



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

**SISTEMAS INTELIGENTES DE LIBERACIÓN DE INSULINA
SENSIBLES A GLUCOSA**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

MARIA RUIZ CABAÑAS GABRIEL



CDMX

2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesora: BERNAD BERNAD MARIA JOSEFA _____

VOCAL: Profesora: LLERA ROJAS VIRIDIANA GISELA _____

SECRETARIO: Profesora: VILLANUEVA MARTINEZ NORMA ANGÉLICA _____

1er. SUPLENTE: Profesora: CAMPOS GONZALEZ TANIA _____

2° SUPLENTE: Profesora: ZURITA CRUZ AURORA ANAIS _____

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: SISTEMA BIBLIOHEMEROGRÁFICO DE LA UNAM

ASESOR DEL TEMA:

Dra. Viridiana Gisela Llera Rojas _____

SUSTENTANTE (S):

Maria Ruiz Cabañas Gabriel _____

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	4
OBJETIVOS	8
Diabetes	9
Tratamientos	16
Insulina.....	22
SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA.....	31
SISTEMAS INTELIGENTES DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS (SENSIBLES A ESTÍMULOS)	33
SISTEMAS INTELIGENTES DE LIBERACIÓN DE INSULINA SENSIBLES A GLUCOSA	36
DISCUSIÓN.....	54
CONCLUSIONES.....	58
REFERENCIAS	60

INTRODUCCIÓN

Según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, llevada a cabo por el INEGI (Instituto Nacional de Estadística y Geografía) en conjunto con el INSP (Instituto Nacional de Salud Pública) en 2018, la incidencia en México de diabetes en población de 20 años y más, era de 8.6 millones (INEGI-INSP, 2019). Actualmente hay más de 13 millones de personas con diagnóstico de diabetes en México (Federación Internacional de Diabetes, 2019).

Existen tres principales tipos de diabetes: (i) diabetes tipo 1, la cual es una enfermedad autoinmune caracterizada por la producción prácticamente nula de insulina por el páncreas; (ii) diabetes tipo 2, la más común hoy en día (90-95% de los casos de diabetes), en la cual no se produce suficiente insulina y/o no se utiliza de manera adecuada por el organismo; y, por último, (iii) diabetes gestacional, que ocurre en el embarazo (Hilal-Dandan y Brunton, 2015).

La diabetes, junto con las enfermedades cardiovasculares, es la principal causa de muerte en México desde hace aproximadamente dos décadas (INEGI-INSP, 2019). Es una enfermedad crónico-degenerativa no contagiosa que puede llegar a complicarse si no es diagnosticada y tratada de forma adecuada y oportuna, como desafortunadamente ocurre en un alto porcentaje de los casos en nuestro país (Basto-Abreu *et al.*, 2021).

Se caracteriza por altos niveles de azúcar en sangre (hiperglucemia) que, sin tratamiento, puede ocasionar daño a varios órganos y tejidos.

Está íntimamente relacionada con el sobrepeso, ya que este provoca un desequilibrio en el metabolismo: para enlazar la obesidad con la diabetes y la

hipertensión se desarrolló el término “síndrome metabólico”. Este término hace referencia al riesgo elevado de desarrollar diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares debido a factores ambientales como la obesidad, la falta de actividad física, y factores genéticos (Rojas-Martínez *et al.*, 2021).

Económicamente hablando, el tratamiento de esta enfermedad implica un desafío muy grande ya que se le destina un alto porcentaje del presupuesto de salud en México, así como en la mayoría de los países del mundo. Tan solo en México, el gasto sanitario en el 2019 atribuible a la diabetes fue del 27.8% (Federación Internacional de Diabetes, 2019). En número de consultas externas del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) ocupa el segundo lugar, solo después de las enfermedades del corazón y en gasto médico del 2018 representó el mayor porcentaje de todas las enfermedades crónico-degenerativas con 37,113 millones de pesos (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2019).

El impacto económico de esta enfermedad no solo se ve reflejado en el presupuesto del sector salud, sino también en la situación financiera de los pacientes. Actualmente, un alto porcentaje del gasto en salud en México proviene del gasto de bolsillo (participación directa del paciente), que es de aproximadamente 45%, el más alto entre los países de la OCDE (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos). Esto quiere decir que las personas con diagnóstico de diabetes se ven obligadas a gastar directamente del presupuesto familiar en su tratamiento porque no cuentan con cobertura de los servicios de salud públicos o porque estos son deficientes (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos, 2015).

Adicionalmente, la diabetes afecta el estado anímico del paciente, ya que ejerce un daño profundo a su salud e interfiere en su calidad de vida. Un paciente con diagnóstico de diabetes es más propenso a desarrollar enfermedades de diversa índole y que estas se compliquen, además de que suele ir acompañada de cansancio, necesidad constante de orinar y desgaste físico, lo cual afecta múltiples aspectos de la vida, tales como la productividad laboral, las actividades recreativas y las relaciones interpersonales. Cuando no se trata la diabetes de forma adecuada, puede incluso llegar a ser necesaria la amputación de una extremidad, el paciente puede perder la vista y puede llegar a tener falla renal severa (Moreno-Altamirano *et al.*, 2014).

En el mundo, la diabetes es una enfermedad que aqueja a cada vez más porcentaje de sus habitantes. Según la Federación Internacional de Diabetes, una de cada 11 personas tiene esta enfermedad, es decir, 463 millones de pacientes (cifra de 2019). La región de Norteamérica y el Caribe es especialmente un punto rojo en el mapa de la diabetes: tiene la mayor prevalencia del mundo con más del 12% (Federación Internacional de Diabetes, 2019).

Existen varios medicamentos y otro tipo de tratamientos enfocados a esta enfermedad. Siendo el tratamiento farmacológico central la administración de insulina para regular la hiperglucemia para todos los casos de diabetes tipo 1 y para casos avanzados de diabetes tipo 2.

La insulina es esencial en los sistemas de salud de todo el mundo: se encuentra en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (Organización Mundial de la Salud, 2021).

Debido a que es un fármaco usado por millones de pacientes en todo el mundo, se lleva a cabo en amplia medida la investigación y el desarrollo de nuevos sistemas de administración de insulina (Moorkens *et al.*, 2017), entre los que destacan los sistemas de liberación modificada por su innovación farmacéutica para mejorar la experiencia del paciente y así promover, entre otras cosas, adherencia al tratamiento y, en general, mejora de la calidad de vida de las personas con diabetes.

Los sistemas de liberación de insulina sensibles a glucosa aún no se encuentran plenamente en el mercado, pero son una de las tecnologías más prometedoras para la mejora de la farmacoterapia de la diabetes. La llamada *insulina inteligente* es el siguiente paso hacia dicha mejora debido a su potencial de eliminar el riesgo de hipoglucemias, ya que se logra un control de los niveles de glucosa en sangre del paciente solo cuando es fisiológicamente necesario.

OBJETIVOS

1. Describir la relevancia de la diabetes y su impacto en la salud de los mexicanos. Resumir la fisiopatología de la diabetes y mencionar los principales síntomas y los criterios de diagnóstico más relevantes.
2. Enlistar los tratamientos farmacológicos más utilizados en pacientes con diagnóstico de diabetes y mencionar sus principales ventajas y desventajas.
3. Mencionar los acontecimientos más importantes en la historia de la diabetes y de la insulina, desde su descubrimiento hasta su uso actual; además, describir las características fisicoquímicas de la insulina y detallar los retos que la tecnología farmacéutica tiene para crear nuevos sistemas de liberación de insulina.
4. Exponer los puntos más relevantes sobre los sistemas de liberación modificada de fármacos para dar contexto a los siguientes capítulos.
5. Definir a los sistemas inteligentes de liberación de fármacos y clasificarlos de acuerdo con el estímulo al cual responden (exógenos o endógenos).
6. Explicar las clasificaciones de sistemas inteligentes de liberación de insulina. Detallar las características de cada uno de estos sistemas y resaltar la importancia de su desarrollo en la mejora del tratamiento de la diabetes tipo 1 y tipo 2. Mencionar los esfuerzos más relevantes a la fecha para crear insulina inteligente, enlistando los métodos utilizados en los diversos estudios.

MARCO TEÓRICO

Diabetes

La diabetes es un término que hace referencia a un grupo de patologías metabólicas caracterizadas por la poca producción de insulina y/o la resistencia a esta. Esto provoca niveles de glucosa por encima de lo normal en sangre. Se clasifica de la siguiente manera (Jameson *et al.*, 2018):

- 1) Diabetes tipo 1
- 2) Diabetes tipo 2
- 3) Diabetes gestacional
- 4) Otros tipos de diabetes

La diabetes tipo 1 es una enfermedad autoinmune. No es prevenible y por lo general se manifiesta desde la infancia. Se caracteriza por presentar una falla en la producción de insulina por el páncreas ya que las células beta son destruidas por acción autoinmunitaria (Jameson *et al.*, 2018). Actualmente no es el tipo de diabetes más común, representa aproximadamente de 5 a 10% de todos los casos de diabetes (Federación Internacional de Diabetes, 2019), aunque por razones desconocidas actualmente está aumentando el porcentaje de los casos de diabetes tipo 1 en el mundo (Abela y Fava, 2021).

La más común de todas es la diabetes tipo 2, que se caracteriza principalmente por la resistencia a la insulina. Es una enfermedad crónico-degenerativa con un componente hereditario, pero en su mayor parte es causada por la obesidad o el sobrepeso. Es más común que se diagnostique en adultos, pero, debido a los hábitos alimenticios poco saludables de un porcentaje creciente de la población, se

presenta cada vez con mayor frecuencia desde una edad temprana (niñez o adolescencia).

La diabetes gestacional es el tercer tipo más común de diabetes. Este tipo de diabetes se desarrolla en una persona que se encuentra dentro de los primeros meses de gestación, ya que el embarazo es un proceso fisiológico en el que se producen ciertas hormonas que pueden desencadenar un estado diabetogénico. El diagnóstico de diabetes gestacional no es muy común porque, por lo general, sucede que la persona en estado de embarazo ya tenía prediabetes y se desencadenó la diabetes por acción hormonal; o tenía diabetes previa al embarazo, pero no había sido diagnosticada (Tamayo *et al.*, 2022).

Existen otros tipos de diabetes que son muy poco comunes y requieren personal médico especializado y estudios más complejos para su diagnóstico, entre las cuales están: la Diabetes hereditaria juvenil tipo 2 o MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) y la Diabetes autoinmune latente del adulto o LADA (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*) (Sanzana y Durruty, 2016).

Para comprender a mayor profundidad este grupo de padecimientos es necesario conocer a fondo la función del páncreas. Este es un órgano que se localiza en la región abdominal, detrás del estómago. Secreta varias hormonas importantes en el organismo, entre las cuales se encuentra la insulina. La fig. 1, muestra un esquema del páncreas y como está conformado.

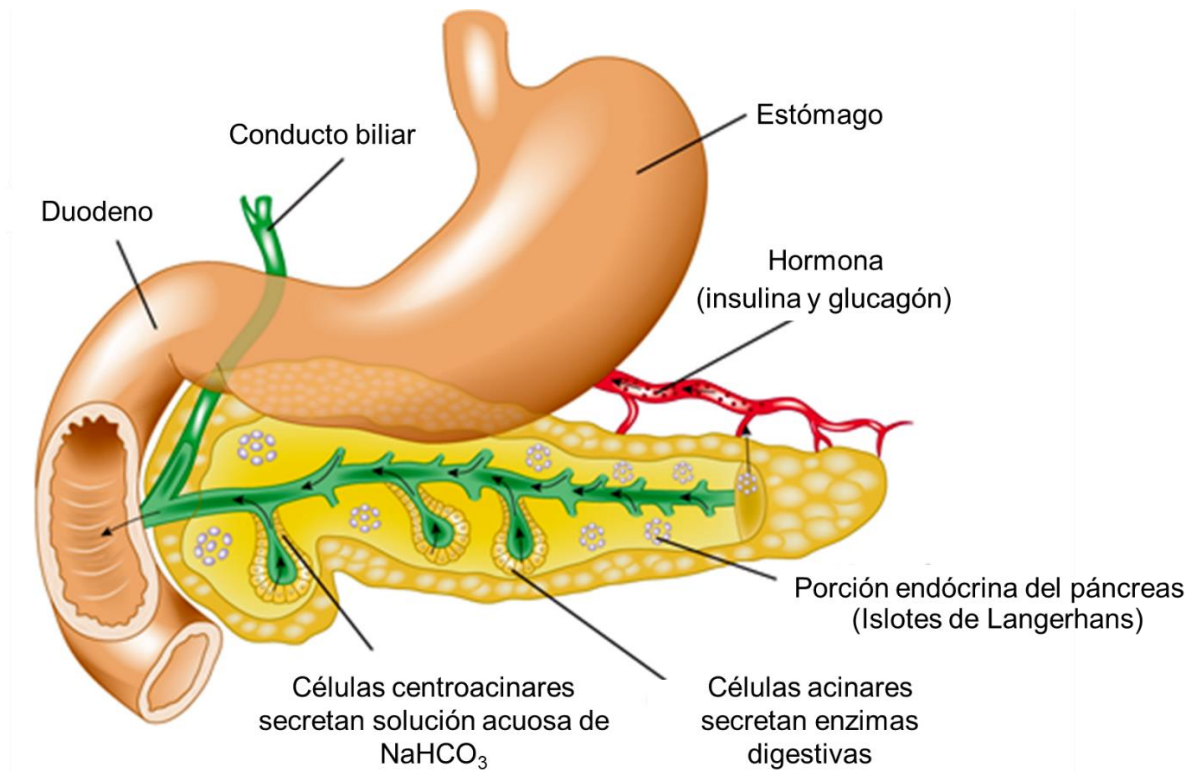


Figura 1. Representación esquemática de las partes del páncreas (Sepúlveda Saavedra, 2014).

Los islotes pancreáticos o islotes de Langerhans son grupos de células localizados en el páncreas. Estos islotes están conformados por cuatro tipos de células distintas: células alfa, células beta, células delta y células PP.

Como se muestra en la fig. 2, la parte endócrina del páncreas se conforma de la siguiente manera: las células beta que son un tipo de célula especializada que secretan insulina y otros productos. Las células alfa secretan glucagón y las células PP secretan polipéptido pancreático.

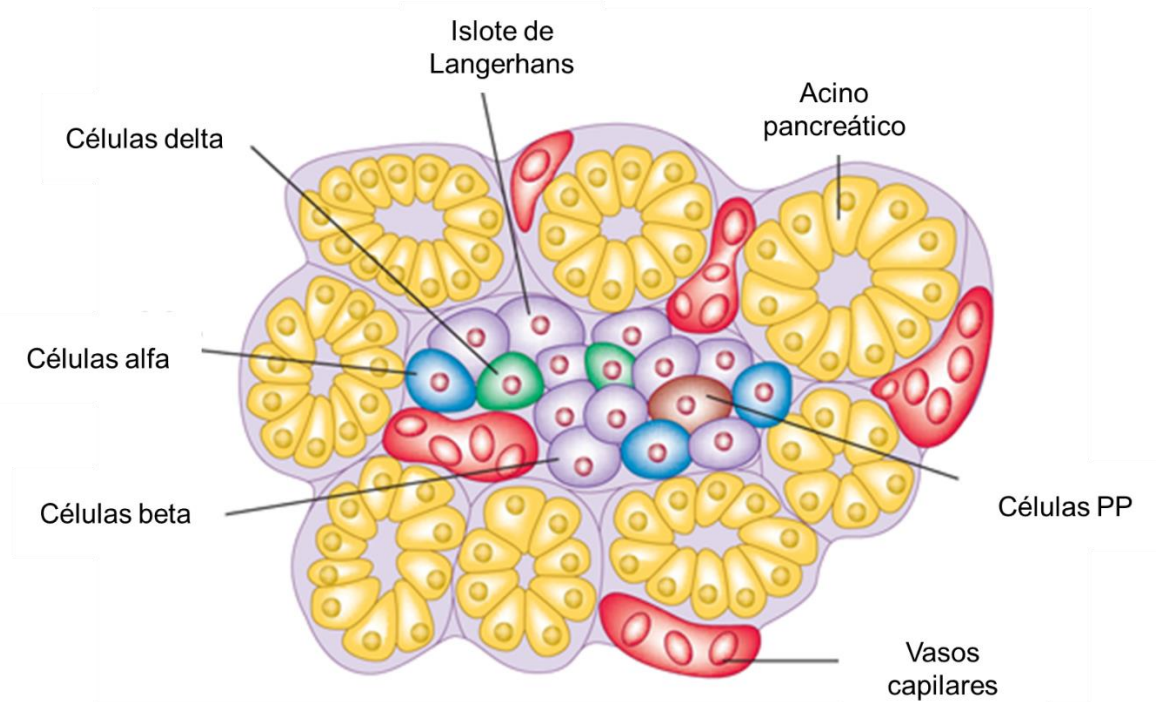


Figura 2. Esquema de la porción endócrina del páncreas (Sepúlveda Saavedra, 2014).

La insulina es una hormona que regula el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas. La regulación de la secreción de insulina está dada principalmente por la concentración de glucosa en sangre, entre otros factores.

La diabetes es un trastorno en el cual se altera la secreción y la acción de la insulina, esto ocurre por la pérdida parcial o total de la función de las células beta del páncreas y porque existe resistencia de los tejidos a la insulina (Hilal-Dandan y Brunton, 2015).

Al estudiar la diabetes, se determinó que se desarrollan tres principales defectos fisiopatológicos en el organismo: 1) Disminución de la secreción de insulina por el páncreas (células beta); 2) Aumento de la producción hepática de glucosa; y 3)

Disminución de la captación de glucosa en el músculo. Posteriormente, se caracterizaron otros factores que conllevan al desarrollo de la intolerancia a la glucosa (DeFronzo, 2009).

El Dr. Ralph DeFronzo, investigador eminente en diabetes, llamó al músculo, el hígado y la célula beta el “triunvirato” pero posteriormente describió otros cinco órganos y células involucrados en la fisiopatología de la diabetes: el adipocito (lipólisis acelerada), el tracto gastrointestinal (deficiencia/ resistencia a la incretina), célula alfa (hiperglucagonemia), riñón (reabsorción incrementada de glucosa) y el cerebro (resistencia a la insulina) (DeFronzo, 2009).

El Dr. DeFronzo determinó que en su conjunto estos ocho “jugadores” comprenden “el ominoso octeto” y dictan que: “1) El uso de múltiples fármacos en combinación será requerido para corregir los múltiples defectos fisiopatológicos, 2) el tratamiento debe estar basado en revertir las anormalidades patogénicas y no simplemente reducir la hemoglobina glucosilada, y 3) la terapia debe ser iniciada tempranamente para prevenir/retardar la falla progresiva de las células beta que ya está bien establecida en sujetos con intolerancia a la glucosa.” (DeFronzo, 2009).

Un individuo desarrolla prediabetes, también llamada intolerancia a la glucosa, debido al sobrepeso/obesidad, a su herencia y a algunos otros factores con menor relevancia, pero el desequilibrio del metabolismo por una dieta inadecuada (alta en calorías) es el factor más importante. Es decir, aunque la diabetes es una enfermedad multifactorial, el sobrepeso y la obesidad son la causa principal.

La obesidad es un estado de resistencia a la insulina en el cual las células beta empiezan a fallar debido a varias razones. Principalmente son factores metabólicos: la capacidad proliferativa de las células beta se suprime después de una exposición prolongada a concentraciones elevadas de glucosa (Donath *et al.*, 2005).

Además de la obesidad, otro factor de riesgo para desarrollar diabetes es la herencia. Existen individuos que heredan genes que hacen a sus tejidos resistentes a la insulina, es decir, están predispuestos a desarrollar esta enfermedad (Castro-Juárez *et al.*, 2017). Por esta razón, en las historias clínicas de los pacientes siempre se destaca si algún familiar en línea directa tiene o tuvo diagnóstico de diabetes.

También es importante diagnosticar a los pacientes en etapas tempranas de su enfermedad para limitar el riesgo de complicaciones y controlar la destrucción de las células beta y la resistencia a la insulina de los tejidos.

La diabetes es diagnosticada principalmente con estudios de sangre ya que los pacientes pueden llegar a no presentar síntomas al principio de la enfermedad, pero existen síntomas clásicos que pueden señalar la existencia de diabetes o prediabetes.

Los síntomas característicos de la diabetes son: poliuria (producción de orina excesiva), polidipsia (sed excesiva) y polifagia (alimentarse en exceso por incremento del apetito). Sin embargo, es probable que las personas que se encuentran en las primeras etapas de la diabetes no desarrollen estos síntomas y solo se presente un cierto cansancio corporal. Por lo tanto, el diagnóstico definitivo

de la diabetes se lleva a cabo mediante pruebas de laboratorio (Tintinalli *et al.*, 2018).

Para el diagnóstico clínico de la diabetes tipo 2 se evalúan principalmente tres parámetros en la sangre del paciente:

- 1) Glucosa en ayunas
- 2) Glucosa postprandial (después del consumo de 75 g de glucosa anhidra)
- 3) Hemoglobina glucosilada (HbA1c)

De acuerdo con la Secretaría de Salud, estas son las cifras de los parámetros para el diagnóstico de diabetes y prediabetes:

Tabla 1. Cifras de los criterios usados para el diagnóstico de diabetes y prediabetes (Secretaría de Salud, 2010).

Estado del paciente	Glucosa en ayunas (mg/dL)	Glucosa postprandial (mg/dL)	Hemoglobina glucosilada* (HbA1c)
Normal	Menos de 100	Menos de 140	Menos de 5.6%
Prediabetes o intolerancia a la glucosa	100-126	140-200	5.6-6.5 %
Diabetes	Más de 126	Más de 200	Más de 6.5%

*No estandarizada en población mexicana.

Tratamientos

La diabetes tipo 1 es una enfermedad de carácter autoinmunitario en la cual se destruyen las células beta y por lo tanto la secreción de insulina es nula o casi nula, por lo cual el tratamiento consta casi exclusivamente de insulina exógena (Daneman, 2006).

A diferencia de la diabetes tipo 1, el tratamiento integral de la diabetes tipo 2 (que tiene un origen fisiopatológico completamente distinto) consta de esquemas farmacológicos e intervenciones no farmacológicas.

La terapia de un paciente con prediabetes o diabetes incluye medicamentos para controlar la glucosa en sangre y otros fenómenos fisiológicos afectados por la hiperglucemia, pero también es recomendable que el paciente cambie sus hábitos alimenticios, es decir, baje de peso y evite consumir alimentos con exceso de carbohidratos. Además de realizar actividad física regularmente, dejar de fumar, disminuir el estrés, entre otros (Jameson *et al.*, 2018).

Incluso cuando el paciente presenta prediabetes, se puede llegar a evitar el desarrollo o retardar la diabetes si se siguen estrictas medidas dietéticas y cambio de hábitos (Hallberg, Gershuni y Athinarayanan, 2019).

Los objetivos principales del tratamiento de la diabetes son: “1) eliminar los síntomas relacionados con la hiperglucemia, 2) eliminar o reducir las complicaciones de microangiopatía o macroangiopatía a largo plazo y 3) permitir al paciente un estilo de vida tan normal como sea posible.” (Katzung y Vanderah, 2021).

Los medicamentos que se usan para tratar la diabetes tipo 2 son llamados antidiabéticos y se pueden clasificar de la siguiente manera (tabla 2):

Tabla 2. Clasificación de los antidiabéticos (excepto insulina) (Brunton, Chabner y Knollmann, 2019).

Grupo farmacológico	Función
Biguanidas	Disminución de la producción hepática de glucosa
Secretagogos de insulinas: Sulfonilureas y Meglitinidas	Aumento de la secreción pancreática de insulina
Tiazolidinedionas	Agonistas del receptor PPAR- γ
Inhibidores de α- glucosidasa	Inhibición de la absorción intestinal de glucosa. La enzima α -glucosidasa degrada disacáridos.
Medicamentos que actúan sobre el sistema incretina	Inhibidores de DPP-4
	Agonistas de receptor GLP-1
Inhibidores del transportador 2 de glucosa Na⁺	Reducción de la velocidad de demanda de glucosa en el túbulo proximal
Análogos de amilina: pramlintida	Reduce la secreción de glucagón, retarda el vaciado gástrico, y fomenta una sensación de saciedad

A continuación, se describen brevemente las características de cada uno de estos grupos farmacológicos.

Biguanidas

Las biguanidas son un grupo de fármacos que disminuyen la producción hepática de glucosa (Jameson *et al.*, 2018). La metformina es la única biguanida disponible

en el mercado. Aunque la metformina ha sido utilizada por más de cincuenta años para el tratamiento de la diabetes tipo 2, aún no se ha dilucidado por completo su mecanismo de acción (Brunton, Chabner y Knollmann, 2019).

La metformina es la base del tratamiento de la intolerancia a la glucosa (prediabetes) y de la diabetes no dependiente de insulina debido a su alta eficacia al disminuir la producción de glucosa por el hígado, además de estimular la recepción de glucosa por el músculo e incrementar la oxidación de ácidos grasos en el tejido adiposo (DeFronzo, Goodman y Multicenter Metformin Study Group, 1995). El único efecto adverso grave que raramente puede llegar a presentar es la acidosis láctica (Brunton, Chabner y Knollmann, 2019). La metformina es un fármaco con muchas propiedades benéficas para el paciente, además de ser económicamente asequible. Tiene al menos siete efectos pleiotrópicos: 1) Acción antiinflamatoria, 2) acción antioxidante, 3) efectos benéficos en el sistema cardiovascular, 4) efecto anticancerígeno, 5) efecto protector en el sistema nervioso central, 6) “remodelación de la microbiota”, y 7) efecto nefroprotector. Además de lo anterior, la metformina no presenta riesgo de hipoglucemia (Prattichizzo *et al.*, 2018).

En este sentido, la hipoglucemia se define como un estado en el que el paciente presenta una cifra de glucosa en sangre menor a $70 \frac{\text{mg}}{\text{dL}}$ y conlleva un riesgo de daño irreversible a su salud. A largo plazo las hipoglucemias pueden dañar el sistema nervioso central y aumentan el riesgo de infarto (CENETEC, 2018).

Secretagogos de insulina

Existen dos tipos de secretagogos de insulina, los de acción corta, llamados meglitinidas, y los de acción prolongada, llamados sulfonilureas. El efecto que los secretagogos de insulina provocan en el organismo es el aumento en la producción de insulina. La sulfonilurea más utilizada es la glibenclamida. Regularmente estos fármacos tienen baja efectividad y con el tiempo la pierden aún más por la falla de las células beta. Conllevan el riesgo de hipoglucemia, y por el efecto anabólico de la insulina, causan ganancia de peso (Brunton, Chabner y Knollmann, 2019).

Tiazolidinedionas

Las tiazolidinedionas son un grupo de fármacos agonistas del receptor gamma activado por el factor proliferador de peroxisomas (PPAR- γ), actúan disminuyendo la resistencia a la insulina (insulinosensibilizadores). La pioglitazona es el único insulinosensibilizador en el mercado. Como los receptores PPAR- γ modulan la expresión de genes implicados en el metabolismo de los lípidos y la glucosa, también mejoran el perfil de lípidos; además de no producir hipoglucemias (Brunton, Chabner y Knollmann, 2019).

Inhibidores de α -glucosidasa

Los inhibidores de la glucosidasa α reducen el aumento de la glucosa después de la ingestión de alimentos al retrasar la difestión y la absorción de almidón y disacáridos al inhibir a la enzima glucosidasa α intestinal. En este grupo se encuentran la acarbosa y el miglitol. Estos dos medicamentos son muy poco

recetados debido a que poseen varios efectos adversos gastrointestinales, poseen poca eficacia y en combinación con metformina pueden causar hipoglucemia (Brunton, Chabner y Knollmann, 2019).

Medicamentos que actúan sobre el sistema incretina

El efecto incretina es un fenómeno que consiste en que “una carga de glucosa por vía oral provoca una respuesta de insulina más alta, en comparación con una dosis de glucosa equivalente administrada por vía intravenosa”. Esto se debe a la acción de unas hormonas intestinales llamadas “incretinas” “que amplifican la secreción de insulina inducida por la glucosa” (Katzung y Vanderah, 2021). Las principales incretinas son: péptido similar a glucagón tipo 1 (GLP-1) y péptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP). Los fármacos que imitan el efecto incretina o prolongan la acción de la incretina se dividen en dos tipos: (Brunton, Chabner y Knollmann, 2019)

- Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4): sitagliptina.
- Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1): exenatida.

Inhibidores del transportador 2 de glucosa Na⁺

Los glucosúricos inhiben al cotransportador 2 sodio-glucosa (SGLT2) que reabsorbe la glucosa en los riñones. Los principales son canaglifozina y dapaglifozina. Como tienen eficacia moderada es común que se administren en combinación con otro tipo de fármacos hipoglucemiantes (Brunton, Chabner y Knollmann, 2019).

Análogos de amilina: pramlintida

Por último, la pramlintida es un análogo del polipéptido amiloide de los islotes (IAPP). Inhibe la secreción de insulina. Producen reducción de la secreción de glucagón, ralentización del vaciado gástrico por un mecanismo mediado por el vago, y disminución del apetito por acción central (fomenta una sensación de saciedad) (Brunton, Chabner y Knollmann, 2019; Katzung y Vanderah, 2021).

Insulina

La insulina es una hormona anabólica producida por el páncreas. Es una proteína heterodimérica muy pequeña (5808 Da). Las dos cadenas peptídicas están formadas de la siguiente manera: la cadena A contiene 21 aminoácidos y la cadena B contiene 30 aminoácidos (Goberna Ortiz, 1995). Las cuales están unidas por dos puentes disulfuro, como se puede observar en la fig. 3.

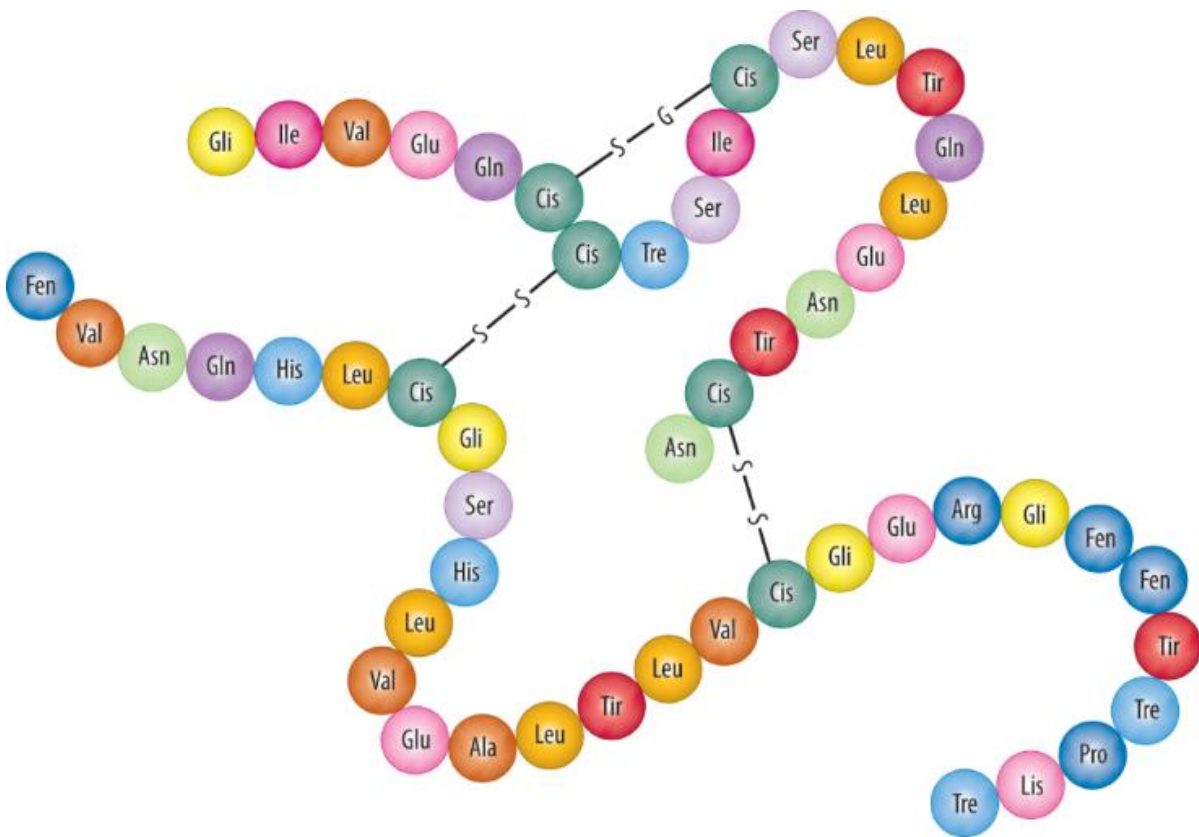


Figura 3. Estructura y secuencia de aminoácidos de la insulina humana (Fernández-Tresguerres *et al.*, 2020).

Historia de la insulina

La historia del descubrimiento de la insulina está ligada al estudio de la diabetes por obvias razones.

La primera mención conocida de la diabetes se encuentra en el Papiro de Ebers (1552 A.C.); en éste, se hace referencia a una afección en la cual “se elimina orina de forma abundante” (Loriaux, 2006). Después, por el año 100 A.C., Arateo de Capadocia describe la diabetes de la siguiente manera: “La diabetes es una afección maravillosa, no muy frecuente entre los hombres, siendo un derretimiento de la carne y las extremidades a orina [...]”. Y procede a mencionar algunos de los síntomas más comunes como la poliuria y desgaste general del organismo (Vecchio *et al.*, 2018).

Con respecto a la mención de que la diabetes solía ser una afección poco frecuente en la antigüedad, cabe destacar que la diabetes nunca había sido tan común como en nuestra era, debido al radical cambio en el estilo de vida comparado con el anterior a la industrialización de la agricultura y la incorporación de alimentos con exceso calórico en la dieta de una gran parte de la población mundial.

En 1889 Mering y Minkowski comprobaron que la extirpación del páncreas produce diabetes severa y fatal en un experimento con perros. Este descubrimiento tuvo un gran impacto debido a que se confirmó que el páncreas era el órgano el cual secretaba la sustancia que controla la glucosa en el organismo. Desde ese momento, varios investigadores buscaron aislar esta sustancia haciendo extracciones pancreáticas con diversos métodos (Banting, 1923).

Fue finalmente en 1921 cuando Frederick Grant Banting y Charles Herbert Best con acompañamiento de John James Richard MacLeod y James Bertram Collip publicaron un artículo reportando el descubrimiento de la insulina, el cual, supuso un antes y un después en la historia del tratamiento de la diabetes.

Frederick Banting fue galardonado con el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1923 junto con Macleod. En su discurso, Banting mencionó lo siguiente: “La insulina no es una cura para la diabetes; es un tratamiento. Permite al diabético quemar suficientes carbohidratos de manera que las proteínas y las grasas puedan ser añadidas a la dieta en cantidades suficientes para proporcionar energía para las cargas económicas de la vida.” (Banting, 1923).

Posteriormente, en 1955, Frederick Sanger caracterizó completamente la secuencia de aminoácidos de la insulina humana (Vecchio *et al.*, 2018) siendo la primera proteína en ser secuenciada. Este evento fue clave para el desarrollo de la insulina sintética, porque, aunque en un inicio se aislaba insulina de otros animales como vacas y cerdos para uso humano, pronto se determinó que era inmunogénica y se empezó a desarrollar la insulina sintética.

Con respecto a la inmunogenicidad de la insulina, el investigador Frank Macfarlane Burnet, notó lo siguiente: “la insulina humana difiere de otros tipos mamíferos porque tiene un aminoácido C-terminal diferente en la cadena B. La diferencia inmunológica entre la insulina de res y la insulina humana, que es presuntamente responsable de la antigenicidad de la primera en algunos seres humanos, está limitada a una pequeña porción de la molécula entera.” (Burnet, 1961).

La inmunogenicidad de la insulina no solo se presenta si proviene de algún otro animal, sino que también puede darse por algún otro factor molecular que se modifique al desarrollar insulinas análogas; este es un punto de suma importancia para tomar en cuenta en el momento de crear este tipo de insulinas y también de los polímeros y otros excipientes usados para las formulaciones de las nuevas insulinas.

En 1964, Dorothy Crowfoot Hodgkin (pionera en la cristalografía de proteínas con rayos X) y colegas determinaron la estructura física de la insulina (Vecchio *et al.*, 2018).



Figura 4. Estructura molecular de la insulina humana, representación (*Timofeev et al.*, 2010).

Aunque la insulina había sido comercializada por la compañía Eli Lilly and Company desde 1923, fue hasta 1978 que se usó tecnología de DNA recombinante para producir insulina usando bacterias por la compañía de biotecnología Genentech; fue la primera proteína humana en ser manufacturada de esta manera en un proceso que revolucionó la industria de la biotecnología (Quianzon y Cheikh, 2012).

A finales de los años 1990's Lilly empezó a vender la primera insulina análoga llamada lispro bajo el nombre de Humalog. La modificación a la secuencia de aminoácidos hace que actúe de manera más rápida (U.S. Food and Drug Administration, 1996).

Funciones fisiológicas de la insulina

La insulina es una hormona anabólica que posee varias funciones fundamentales en el organismo. Su función principal es regular la concentración de glucosa en sangre. Además, incrementa la permeabilidad celular a los monosacáridos, aminoácidos y ácidos grasos. Acelera la glucólisis, el ciclo de las pentosas fosfato y la síntesis de glucógeno en el hígado (Wilcox, 2005).

Como se mencionó anteriormente, la insulina es producida, almacenada y secretada por las células beta que se encuentran en las estructuras endócrinas del páncreas llamadas islotes de Langerhans. Cuando ocurre una falla endócrina en el organismo, las células beta se destruyen y no producen insulina suficiente y también existe una resistencia de los tejidos a la insulina. Estos trastornos metabólicos en su conjunto comprenden la diabetes y el principal medicamento que existe para su tratamiento es la administración de insulina en su forma de fármaco.

Fundamentos del tratamiento con insulina

La insulina es la base del tratamiento de la diabetes tipo 1 y de muchos casos de diabetes tipo 2. La administración de la insulina es principalmente por una inyección subcutánea que el paciente realiza a si mismo ya que tiene que hacerlo varias veces al día.

Las dosis de insulina se expresan en unidades internacionales (U). Cada paciente con diabetes requiere un tratamiento personalizado. El médico es el que determina la dosis de insulina que el paciente requiere basándose en los siguientes factores: el consumo de carbohidratos, actividad física, enfermedad, masa corporal, resistencia a la insulina, entre otros (Bhutani y Kalra, 2015).

Las insulinas se clasifican de acuerdo a su secuencia de aminoácidos: (i) la molécula en su estado natural, llamadas insulinas humanas o (ii) si tienen alguna modificación en la secuencia para disminuir la latencia y aumentar la duración del efecto terapéutico, insulinas análogas (Hirsch, 2005).

El objetivo del tratamiento con insulina es imitar la secreción de insulina que el páncreas realizaría en condiciones homeostáticas. La secreción natural de insulina por el organismo consta de dos componentes: insulinas basales y prandiales (durante la ingesta de alimentos). Estos componentes son imitados por la administración de dos tipos de insulina: insulina basal e insulina prandial.

Las insulinas basales actúan de manera intermedia a prolongada y ayudan a controlar las pequeñas cantidades de glucosa que el hígado produce entre comidas

y durante la noche. Las insulinas prandiales actúan de forma rápida o de forma corta.

No hay límite de dosis para la administración de insulina, sin embargo, la mayoría de los pacientes no necesitan más de 60 a 70 U al día.

En la siguiente tabla se encuentran las insulinas que actualmente se utilizan para el tratamiento de la diabetes.

Tabla 3. Clasificación de las insulinas actualmente utilizadas (Hirsch, 2005).

Insulinas	Basales	Prandiales
Humanas	NPH (Neutral Protamine Hagedorn)	Regular
Análogos	Acción prolongada: Glargina, Detemir Acción ultraprolongada: Degludec	Acción rápida: Lispro, Aspart, Glulisina

Actualmente, la insulina es administrada por vía subcutánea mediante tres medios principales:

- Aguja
- Dispositivo tipo pluma
- Bomba

Aunque la administración subcutánea de insulina es la más utilizada actualmente, esta tiene varios problemas para el paciente, como dolor en la zona de aplicación, lo cual puede provocar una baja adherencia terapéutica. Además de esto, la insulina administrada por inyección tiene un efecto fisiológicamente distinto a la secreción natural de insulina por el páncreas (Allen, Popovich y Ansel, 2011).

La investigación de nuevas vías de administración de la insulina, sobre todo por la ruta oral, es un desafío enorme en el cual las grandes compañías farmacéuticas invierten millones de dólares cada año por ser un fármaco tan utilizado y rentable. La dificultad para desarrollar estas nuevas vías de administración tiene que ver principalmente con las propiedades fisicoquímicas de la insulina. Es un péptido que se degrada fácilmente por acción de las enzimas proteolíticas en el tracto gastrointestinal, además de poseer baja permeabilidad a través del epitelio gastrointestinal (Fonte *et al.*, 2013).

Varias alternativas a la vía de administración tradicional han sido propuestas e incluso algunas han sido comercializadas para mejorar la farmacoterapia de la insulina y la experiencia del paciente. Entre ellas, se encuentran las nanopartículas, el polvo seco para inhalación, tabletas con recubrimiento entérico, entre muchas otras más (Fonte *et al.*, 2013).

Además de desarrollar nuevas vías de administración para la insulina, existe una necesidad de crear mejores tipos de insulina debido a que las actuales tienen otros problemas para el paciente.

Esta necesidad surge de varios problemas que tiene el tratamiento con la insulina actualmente utilizada (entre los que destacan los siguientes tres), y del requerimiento de imitar la acción pancreática de un paciente sin diabetes.

- 1) La insulina endógena actúa de manera rápida, es por eso que hoy en día se está trabajando en el desarrollo de insulina exógena ultra rápida que actúe

inmediatamente después de su administración, como lo hace la insulina producida por un páncreas sano.

- 2) Distribución fisiológica. Es en el hígado en donde se necesita en grandes cantidades de insulina; ahí es donde llega cuando se secreta por el páncreas, pero cuando es inyectada a un paciente con diabetes, llega una cantidad inferior a la requerida. Actualmente se está desarrollando insulina que llegue en cantidades suficientes al hígado, que es donde se requiere mayoritariamente.
- 3) Sensibilidad a glucosa. El desarrollo de sistemas sensibles a la glucosa es de suma importancia para pacientes con diabetes tipo 1 y pacientes con diabetes tipo 2 insulino dependiente porque conlleva muchos beneficios clínicos que la insulina actual no otorga, entre los cuales se encuentra la prevención de eventos de hipoglucemia y reducción del tiempo en estado de hiperglucemia (Saeed y Elshaer, 2019). Estos sistemas son el tema principal de este trabajo y se revisarán a fondo a lo largo de este.

SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Los sistemas de liberación modificada están diseñados para mejorar la eficacia y seguridad de los tratamientos al cambiar la forma en que se libera el fármaco en el organismo, en comparación con los sistemas de liberación convencionales (de liberación inmediata). Esto permite optimizar la farmacoterapia al disminuir los efectos adversos y facilitar la administración del medicamento, entre otras ventajas (Ducharme y Shargel, 2022).

Los productos de liberación modificada se clasifican en dos tipos principales (United States Pharmacopeial Convention, 2020):

- Sistemas de liberación retardada, los cuales fueron diseñados para que el fármaco se libere en un momento diferente a inmediatamente después de la administración; esto es para evitar que el fármaco se desintegre por las condiciones ácidas del estómago o bien, para proteger el tracto gastrointestinal y el estómago de irritación.

Por ejemplo, un sistema de liberación retardada muy común es el recubrimiento entérico, que se aplica a gránulos y tabletas, en el que generalmente se usan polímeros que se disuelven cuando pasan de un ambiente con pH bajo en el estómago al ambiente con pH más alto del intestino delgado.

- Sistemas de liberación extendida, que sirven para reducir la frecuencia de dosificación comparada con los sistemas de liberación inmediata. A su vez, estos sistemas pueden dividirse en:
 - Sistemas de liberación sostenida

- Sistemas de liberación controlada, diseñados para mantener una concentración plasmática del fármaco constante

Además de estos dos tipos de sistemas, están los sistemas de liberación dirigidos, cuyo propósito es concentrar el fármaco en su sitio específico de acción. Estos pueden tener características de liberación retardada y/o extendida.

SISTEMAS INTELIGENTES DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS (SENSIBLES A ESTÍMULOS)

Un sistema de liberación de fármacos “inteligente”, se define como “uno capaz de recibir información de retroalimentación y ajustar la salida del fármaco en respuesta a esa información, donde la señal de retroalimentación modula la tasa de liberación del fármaco o desencadena la liberación del fármaco” (Dhanikula y Panchagnula, 1999).

Los estímulos por los cuales se libera el fármaco pueden ser divididos de la siguiente manera:

- Los estímulos exógenos, como su nombre lo indica, provienen del exterior del cuerpo del paciente. Es decir, son independientes del organismo y provienen de alguna fuente externa.
- En cambio, los estímulos endógenos o internos son propios del organismo.

Tabla 4. Clasificación de los estímulos a los cuales responden los sistemas inteligentes de liberación de fármacos (Liu *et al.*, 2016).

Estímulos exógenos o externos	Estímulos endógenos o internos
Temperatura	Variaciones de pH
Campo magnético	Nivel hormonal
Ultrasonido	Concentración enzimática
Luz	Presencia de otras biomoléculas
Pulso eléctrico/radiación de alta energía	Gradiente de glucosa

Sistemas de liberación de fármacos sensibles a pH

Entre los estímulos más comunes a los cuales responden este tipo de sistemas se encuentra el pH. Los nanomateriales hacen posible la respuesta al cambio de pH en el medio incluso cuando sea mínimo como puede ser en sitios de inflamación o en tejidos tumorosos (Liu *et al.*, 2016).

Sistemas de liberación de fármacos sensibles a reducción y oxidación (redox)

Dado que el potencial redox varía en los microambientes de los diversos tejidos, puede ser usado como estrategia para desencadenar la liberación de un fármaco.

También puede utilizarse la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS) que se da en algunos tejidos enfermos (Liu *et al.*, 2016).

Sistemas de liberación de fármacos sensibles a enzimas

Debido a que las enzimas están involucradas en casi todos los procesos de los organismos, pueden ser empleadas en sistemas de liberación de fármacos inteligentes.

La sensibilidad a todos estos estímulos está dada por materiales que modifican sus propiedades como función de la intensidad de estos estímulos y debido a esta modificación se da la liberación de la sustancia terapéutica.

La creación de estos sistemas es posible gracias a la nanotecnología que permite el desarrollo de materiales sensibles a estímulos. Su uso no se ha hecho tan común dado que los nanomateriales usados poseen propiedades específicas y deben llevarse a cabo estudios de biocompatibilidad y toxicidad para que sea regulado su

uso; sin embargo, representan una plataforma para desarrollar productos farmacéuticos de nueva generación (Liu *et al.*, 2016).

Estos medicamentos y dispositivos médicos proporcionan múltiples ventajas en comparación con los convencionales. Por ejemplo, pueden acumularse y unirse específicamente al sitio diana de la enfermedad evitando o disminuyendo efectos secundarios (Liu *et al.*, 2016). Además, tienen mejor especificidad por el sitio diana, biodistribución y retención en el plasma (Darvin, Chandrasekharan y Santhosh Kumar, 2019).

Los materiales usados con estos fines tienen varios orígenes. En la tabla 5 se hace un recuento de los más relevantes.

Tabla 5. Materiales más comúnmente usados en sistemas inteligentes de liberación de fármacos (Dhanasekaran y Chopra 2015).

Material	Tipo	Ejemplos
Polímeros	Naturales	Ácido poli(láctico-co-glicólico)
	Sintéticos	Quitosano Gelatina Albúmina Alginato de sodio

Estos nanoacarreadores poliméricos con múltiples aplicaciones incluyen micelas, cápsulas, fibras, coloides esféricos, dendrímeros, core-shells, nanopartículas incorporadas a matrices como geles, etc.

SISTEMAS INTELIGENTES DE LIBERACIÓN DE INSULINA SENSIBLES A GLUCOSA

Los sistemas de liberación de insulina sensibles a la glucosa (“glucose-responsive systems”) son diseñados con el objetivo de que la insulina actúe acorde a la necesidad metabólica de los pacientes (Rege, Phillips y Weiss, 2017) y se alcance un nivel normoglucémico constante, como ocurre en una persona sin diabetes.

Esto proporciona varias ventajas al paciente, siendo una de las principales la disminución drástica del riesgo de un evento de hipoglucemia, que está siempre presente con la administración de las insulinas actuales.

Es de suma importancia evitar una caída de la glucosa a niveles inferiores a los normales en la sangre del paciente, ya que conlleva una amenaza a su salud porque puede llevar a un coma e incluso a la muerte. Además de evitar eventos hipoglucémicos, la insulina sensible a glucosa tiene un control más estricto de los niveles de glucosa en sangre, y evita que llegue a ser demasiado alta, lo cual también afecta la salud del paciente tanto a corto como a largo plazo.

El desarrollo de estos sistemas es fundamental para lograr mejorar la insulino terapia que actualmente no satisface todas las necesidades del paciente y conlleva los riesgos antes mencionados. La llamada insulina “inteligente” es una de las tecnologías más prometedoras que actualmente están siendo desarrolladas para el tratamiento de la diabetes tipo 1 y de casos avanzados de diabetes tipo 2.

Existen varias maneras de clasificar los sistemas de liberación de glucosa sensibles a insulina dependiendo del enfoque de los autores de los artículos y reseñas publicadas más relevantes. Sin embargo, la mayoría coincide en que existen sistemas basados en la encapsulación de insulina en polímeros o matrices, que emplean tres tipos de entidades químicas: (i) enzimas como glucosa oxidasa, (ii) proteínas de unión a glucosa como lectinas (principalmente Concanavalina A), y (iii) ácido fenil borónico. Además, existe otro enfoque que consiste en desarrollar sistemas que modifican directamente la molécula de insulina, creando de esta manera análogos de insulina sensibles a glucosa.

Algunos autores consideran que los llamados sistemas mecánicos también deben ser clasificados como sistemas de liberación de insulina sensibles a glucosa debido a que cumplen con el objetivo clínico de los sistemas moleculares (Rege, Phillips y Weiss, 2017).

Estos sistemas constan del acoplamiento de monitoreo continuo de la glucosa a dispositivos de administración de insulina; son también llamados sistemas de administración de insulina en circuito cerrado (“closed-loop systems”) o páncreas artificial (o sintético) y sus características principales se explican a continuación.

Debido a que los pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 1 suelen tener problemas severos con el control de sus niveles de glucosa con los tratamientos actuales de insulina, los sistemas de administración de insulina en circuito cerrado son desarrollados para personas que tienen este tipo de diabetes.

Estos sistemas constan de tres componentes: (1) Monitoreo Continuo de Glucosa (MCG); (2) bomba de insulina y (3) un algoritmo que predice la dosis adecuada.

El MCG mide los niveles de azúcar en sangre en tiempo real para que la bomba de insulina libere la dosis adecuada según la dosis especificada por el algoritmo (Jarosinski *et al.*, 2021).

La ventaja de estos sistemas es que proporcionan al paciente un control muy estricto y permanente (24 horas al día) de sus niveles de glucosa. Incluso se están desarrollando sistemas hormonales duales en los cuales, si se detectan niveles de azúcar en sangre inferiores a los normales, se inyecta glucagón al paciente para estabilizar su estado glucémico (Jarosinski *et al.*, 2021).

Además, estos sistemas serían mucho más seguros para el paciente si el tipo de insulina que utilizan es sensible a glucosa o “insulina inteligente”.

Sistemas inteligentes de liberación de insulina sensibles a glucosa (basados en polímeros o matrices)

La llamada insulina inteligente es aquella que provee acción hormonal proporcional a los niveles séricos de glucosa sin monitoreo externo. Es necesario modificar ciertos aspectos de la molécula de insulina o agregar ciertas sustancias que respondan a la glucosa en la formulación.

Como se mencionó anteriormente, los sistemas de insulina sensible a glucosa se han basado principalmente en tres mecanismos:

1) **Desencadenantes enzimáticos, predominantemente la enzima glucosa oxidasa** que cataliza la reacción de conversión de glucosa en ácido glucónico y

peróxido de hidrógeno en presencia de oxígeno como se muestra en la fig. 5. (Wang *et al.*, 2020).

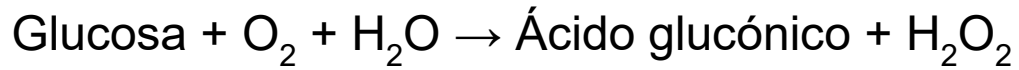


Figura 5. Reacción de conversión de glucosa a ácido glucónico catalizada por la enzima glucosa oxidasa.

Existen varios componentes sensibles a glucosa que desencadenan la liberación de insulina debido a cambios en el ambiente fisiológico señalizados por productos de esta reacción. Estos cambios pueden ser: (1) la disminución del pH que ocurre por la conversión de glucosa a ácido glucónico; (2) la hipoxia generada por el consumo de oxígeno en la reacción y, (3) el aumento en el peróxido de hidrógeno que puede producir otras reacciones desencadenando la liberación de insulina (Wang *et al.*, 2020).

Cuando se emplea glucosa oxidasa en una formulación ocurre uno o varios de los cambios antes mencionados y los polímeros sensibles a estos cambios liberan la insulina. Esto es posible debido al uso de hidrogeles y películas principalmente, pero también se ha descrito el uso de membranas, liposomas, microcápsulas e incluso parches de microagujas (Wu *et al.*, 2011).

Los hidrogeles son redes poliméricas (Liu *et al.*, 2016) que pueden hincharse o contraerse dependiendo de algún estímulo ambiental como puede ser el pH; la glucosa oxidasa puede inmovilizarse en la red polimérica para desencadenar la liberación de insulina dependiendo de la concentración de glucosa en el medio.

Varios investigadores han aprovechado esta estrategia para desarrollar hidrogeles o membranas sensibles a glucosa.

Otra estrategia que emplea la disminución de pH producida por la reacción catalizada por la glucosa oxidasa, es la degradación de hidrogeles o partículas como liposomas y vesículas poliméricas. También han sido desarrolladas recientemente microcápsulas que responden a la glucosa reversiblemente (Wang *et al.*, 2020).

Dado que la reacción catalizada por la enzima glucosa oxidasa consume oxígeno, se genera un microambiente hipóxico. Gu y colaboradores desarrollaron un material sensible a la hipoxia usando un parche de microagujas. Este trabajo es el primero en presentar un parche de insulina inteligente combinando el parche de microagujas sin dolor con un componente sensible a la glucosa (Wang *et al.*, 2020).

Este tipo de parches tienen ciertas ventajas a comparación de una inyección subcutánea. La principal ventaja es que no causa dolor ya que es un parche de administración continua, esto lo hace muy conveniente; además, los parches representan un beneficio de seguridad ya que pueden contener una matriz de ácido hialurónico que ayuda a mejorar la resistencia mecánica y la capacidad de penetración a la piel (Yu *et al.*, 2015). Dado que este tipo de parches presentan varias ventajas con respecto a otros sistemas de administración de insulina que entran directamente al organismo, se han empleado en varias investigaciones para liberación de insulina inteligente.

El peróxido de hidrógeno generado en la reacción catalizada por la glucosa oxidasa también ha sido objeto de estudio para estimular la salida de insulina en parches de

microagujas. Una estrategia utilizada fue la de utilizar el H_2O_2 que oxida e hidroliza los esteres fenil borónicos injertados en un copolímero anfifílico. A medida que se expone al H_2O_2 generado, la matriz se vuelve soluble al agua lo que lleva al desensamble de vesículas poliméricas y la liberación de insulina (Wang et al 2020). Debido a que el H_2O_2 conlleva un riesgo de inflamación, se deben tomar medidas para capturar el exceso.

2) Moléculas de unión a glucosa como lectinas (Concanavalina A)

Las lectinas son glicoproteínas de unión a carbohidratos. Una de ellas es la Concanavalina A (Con A), que se une con especificidad a la glucosa. Esta molécula ha sido una de las más estudiadas para desarrollar insulina sensible a glucosa. La Concanavalina A se une a la glucosa de la siguiente manera: “en la presencia de cationes divalentes, cuatro moléculas de Con A se asocian una con otra para formar un tetrámero que puede unirse a cuatro moléculas de glucosa [...]” (Wang *et al.*, 2020).

El tipo de formulación más usada en sistemas que utilizan la unión entre la Con A y la glucosa son los geles poliméricos (Wang *et al.*, 2020).

En 1979 fue reportado el primer sistema que utilizaba Concanavalina A para mediar la liberación de insulina con relación a la concentración de glucosa en el medio (Brownlee y Cerami, 1979) Desde ese entonces, se han realizado múltiples esfuerzos para producir un sistema de este tipo.

Otros trabajos con Concanavalina A, describen la inmovilización en polímeros o incorporación dentro de microcápsulas de insulina glicosilada. La glicosilación de

insulina permite preservar su bioactividad y hace posible la unión de Con A y glucosa, por lo tanto, cuando aumenta la concentración de glucosa el equilibrio va hacia la liberación de insulina.

Debido a que la Concanavalina A es una proteína no humana, existe el riesgo de posible toxicidad; esta es una limitación al desarrollar sistemas con esta molécula.

3) Ácido fenil borónico

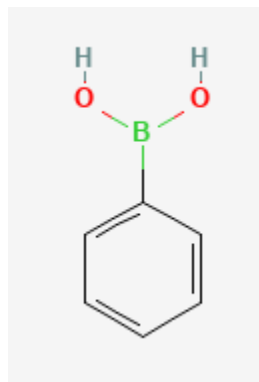


Figura 6. Estructura del ácido fenil borónico (Pubchem, 2022).

El ácido fenil borónico (fig. 5) y sus derivados son compuestos sintéticos que forman complejos covalentes reversibles con unidades de diol como se muestra en la figura 6.

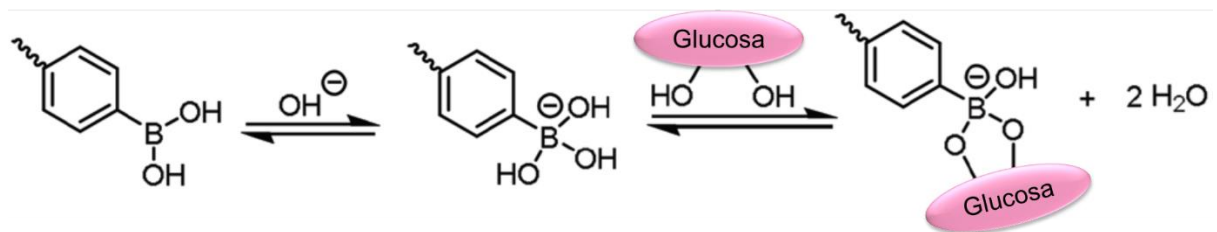


Figura 7. Representación de la unión reversible entre el ácido fenil borónico y la glucosa (Wang *et al.*, 2020).

Debido a que es un compuesto sintético, el ácido fenil borónico tiene alta estabilidad y durabilidad (Wu *et al.*, 2011). La insulina inteligente que utiliza este compuesto es diseñada para que los niveles elevados de glucosa en el ambiente desintegran el enlace fenilborónico-diol, lo cual hace que el acarreador se hinche y se libere la insulina (Wang *et al.*, 2020).

Dado que los hidrogeles poseen características que permiten que se hinchen con reversibilidad y controlabilidad, la mayoría de los sistemas que usan ácido fenil borónico o sus derivados usan este tipo de formulación (Wang *et al.*, 2020; Wu *et al.*, 2011).

Para hacer que los hidrogeles sean sensibles a glucosa, el ácido fenil borónico es incorporado en la red polimérica tridimensional. Los micro o nano geles (a comparación de los de gran volumen o “bulk”) han demostrado tener mejores características debido a que su morfología hace que respondan más rápido al estímulo de la glucosa (Wu *et al.*, 2011).

Yu y colaboradores desarrollaron una formulación oral para regulación glucémica postprandial en la que cargaron insulina en liposomas. Llegaron a los siguientes resultados: “Los liposomas cargados de insulina con cubierta de ácido hialurónico sensible a la glucosa pueden responder a los niveles elevados de glucosa intestinal después de la digestión de una comida, lo que facilita una mayor absorción intestinal en una vía de transporte mediada por FcRn. Esta “píldora de insulina inteligente” activada por la glucosa puede reducir notablemente los niveles de azúcar en la sangre posprandiales en un modelo de ratón diabético tipo 1 inducido químicamente” (Yu *et al.*, 2019).

Tabla 6. Comparación entre las tres entidades químicas empleadas en sistemas inteligentes de liberación de insulina sensibles a glucosa (Rege *et al.*, 2017; Shen *et al.*, 2020; Wu *et al.*, 2011).

Características	Glucosa oxidasa	Lectinas (Concanavalina A)	Ácido fenil borónico
Origen	Natural	Natural	Sintético
Mecanismo de sensibilidad a glucosa	Catálisis enzimática	Unión a glucosa	Reacción específica con glucosa
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> • Biocompatibilidad • Biodegradabilidad 	Biodegradabilidad	Estabilidad a largo plazo
Desventajas	<ul style="list-style-type: none"> • Inestabilidad por desnaturalización por cambios en el ambiente • Inflamación en los tejidos (por H₂O₂) 	<ul style="list-style-type: none"> • Inmunogenicidad • Toxicidad • Inestabilidad por desnaturalización por cambios en el ambiente 	<ul style="list-style-type: none"> • Interacción no específica con glucosa • Posible degradación

Análogos de insulina sensibles a glucosa

Un enfoque diferente para crear insulina sensible a glucosa es la modificación directa de la molécula de insulina, creando de esta manera, análogos de insulina sensibles a glucosa sin la ayuda de un material acarreador (Zeng *et al.*, 2019).

a) Análogos de insulina mediados por ácido fenil borónico

Esto se puede lograr mediante diversas estrategias entre las que se encuentra la unión reversible de la insulina entre el ácido fenil borónico y los dioles. Las insulinas modificadas con ácido fenil borónico han demostrado, en varios estudios diferentes, liberar insulina dependiendo de la concentración de glucosa del medio (Webber y Anderson, 2015).

b) Análogos de insulina mediados por lectina

Además del ácido fenil borónico, otras moléculas de unión a glucosa han sido estudiadas para el desarrollo de insulina inteligente. Una de ellas es el receptor de insulina y otra es el receptor de manosa tipo C (MRC1).

Aunque ha habido muchos esfuerzos para desarrollar insulina sensible a glucosa desde mediados del siglo pasado, ninguno había llegado tan lejos como la insulina MK-2640 que fue desarrollada por la compañía Merck y en 2014 empezó estudios clínicos.

La insulina MK-2640 es un conjugado de sacárido de insulina con características de doble unión: receptor de insulina y receptor de manosa C tipo 1 (MRC1). En estudios de farmacocinética y farmacodinamia, la insulina MK-2640 demostró una

eliminación dependiente de la glucosa en especies preclínicas pero los resultados en humanos no fueron satisfactorios.

El estudio logró varios avances ya que “se recabaron datos de farmacocinética y farmacodinamia que brindan información crucial sobre los próximos pasos para desarrollar un conjugado de sacárido de insulina como análogo de insulina sensible a glucosa clínicamente eficaz” (Krug *et al.*, 2018) sin embargo, en 2016 Merck declaró el estudio fallido y lo concluyó.

c) Análogos de insulina mediados por el transportador de glucosa Glut

Un equipo de investigadores liderados por el Dr. Zhen Gu desarrolló un análogo de insulina llamada insulina-*i* (*i*-insulin) utilizando las propiedades del transportador de glucosa Glut.

Para que la insulina se una al Glut que se encuentra en las membranas plasmáticas de las células rojas de la sangre, se conjugó con glucosamina (formándose el complejo Glc-insulina). Esta unión es reversible, de tal forma que cuando los niveles de glucosa en sangre se elevan, la insulina se libera. Existe una unión competitiva entre la Glc-insulina y la glucosa libre en sangre a Glut (Zeng *et al.*, 2019).

La insulina-*i* se sintetizó a través de insulina conjugada con un inhibidor de Glut. El resto inhibidor de Glut en insulina-*i* podría unirse a Glut de manera competitiva con la glucosa, lo que permite que insulina-*i* se una de forma dinámica y reversible para desencadenar la eliminación de glucosa (Zeng *et al.*, 2019).

Los estudios en ratones con diabetes tipo 1 tuvieron resultados prometedores ya que la insulina-*i* mostró regulación prolongada de los niveles de glucosa en sangre sin causar hipoglucemia (Wang *et al.*, 2020).

d) Cambios conformacionales regulados por la glucosa

Una estrategia muy reciente para desarrollar insulina sensible a glucosa aprovecha el mecanismo de unión y señalización de la insulina con el receptor de insulina para diseñar un cambio conformacional dependiente de glucosa, de modo que la unión de la insulina modificada al receptor de insulina se ve afectada en condiciones hipoglucémicas.

Un grupo de investigadores exploraron los enlaces disulfuro entre las cadenas de la insulina y determinaron que “un puente desplazable por glucosa entre un elemento de unión a glucosa unido a una posición en la molécula de insulina y un ligando interno (como un diol o un sacárido) puede, en principio, colocarse en cualquier par de sitios, de modo que el “estado cerrado” está inactivo y el “estado abierto” está activo.” (Jarosinski *et al.*, 2021). Este estudio determinó que “la acción de la insulina puede restaurarse químicamente tras la liberación de una restricción covalente no nativa y establece un enfoque sobre el cual aún podría lograrse un control químico más preciso de la bioactividad.” (Brunel *et al.*, 2019).

Tabla 7. Resumen de algunos de los sistemas de liberación de insulina sensibles a glucosa más trascendentes (Saeed y Elshaer, 2019).

Sistema propuesto	Mecanismo de regulación	Resultado del estudio	Autores
Sistemas basados en glucosa oxidasa			
Hidrogel peptídico basado en enzimas (glucosa oxidasa y catalasa)	“Interacción entre glucosa-glucosa oxidasa que reduce el pH, lo que provoca el desmontaje de péptidos y la liberación de insulina.”.	Confirmación exitosa de que esta plataforma de hidrogel regula los niveles de glucosa en sangre <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .	Li <i>et al.</i> , 2017
Eritrocitos modificados con glucosa oxidasa	“La formación de peróxido de hidrógeno junto con el ácido glucónico rompe los eritrocitos para liberar insulina.”.	“Estos eritrocitos modificados pueden responder a los cambios en el nivel de glucosa en varios minutos y autorregular la liberación de insulina durante mucho tiempo.”.	Xia <i>et al.</i> , 2018

<p>Copolímero de beta ciclodextrina aminada injertada con ácido oleico recubierto con glucosa oxidasa y catalasa</p>	<p>Disminución del pH alrededor de la envoltura externa provoca que el sistema se hinche y se libere la insulina.</p>	<p>“La presente investigación demostró el uso de un microgel que es capaz de detectar la concentración de glucosa y, en consecuencia, desencadenar la liberación de insulina. Este microgel es un candidato prometedor para liberación de insulina en circuito cerrado.”.</p>	<p>Anirudhan, Nair y Nair, 2016</p>
<p>Nanopartículas de dextrano recubiertas de alginato de quitosano reticuladas por enzimas</p>	<p>“Disociación de polímeros en solución hiperglucémica y deformación estructural llevada a cabo por la formación de ácido glucónico liberando insulina.”..</p>	<p>“Los estudios <i>in vivo</i> validaron que estas formulaciones proporcionaron un mejor control de la glucosa en ratones diabéticos tipo 1 administrados por vía subcutánea con una nano-red degradable.”.</p>	<p>Gu <i>et al.</i>, 2013</p>

<p>Parches de microagujas cargados con vesículas sensibles a la hipoxia</p>	<p>“El microambiente hipóxico local causado por la oxidación enzimática de la glucosa en el estado hiperglucémico promueve la reducción del ácido hialurónico sensible a la hipoxia, lo que desencadena rápidamente la disociación de las vesículas y la posterior liberación de insulina.”.</p>	<p>“La prueba de tolerancia a la glucosa <i>in vivo</i> demostró no solo que los MN cargados con GRV respondían al desafío con glucosa, sino que también podían minimizar de manera eficiente el riesgo de hipoglucemia.”.</p>	<p>Yu <i>et al.</i>, 2015</p>
<p>Nanovesículas de polietilenglicol (PEG) poli(ser-Ketal y PEG poliserina que contienen insulina, glucosa oxidasa y catalasa</p>	<p>“Difusión pasiva de glucosa dentro de las bicapas del sistema que reduce el pH e hidroliza el ensamblaje de nanovesículas.”.</p>	<p>“Experimentos <i>in vivo</i> demuestran que una sola inyección de la nanovesícula desarrollada facilitó la estabilización de los niveles de glucosa en sangre en el estado normoglucémico (<200 mg/dL) hasta por 5 días.”.</p>	<p>Tai <i>et al.</i>, 2014</p>

Sistemas basados en Concanavalina A (Con A)

<p>Microhidrogeles de respuesta dual a glucosa y pH basados en concanavalina A (Con A)</p>	<p>“Inflamación del sistema impulsada por glucosa libre para disminuir la densidad de entrecruzamiento y la liberación de insulina.”.</p>	<p>“El estudio de liberación de insulina in vitro reveló que los microhidrogeles podrían responder rápidamente a los cambios de las concentraciones de glucosa en el medio y pequeño cambio en el valor de pH del medio ambiente.”.</p>	<p>Yin <i>et al.</i>, 2011</p>
<p>Nanopartículas de Con A-amilopectina para la administración de insulina</p>	<p>“Desintegración inducida por glucosa de nanopartículas que liberan insulina.”.</p>	<p>“La tasa de liberación de insulina para nanopartículas en medios de glucosa de 3 mg/ml aumentó 2,23 veces la de las nanopartículas en ausencia de glucosa.”.</p>	<p>Chang <i>et al.</i>, 2018</p>

Sistemas basados en ácido fenil borónico y sus derivados

<p>Liposomas para administración vía oral</p>	<p>“Compuesto por una cubierta de ácido hialurónico conjugado con ácido fenil borónico sensible a la glucosa (HA-PBA) y un núcleo de liposoma dirigido al receptor Fc neonatal (FcRn) cargado con insulina.”.</p>	<p>“Los estudios <i>in vivo</i> en ratones diabéticos tipo 1 inducidos químicamente muestran que este enfoque de administración sensible a la glucosa oral puede reducir eficazmente las excursiones de glucosa en sangre posprandiales.”.</p>	<p>Yu <i>et al.</i>, 2019</p>
<p>Nanopartículas de ácido poli N-vinilcaprolactama-coacrilamido fenilborónico que contienen insulina</p>	<p>“Las nanopartículas se hinchan al aumentar la temperatura y los niveles de glucosa para liberar insulina.”.</p>	<p>“Se descubrió que las nanopartículas preparadas eran partículas submicrónicas monodispersas y eran sensibles a la glucosa y la temperatura. Además, tienen buenas características de carga de insulina y baja toxicidad.”.</p>	<p>Wu <i>et al.</i>, 2016</p>

Otro tipo de sistemas

<p>Insulina MK-2640</p>	<p>“Es un nuevo conjugado de sacárido de insulina que puede unirse al receptor de insulina o al receptor de manosa C tipo 1 (MRC1), este último depende de la concentración de glucosa.”.</p>	<p>Estudio clínico concluido sin éxito.</p> <p>Se recabaron datos muy valiosos de farmacocinética y farmacodinamia.</p>	<p>(Krug <i>et al.</i>, 2018)</p>
<p>Insulina-<i>i</i> (<i>i</i>-insulin)</p>	<p>La insulina-<i>i</i> se une de forma dinámica y reversible al transportador de glucosa Glut para desencadenar la eliminación de glucosa.</p>	<p>“Los estudios en ratones con diabetes tipo 1 tuvieron resultados prometedores ya que la insulina-<i>i</i> mostró regulación prolongada de los niveles de glucosa en sangre sin causar hipoglucemia.”.</p>	<p>Wang <i>et al.</i>, 2019</p>

DISCUSIÓN

El tratamiento de la diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 avanzada requiere de la administración de insulina para controlar los niveles de glucosa en sangre de los pacientes. Debido a que millones de personas en todo el mundo tienen diagnóstico de esta enfermedad, la insulina se ha vuelto un fármaco de suma importancia tanto para el sector salud como para la industria farmacéutica.

Aunque la diabetes tipo 2 inicialmente es tratada con medicamentos orales (como metformina), es muy probable que, con el avance de la enfermedad, los pacientes requieran de inyecciones de insulina para controlar sus niveles de azúcar en sangre. Los pacientes que son diagnosticados con diabetes tipo 1 son tratados con insulina desde el principio, lo cual generalmente ocurre desde la infancia.

Estos pacientes generalmente sufren los efectos adversos de las inyecciones subcutáneas de insulina como dolor en el sitio de aplicación, miedo a las agujas, lipodistrofia y pueden llegar a tener algunas reacciones alérgicas.

Es por eso que actualmente se busca desarrollar formulaciones que puedan ser administradas vía oral, con nanomateriales que resistan el paso por el tracto gastrointestinal y atraviesen el epitelio intestinal. La vía oral ha demostrado ser la más conveniente para el paciente y de esta manera se puede asegurar que tengan una mejor adherencia a su tratamiento.

Hoy en día, existen varios retos que complican la terapia con insulina además de la vía de administración. Se busca diseñar sistemas de liberación de insulina que respondan a la glucosa debido a que los pacientes con diabetes no suelen tener un buen control de sus niveles de glucosa en sangre, aunque estén siendo tratados

con insulina. Esto es debido a que la insulina que actualmente se comercializa no es sensible a la glucosa, y esto conlleva un riesgo de que el paciente sufra un evento de hipoglucemia, cuyas complicaciones pueden llevar a consecuencias neurológicas severas como convulsiones, daño cerebral, e incluso la muerte (Mathew y Thoppil 2022). Además, un control glucémico estricto puede retardar o prevenir complicaciones microvasculares (Rege *et al.*, 2017).

Los sistemas de liberación de insulina sensibles a glucosa han sido estudiados a lo largo de varias décadas bajo varias perspectivas y con diversos enfoques ya que crear un sistema sensible a glucosa sería extremadamente beneficioso para los pacientes.

Entre los sistemas más relevantes se encuentran los sistemas basados en polímeros o matrices que han demostrado tener un efecto regulador de la glucosa en condiciones fisiológicas y en modelos animales. Sin embargo, ninguno de estos sistemas ha llegado a ser aprobado debido a que los estudios preclínicos, o clínicos en el caso de la insulina MK-2640 de Merck, no han tenido los resultados adecuados o no se ha llegado a la etapa clínica por diversas razones.

Esto no significa que no ha habido un avance significativo desde que se empezaron a desarrollar este tipo de sistemas en la segunda mitad del siglo XX.

En las últimas tres décadas han sido descubiertos nanomateriales que permiten desarrollar sistemas sensibles a estímulos como la glucosa en sangre. Estos materiales abren un nuevo paradigma para diseñar nuevos y mejores sistemas de

liberación de fármacos con múltiples ventajas en comparación con los convencionales.

Entre los esfuerzos más destacados para desarrollar estos sistemas se encuentran los parches inteligentes diseñados por el Dr. Zhen Gu y sus colaboradores, que consiste en un parche de microagujas que elimina el dolor de las inyecciones y además tiene componentes sensibles a la glucosa que solamente liberan la insulina cuando aumentan los niveles de azúcar en la sangre.

También resulta muy importante el diseño de formulaciones de insulina inteligente administradas por la vía oral. Como la reportada recientemente, en la cual se diseñaron liposomas cargados con insulina, compuestos de una capa externa de ácido fenil borónico conjugado con ácido hialurónico, para administración por vía oral de insulina inteligente. Los resultados de este estudio, llevado a cabo por Yu y colegas, con ratones diabéticos, probaron que es posible regular la liberación de insulina de los liposomas, dependiendo de los niveles de glucosa en sangre después de una comida simulada.

Los múltiples enfoques que existen hoy en día y los avances que hay hasta la fecha, permiten vislumbrar un futuro no muy lejano en el cual sea posible la aprobación regulatoria y la comercialización de los sistemas inteligentes de liberación de insulina.

Uno de los esfuerzos que más se aproxima a esta aprobación es el llamado páncreas artificial o sistema en circuito cerrado que utiliza tecnología ya existente y representa una gran esperanza para pacientes con diabetes tipo 1 que han sufrido

de inyecciones subcutáneas y de miedo a eventos de hipoglucemia desde que eran muy jóvenes.

CONCLUSIONES

La relevancia de la diabetes y su impacto en la salud de los mexicanos fue descrita haciendo énfasis en el aspecto fisiopatológico, pero también se tomó en cuenta el aspecto económico que conlleva el tratamiento de esta enfermedad y se mencionaron los síntomas y criterios de diagnóstico clínico.

Se enlistaron los tratamientos farmacológicos más comunes para la diabetes tipo 1 y tipo 2 y se mencionaron sus ventajas y desventajas. Además de la insulina, se describieron fármacos muy importantes en el tratamiento de la diabetes tipo 2, entre los que destaca la metformina por sus múltiples propiedades y su eficacia en casos no avanzados.

La historia de la diabetes se relató de acuerdo con los acontecimientos más importantes y se puntualizó en los momentos más relevantes en el desarrollo de la insulina desde su descubrimiento hasta la actualidad, pasando por su secuenciación y el descubrimiento de su estructura tridimensional.

También se describieron las características fisicoquímicas de la insulina que por largo tiempo han impedido crear sistemas de liberación de insulina por la vía oral, que es la más conveniente para el paciente.

Se detallaron otros retos de la tecnología farmacéutica para crear sistemas de liberación de insulina sensibles a glucosa que mejoren el control de los niveles de glucosa en sangre de los pacientes con diabetes, y permitan evitar efectos adversos como los eventos de hipoglucemia que conllevan un alto riesgo de perjudicar la salud del paciente e incluso son fatales.

Para dar contexto a los capítulos sobre sistemas inteligentes de liberación de fármacos y de insulina, se expusieron los puntos más relevantes sobre los sistemas de liberación modificada de fármacos.

Se definió a los sistemas inteligentes de liberación de fármacos y se mencionó la forma más común de clasificarlos, que es de acuerdo con el estímulo al cual responden (exógenos o endógenos). También se hizo un recuento de los nanomateriales que permiten fabricar estos sistemas y poseen características especiales que se empiezan a investigar para poder explotar su gran potencial.

Se explicaron las diversas clasificaciones de sistemas inteligentes de liberación de insulina sensibles a glucosa, y se detalló cada una de las características de estos sistemas, además de que se resaltó la importancia de su desarrollo en la mejora del tratamiento de la diabetes tipo 1 y tipo 2, y por lo tanto en la calidad de vida de los pacientes. Por último, se mencionaron los esfuerzos más relevantes a la fecha para crear insulina inteligente, enlistando los métodos utilizados en los diversos estudios resaltando la vía de administración y la forma farmacéutica.

REFERENCIAS

1. Abela, A.G. and Fava, S. (2021) "Why is the Incidence of Type 1 Diabetes Increasing?," *Current Diabetes Reviews*, 17(8). doi:10.2174/1573399817666210503133747.
2. Allen, L. v., Popovich, N.G. and Ansel, H. (2011) *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. 9 Ed., *Chief International Journal of Pharmaceutical Compounding*.
3. Anirudhan, T.S., Nair, A.S. and Nair, S.S. (2016) "Enzyme coated beta-cyclodextrin for effective adsorption and glucose-responsive closed-loop insulin delivery," *International Journal of Biological Macromolecules*, 91, pp. 818–827. doi:10.1016/j.ijbiomac.2016.06.028.
4. Banting, F. (1923) "Frederick G. Banting - Nobel Lecture: Diabetes and Insulin," in. Disponible en: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1923/banting/lecture/> (Accesado: Septiembre 27, 2021).
5. Basto-Abreu, A. *et al.* (2021) "Prevalence of diabetes and glycemic control in Mexico: national results from 2018 and 2020," *Salud Pública de Mexico*, 63(6), pp. 725–733. doi:10.21149/12842.
6. Bhutani, G. and Kalra, S. (2015) "Posology of insulins: A review of standard textbooks and product inserts," *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 19(5), pp. 625–629. doi:10.4103/2230-8210.163181.
7. Brownlee, M. and Cerami, A. (1979) "A glucose-controlled insulin-delivery system," *Science*, 206. doi:0036-8075/79/1207-1190\$00.50/0.

8. Brunton, L.L., Chabner, B.A. y Knollmann, B.C. (2019) *Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica*. 13 Ed. Mc Graw Hill.
9. Burnet, F.M. (1961) "Immunological Recognition of Self." doi:DOI: 10.1126/science.133.3449.307.
10. Castro-Juárez, C.J. et al. (2017) "Epidemiología genética sobre las teorías causales y la patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2," *Gaceta médica de México*, pp. 864–874. doi:10.24875/GMM.17003064.
11. CENETEC (2018) *GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA GPC DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN EL PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN Evidencias y Recomendaciones Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: gpc-IMSS-718-18*. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-IMSS-718-18/ER.pdf>.
12. Chang, R. et al. (2018) "Glucose-responsive biopolymer nanoparticles prepared by co-assembly of concanavalin A and amylopectin for insulin delivery," *Industrial Crops and Products*, 112, pp. 98–104. doi:10.1016/j.indcrop.2017.11.017.
13. Daneman, D. (2006) *Type 1 diabetes*, www.thelancet.com. Disponible en: www.thelancet.com.
14. Darvin, P., Chandrasekharan, A. and Santhosh Kumar, T.R. (2019) "Introduction to smart drug delivery systems," in *Biomimetic Nanoengineered Materials for Advanced Drug Delivery*. Elsevier, pp. 1–9. doi:10.1016/B978-0-12-814944-7.00001-1.

15. DeFronzo, R., Goodman, A.M. y Multicenter Metformin Study Group (1995) "Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus," *J Med*, 333, pp. 541–550.
16. DeFronzo, R.A. (2009) "From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus," in *Diabetes*, pp. 773–795. doi:10.2337/db09-9028.
17. Dhanikula, A.B. y Panchagnula, R. (1999) *Localized paclitaxel delivery, International Journal of Pharmaceutics*.
18. Donath, M.Y. *et al.* (2005) *Mechanisms of-Cell Death in Type 2 Diabetes*.
19. Ducharme, M.P. y Shargel, L. (2022) *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*. 8 Ed. Mc Graw Hill.
20. Federación Internacional de Diabetes (2019) *Atlas de la diabetes de la FID*.
21. Fernández-Tresguerres, J.A. *et al.* (2020) *Fisiología humana*. 5 Ed.
22. Fonte, P. *et al.* (2013) *Oral Insulin Delivery: How Far Are We?*, *Journal of Diabetes Science and Technology*. Disponible en: www.journalofdst.org.
23. Goberna Ortiz, R. (1995) *La Insulina De la Biología a la Patología Molecular*. Universidad de Sevilla.
24. Gu, Z. *et al.* (2013) "Injectable nano-network for glucose-mediated insulin delivery," *ACS Nano*, 7(5), pp. 4194–4201. doi:10.1021/nn400630x.
25. Hallberg, S.J., Gershuni, V.M. y Athinarayanan, S.J. (2019) "Reversing type 2 diabetes: A narrative review of the evidence," *Nutrients*, 11(4), pp. 1–16. doi:10.3390/nu11040766.
26. Hilal-Dandan, R. y Brunton, L.L. (2015) *Goodman & Gilman. Manual de Farmacología y Terapéutica*. 2nd edn. Mc Graw Hill.

27. Hirsch, I.B. (2005) "Insulin Analogues," *N Engl J Med*, 352, pp. 174–83.
Available at: www.nejm.org.
28. INEGI-INSP (2019) *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018*.
29. Instituto Mexicano del Seguro Social (2019) *Informe al Ejecutivo Federal y al Congreso de la Unión sobre la Situación Financiera y los Riesgos del INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL 2018-2019*. Ciudad de México. Disponible en: <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/pdf/informes/20182019/21-InformeCompleto.pdf> (Accesado: Marzo 30, 2022).
30. Jameson, J. *et al.* (2018) *Harrison. Principios de Medicina Interna*. 20 Ed. Mc Graw Hill.
31. Jarosinski, M.A. *et al.* (2021) "'Smart' insulin-delivery technologies and intrinsic glucose-responsive insulin analogues," *Diabetologia* [Preprint]. doi:10.1007/s00125-021-05422-6/Published.
32. Katzung, B.G. y Vanderah, T.W. (2021) *Farmacología básica y clínica*. 15 Ed. Mc Graw Hill.
33. Krug, A.W. *et al.* (2018) "Clinical Evaluation of MK-2640: An Insulin Analog with Glucose-Responsive Properties." doi:10.1002/cpt.01215.
34. Li, X. *et al.* (2017) "pH-sensitive peptide hydrogel for glucose-responsive insulin delivery," *Acta Biomaterialia*, 51, pp. 294–303. doi:10.1016/j.actbio.2017.01.016.
35. Liu, D. *et al.* (2016) "The smart drug delivery system and its clinical potential," *Theranostics*. Ivyspring International Publisher, pp. 1306–1323. doi:10.7150/thno.14858.

36. Loriaux, D.L. (2006) "Diabetes and the Ebers Papyrus: 1552 B.C.," *Endocrinologist*, 16(2), pp. 55–56. doi:10.1097/01.ten.0000202534.83446.69.
37. Moorkens, E. *et al.* (2017) "The market of biopharmaceutical medicines: A snapshot of a diverse industrial landscape," *Frontiers in Pharmacology*, 8(JUN). doi:10.3389/fphar.2017.00314.
38. Moreno-Altamirano, L. *et al.* (2014) "Epidemiología y determinantes sociales asociados a la obesidad y la diabetes tipo 2 en México," *Revista Médica Del Hospital General De México*, 77(3), pp. 114–123. doi:10.1016/j.hgmx.2014.07.002.
39. Organización Mundial de la Salud (2021) *World Health Organization Model List of Essential Medicines- 22nd List*. Geneva. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345533/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02-eng.pdf> (Accesado: Enero 25, 2022).
40. Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (2015) *How does health spending in Mexico compare?* Disponible en: www.oecd.org/health/health-systems/Focus-Health-.
41. Prattichizzo, F. *et al.* (2018) "Pleiotropic effects of metformin: Shaping the microbiome to manage type 2 diabetes and postpone ageing," *Ageing Research Reviews*, 48, pp. 87–98. doi:10.1016/j.arr.2018.10.003.
42. Quianzon, C.C. y Cheikh, I. (2012) "History of insulin," *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, 2(2), p. 18701. doi:10.3402/jchimp.v2i2.18701.

43. Rege, N.K., Phillips, N.F.B. y Weiss, M.A. (2017) "Development of Glucose-Responsive 'Smart' Insulin Systems HHS Public Access," *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 24(4), pp. 267–278. doi:10.1097/MED.
44. Rojas-Martínez, R. *et al.* (2021) "Trends in the prevalence of metabolic syndrome and its components in Mexican adults, 2006-2018," *Salud Publica de Mexico*, 63(6), pp. 713–724. doi:10.21149/12835.
45. Saeed, M. y Elshaer, A. (2019) "Glucose-sensitive materials for delivery of antidiabetic drugs," in *Engineering Drug Delivery Systems*. Elsevier, pp. 203–228. doi:10.1016/B978-0-08-102548-2.00009-3.
46. Sanzana G., M.G. y Durruty A., P. (2016) "OTROS TIPOS ESPECÍFICOS DE DIABETES MELLITUS," *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(2), pp. 160–170. doi:10.1016/j.rmclc.2016.04.005.
47. Secretaría de Salud (2010) *NORMA Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus*. Available at: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5168074&fecha=23/11/2010 (Accesado: Septiembre 30, 2021).
48. Sepúlveda Saavedra, J. (2014) *Texto Atlas de Histología. Biología celular y tisular*. 2 Ed. Mc Graw Hill.
49. Tai, W. *et al.* (2014) "Bio-inspired synthetic nanovesicles for glucose-responsive release of insulin," *Biomacromolecules*, 15(10), pp. 3495–3502. doi:10.1021/bm500364a.
50. Tamayo, G.B. *et al.* (2022) *Incidencia y factores de riesgo de la diabetes gestacional, Acta Médica del Centro*.

51. Timofeev, V.I. *et al.* (2010) "X-ray investigation of gene-engineered human insulin crystallized from a solution containing polysialic acid," *Acta Crystallographica Section F Structural Biology and Crystallization Communications*, 66(3), pp. 259–263. doi:10.1107/S1744309110000461.
52. Tintinalli, J.E. *et al.* (2018) *Tintinalli Medicina de urgencias*. 8th edn. Mc Graw Hill.
53. United States Pharmacopeial Convention (2020) *Nomenclature Guidelines*.
54. U.S. Food and Drug Administration (1996) "Humalog Approval." Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/pre96/020563Orig1s000rev.pdf (Accesado: Abril 6, 2022).
55. Vecchio, I. *et al.* (2018) "The Discovery of Insulin: An Important Milestone in the History of Medicine," *Front Endocrinol (Lausanne)*, 9, p. 613. doi:10.3389/fendo.2018.00613.
56. Wang, J. *et al.* (2019) "Glucose transporter inhibitor-conjugated insulin mitigates hypoglycemia," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 166(22), pp. 10744–10748. doi:10.1073/pnas.1901967116.
57. Wang, J. *et al.* (2020) "Glucose-Responsive Insulin and Delivery Systems: Innovation and Translation," *Advanced Materials*, 32(13). doi:10.1002/adma.201902004.
58. Webber, M.J. y Anderson, D.G. (2015) "Smart approaches to glucose-responsive drug delivery," *Journal of Drug Targeting*. Taylor and Francis Ltd, pp. 651–655. doi:10.3109/1061186X.2015.1055749.
59. Wilcox, G. (2005) "Insulin and Insulin Resistance," *Clin Biochem Rev*, 26.

60. Wu, J. zi *et al.* (2016) "Synthesis and evaluation of temperature- and glucose-sensitive nanoparticles based on phenylboronic acid and N-vinylcaprolactam for insulin delivery," *Materials Science and Engineering C*, 69, pp. 1026–1035. doi:10.1016/j.msec.2016.07.078.
61. Wu, Q. *et al.* (2011) "Organization of glucose-responsive systems and their properties," *Chemical Reviews*, pp. 7855–7875. doi:10.1021/cr200027j.
62. Xia, D. *et al.* (2018) "Ultrafast glucose-responsive, high loading capacity erythrocyte to self-regulate the release of insulin," *Acta Biomaterialia*, 69, pp. 301–312. doi:10.1016/j.actbio.2018.01.029.
63. Yin, R. *et al.* (2011) "Glucose and pH dual-responsive concanavalin A based microhydrogels for insulin delivery," *International Journal of Biological Macromolecules*, 49(5), pp. 1137–1142. doi:10.1016/j.ijbiomac.2011.09.014.
64. Yu, J. *et al.* (2015) "Microneedle-array patches loaded with hypoxia-sensitive vesicles provide fast glucose-responsive insulin delivery," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(27), pp. 8260–8265. doi:10.1073/pnas.1505405112.
65. Yu, J. *et al.* (2019) "Glucose-responsive oral insulin delivery for postprandial glycemic regulation," *Nano Research*, 12(7), pp. 1539–1545. doi:10.1007/s12274-018-2264-9.