/S0095-4543(05)70130-5).

Wyne, A. Y. ((2019)). Differentiating Basal Insulin Preparations. Adv Ther , 36:1018–1030.

Wyne, A. Y. ((2019)). Differentiating Basal Insulin Preparations:.. Adv Ther Vol 36, 1018–1030.

Wyne, A. Y. (2019). Differentiating Basal Insulin Preparations:.. Adv Ther, 36:1018–1030.

(A. K. J. Gradel, 2018)

(s.f.).

., B. S. ((2018)). EADSG Guidelines: Insulin Therapy in Diabetes. Diabetes Ther , 449–492.

1, C. T. (2019). Intestinal Permeation Enhancers for Oral Delivery. Pharmaceutics, 4-21.

A. K. J. Gradel, 1. T.-N. (2018). Factors Affecting the Absorption of Subcutaneously Administered. Journal of Diabetes Research, ID 1205121, 17 pages.

AACE. (s.f.).

https://www.aace.com/pdfs/diabetes/AACE_2019_Diabetes_Algorithm_FINAL_ES.pdf.

Obtenido de

https://www.aace.com/pdfs/diabetes/AACE_2019_Diabetes_Algorithm_FINAL_ES.pdf

Alexander U. Ernst1, D. T.-H. (2019). Nanotechnology in cell replacement therapies for type 1 diabetes.

Anonimo. (s.f.). 4.bp.blogspot.com. Obtenido de <https://4.bp.blogspot.com/>-

bPCa8gHpRTI/VxQrE0DL2dI/AAAAAAAAQtI/MbVKk4qOfWcWzMh_st7dWH4HJ_DNuW

Ethylcellulose—A Pharmaceutical Excipient with Multidirectional Application in Drug Dosage Forms Development. (s.f.).

Frozzo, R. A. (DIABETES, VOL. 58, APRIL 2009). From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus . DIABETES, VOL. 58, 773-7795.

Henry Anhalt, D. a. (Volume 12, Supplement 1, 2010). Insulin Patch Pumps: Their Development. DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS, s-51;s-58.

Highlights, C. I. (s.f.). care.diabetesjournals.org.

<http://fmdiabetes.org/encuesta-nacional-salud-nutricion-medio-camino-2016/>, E. 2. (s.f.).

<http://fmdiabetes.org/encuesta-nacional-salud-nutricion-medio-camino-2016/>. Obtenido de

<http://fmdiabetes.org/encuesta-nacional-salud-nutricion-medio-camino-2016/>:

<http://fmdiabetes.org/encuesta-nacional-salud-nutricion-medio-camino-2016/>

<http://littledmuseum.blogspot.com/2012/11/iletin-insulin-lilly-bottle-1923-24.html>. (21 de Noviembre de 2012). littledmuseum.blogspot.com. Obtenido de

<http://littledmuseum.blogspot.com/2012/11/iletin-insulin-lilly-bottle-1923-24.html>

[https://image.slidesharecdn.com/tallerdememoria-eventoshistoricos-140114234845-phpapp02/95/taller-de-memoria-para-el-adulto-mayor-eventos-histricos-2-](https://image.slidesharecdn.com/tallerdememoria-eventoshistoricos-140114234845-phpapp02/95/taller-de-memoria-para-el-adulto-mayor-eventos-histricos-2-638.jpg?cb=1389743517)

[638.jpg?cb=1389743517](https://image.slidesharecdn.com/tallerdememoria-eventoshistoricos-140114234845-phpapp02/95/taller-de-memoria-para-el-adulto-mayor-eventos-histricos-2-638.jpg?cb=1389743517). (s.f.). [https://image.slidesharecdn.com/tallerdememoria-](https://image.slidesharecdn.com/tallerdememoria-eventoshistoricos-140114234845-phpapp02/95/taller-de-memoria-para-el-adulto-mayor-eventos-histricos-2-638.jpg?cb=1389743517)

[eventoshistoricos-140114234845-phpapp02/95/taller-de-memoria-para-el-adulto-mayor-eventos-histricos-2-638.jpg?cb=1389743517](https://image.slidesharecdn.com/tallerdememoria-eventoshistoricos-140114234845-phpapp02/95/taller-de-memoria-para-el-adulto-mayor-eventos-histricos-2-638.jpg?cb=1389743517). Obtenido de

[https://image.slidesharecdn.com/tallerdememoria-eventoshistoricos-140114234845-](https://image.slidesharecdn.com/tallerdememoria-eventoshistoricos-140114234845-phpapp02/95/taller-de-memoria-para-el-adulto-mayor-eventos-histricos-2-638.jpg?cb=1389743517)

[phpapp02/95/taller-de-memoria-para-el-adulto-mayor-eventos-histricos-2-](https://image.slidesharecdn.com/tallerdememoria-eventoshistoricos-140114234845-phpapp02/95/taller-de-memoria-para-el-adulto-mayor-eventos-histricos-2-638.jpg?cb=1389743517)

[638.jpg?cb=1389743517](https://image.slidesharecdn.com/tallerdememoria-eventoshistoricos-140114234845-phpapp02/95/taller-de-memoria-para-el-adulto-mayor-eventos-histricos-2-638.jpg?cb=1389743517)

https://ucsdnews.ucsd.edu/news_uploads/Sanger-symposium.jpg. (s.f.).

https://ucsdnews.ucsd.edu/news_uploads/Sanger-symposium.jpg. Obtenido de

https://ucsdnews.ucsd.edu/news_uploads/Sanger-symposium.jpg

https://www.bing.com/images/search?view=detailV2&ccid=RWlpM8%2FR&id=C68A9EEA79E858CD010B95FA0BD12AAC1E5E2457&thid=OIP.RWlpM8_RS_u5IUMvtNjLUwHaE7&mediaurl=https%3A%2F%2Fworlddiabetestour.org%2Fsystem%2Fattachments%2F2880%2Flarge%2Fannees-20-avant-et-apres-. (s.f.).

https://www.bing.com/images/search?view=detailV2&ccid=RWlpM8%2FR&id=C68A9EEA79E858CD010B95FA0BD12AAC1E5E2457&thid=OIP.RWlpM8_RS_u5IUMvtNjLUwHaE7&mediaurl=https%3A%2F%2Fworlddiabetestour.org%2Fsystem%2Fattachments%2F2880%2Flarge%2Fannees-20-avant-et-apres-. Obtenido de

https://www.bing.com/images/search?view=detailV2&ccid=RWlpM8%2FR&id=C68A9EEA79E858CD010B95FA0BD12AAC1E5E2457&thid=OIP.RWlpM8_RS_u5IUMvtNjLUwHaE7&mediaurl=https%3A%2F%2Fworlddiabetestour.org%2Fsystem%2Fattachments%2F2880%2Flarge%2Fannees-20-avant-et-apres-

<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/Diretriz-2019-ADA.pdf>, D. C. (s.f.).

<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/Diretriz-2019-ADA.pdf>. Obtenido de

<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/Diretriz-2019-ADA.pdf>

<https://www.healthline.com/hlcmsresource/images/diabetesmine/wp-content/uploads/2012/02/bydureon-large.jpg>. (s.f.).

<https://www.healthline.com/hlcmsresource/images/diabetesmine/wp-content/uploads/2012/02/bydureon-large.jpg>.

<https://www.novonordisk.com/content/dam/Denmark/HQ/aboutus/images/History/novo-nordisk->

history.jpg. (s.f.).

<https://www.novonordisk.com/content/dam/Denmark/HQ/aboutus/images/History/novo-nordisk-history.jpg>. Obtenido de

<https://www.novonordisk.com/content/dam/Denmark/HQ/aboutus/images/History/novo-nordisk-history.jpg>

<https://www.profession-pharmacien.fr/images/stories/therapeutique/2019/ozempic1-web.jpg>.

(s.f.). <https://www.profession-pharmacien.fr/images/stories/therapeutique/2019/ozempic1-web.jpg>.

<https://www.ufrgs.br/lidia-diabetes/wp-content/uploads/2017/11/insulina.jpg>. (s.f.).

<https://www.ufrgs.br/lidia-diabetes/wp-content/uploads/2017/11/insulina.jpg>.

Jonassen, I. (2011). Design of the Novel Protraction Mechanism of Insulin Degludec, an Ultra-long-Acting Basal Insulin. RESEARCH PAPER, 2104.

Malathi1, S. (2015). Novel PLGA-based nanoparticles for the oral. International Journal of Nanomedicine, 2211 -2218.

Minzhi Yu1, M. M. (2018 May ; 130: 113–130.). Battle of GLP-1 delivery technologies. Adv Drug Deliv Rev., 113–130. .

Publica, I. N. (2016). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016, 5-146.

Publica, I. N. (2016). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016, 5-146.

Reynoso-Noverón1, N. (2011). Estimated incidence of cardiovascular complications related to type 2 diabetes in Mexico using the UKPDS outcome model and population-based survey.

Cardiovascular Diabetology 2011, 10:1, 10;1.

Ribel, I. J.-J.-O. (2012). Monomeros de insulina Degludec. . Pharm Res, 2104-2114.

Sanlioglu, A. D. (2013). Clinical utility of insulin and insulin analogs. Landes Bioscience , Islets 5:2, 67–78.

Schneck, K. (2019). Toward Better Understanding of Insulin Therapy by Translation of a PK-PD Model to Visualize Insulin and Glucose Action Profiles. The Journal of Clinical Pharmacology, 258-270.

Study, U. K. (1995). United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS) 13: relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or. BMJ, 83-88.

T.D. Müller 1, 2. B. (30 (2019) 72e130). Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). MOLECULAR METABOLISM, 72-130.

Teresa L. Pearson, M. R. (Volume 4, Issue 3, May 2010). Practical Aspects of Insulin Pen Devices. Diabetes Technology Society, 523-531.

V.EdelmanMD*, B. A.-H. (s.f.). THE NATURAL HISTORY OF TYPE 2 DIABETES: Implications for Clinical Practice. Obtenido de [https://doi.org/10.1016/S0095-4543\(05\)70130-5](https://doi.org/10.1016/S0095-4543(05)70130-5).

Wyne, A. Y. ((2019)). Differentiating Basal Insulin Preparations. Adv Ther , 36:1018–1030.

(Alexander U. Ernst1, 2019)

(Diana Mikiewicz*, March 15, 2017)

(Yaturu, 2013)

APENDICE 1 Figuras

Capitulo		Introducción.....	7
	1	ILETIN Primer insulina	9
	2	Frederick Grant Banting	10
	3	Leonard Thompson.....	10
	4	Primera insulina de Novo Nordisk.....	11
	5	Frederick Sanger.....	12
1		Estadísticas actuales en México DM2.....	14
	6	Ensanut en Diabetes Estadísticas.....	15
	7	Adaptado Octeto Ominoso disfunciones de la DM2.....	18
2		Tratamientos para la Diabetes.....	21
	8	Adaptado Algoritmo.....	21
3		Insulina.....	26
	9	Algunas de las principales Hormonas.....	27
	10	Imagen de la cadena de insulina a partir de pre pro insulina.....	28
	11	Exocitosis de los gránulos de insulina en las células B del páncreas.....	29
	12	Regulación de flujo alimentario y secreción de hormonas intestinales.....	30
	13	Historia Clínica de la DM2.....	32
	3.1	Insulinas exógenas.....	33
	14	Imagen de la Insulina donde se hacen las modificaciones para sintetizarla, a través de PGilación	33
	15	Esquema de secreción de insulina.....	34
	16	Línea de tiempo del desarrollo de la insulina.....	35
	17	Tiempos de acción de la Insulina.....	36
	18	Monómeros de Insulina Degludec.....	38

3.2		Dispositivos para aplicación de Insulina.....	41
	19	Esquema de absorción de Micropartículas donde transporta las proteínas en duodeno.....	42
	20	Jeringa de insulina y vial de insulina. Forma tradicional de administración.....	42
	21	Ejemplos de Bomba de insulina. Sensores, y Bombas.....	43
	22	Plumas desechables.....	46
	23	Tipos de Plumas desechables.....	47
3.4		Bombas de Insulina.....	
	24	Sensor de insulina.V-Go Parch Pump.....	49
	25	OmniPod Pump.....	50
	26	Minimed paradigm.....	51
4		GLP1 Efecto Incretina.....	54
	27	Beneficios del GLP1 en cada órgano.....	56
4.1		Terapias basadas en efecto incretina.....	57
	28	Kit de preparación Bydureon.....	59
	29	Diseño de cómo se absorbe semaglutide.....	62
	30	Presentación inyectable de semaglutide.....	63
	31	Esquema de las modificaciones realizadas para lograr incrementar la vida media de los GLP1.....	64
		Conclusiones.....	66

APENDICE 2 Tablas

1	Estadísticas actuales en México DM2.....	14
	Tabla 1 Adaptado de Diabetes Care 2019.....	20
3	3.1 Insulinas exógenas.....	33
	Tabla 2 Tabla 2 (Wyne, Differentiating Basal Insulin Preparations;, 2019).....	39