



**Ramón Gomis de Barbarà**

Investigador Emérito IDIBAPS y Universidad de Barcelona.  
Director del programa de Salud de la UOC

# ¿Podría un medicamento curar la diabetes tipo 2?



**T**odos las personas que se interesan por la diabetes saben que la diabetes mellitus tipo 2 es tratada no sólo con dieta y modificación del estilo de vida sino también con distintos antidiabéticos orales y en ocasiones con insulina. Estas pautas de tratamiento se estratifican. Es decir, nuestra primera recomendación es dieta e incremento de la actividad física (se propone pérdida de peso si existe sobrepeso u obesidad asociada) y más adelante se añade un primer antidiabético oral, en la mayoría de los casos —si se tolera— metformina. Sin embargo, pasados unos años y en algunos casos incluso meses, será necesario asociar un nuevo agente oral. Y así, sucesivamente, esta persona puede llegar a necesitar para controlar su diabetes más de un agente oral, incluso tres y, si se tercia, pueden fracasar esta asociación de agentes orales y necesitar la administración de insulina para alcanzar la normoglicemia ¿Por qué?

Sabemos que en la diabetes tipo 2 también existe un grado mayor o menor de resisten-

cia a la insulina. La insulina es responsable —en última instancia— del control de la glucosa, y se precisa por tanto que la células beta mantengan la capacidad de segregarla. En la diabetes mellitus tipo 2 suceden dos cosas, por una parte hay células beta vivas (senescentes, precozmente envejecidas) que no funcionan con su mejor capacidad y de otra hay células beta muertas. Pero también, por supuesto, existe un remanente de células beta activas, digamos normales.

En esta situación, cuando proponemos un agente oral intentamos dos cosas. De una parte disminuir la resistencia a la insulina y, por tanto, aliviar el estrés de las células beta (eso también se consigue con pérdida de peso y ejercicio físico) y de la otra estimular a las células activas e incluso a las senescentes, para que mejoren su función.

Pero la enfermedad sigue. Al cabo de un tiempo aquellas células senescentes van a

morir, y algunas de las activas van a convertirse en senescentes. Es decir vamos a disminuir la masa beta celular, nos quedamos sin maquinaria.

Hace unos pocos años nos dimos cuenta que podría ser ventajoso estimular una hormona que segregan las células del tubo digestivo, llamada GLP-1. Esta hormona la liberamos todos cuando ingerimos comida y favorece la actividad de la insulina, actúa sobre el funcionamiento del propio tubo digestivo, y reduce la sensación de hambre, junto a otras acciones. Si es así, podría ser útil aumentar la producción de esta hormona, mimetizar su acción, o inhibir su degradación. En resúmenes cuentas, tener más GLP-1 circulante será beneficioso para controlar el metabolismo de la glucosa. Los medicamentos a los que aludo son los agonistas del receptor de GLP-1 (GLPR-1) y los inhibidores de su degradación (gliptinas).

Como las lectoras y los lectores saben, los medicamentos, antes de ser aceptados para el tratamiento de una enfermedad, son sometidos a una estricta investigación, primero en animales y después en humanos. Se vio que en ratones estos medicamentos, en especial los agonistas, estimulaban la replicación de células beta. Los investigadores que lo observaron tenían en mente que este hallazgo supondría una revolución en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, incluso pensaron que podrían ser útiles para la diabetes mellitus tipo 1; Por fin un fármaco antidiabético evitaría que la enfermedad progresara porque ayudaría a reemplazar las células muertas, al estimular la replicación (replicar es multiplicar) de las células vivas; Pero...

Cuando se ensayaron estos medicamentos en células humanas vieron que esta cualidad, la de replicar al estímulo de GLPR-1, la tenían las células de ratones y ratas, pero no la tenemos nosotros, los humanos. Estába-

## INVESTIGAR ES ENCONTRAR SOLUCIONES REALISTAS, NO SOÑAR. PERO LOS PRIMEROS PASOS DE UN PROYECTO SIEMPRE ABREN UNA VENTANA PERO NO GARANTIZAN QUE TRAS ESTA VENTANA HAYA OTRA, O QUE AQUELLO QUE VEMOS SEA EXACTAMENTE COMO LO VIMOS

mos frente a un antidiabético eficaz, pero uno más. La historia natural de la diabetes seguiría.

En un artículo reciente (12 Febrero 2020)\* un grupo investigador ha descrito que si los agonistas de GLPR-1 se usan en combinación con un inhibidor dual de tirosina DYRK1A son capaces de lograr la replicación de células beta humanas. Y no sólo eso, cuando trasplantan células humanas a ratones que toleran este trasplante, estas células humanas replican in vivo y responden bien a la glucosa. Si ello se confirma, estaríamos frente a un gran descubrimiento: un agente antidiabético que logra controlar la glucosa, y favorece la recuperación de la masa beta celular perdida. Y al recuperarla detendríamos la evolución de la historia natural de la diabetes. Con un solo antidiabético bastaría y quizás, al cabo de un tiempo, podría retirarse. ¿La diabetes curada? ¿Un sueño? ¿Podría ser útil en diabetes mellitus tipo 1?

Investigar es encontrar soluciones realistas, no soñar. Pero los primeros pasos de un proyecto siempre abren una ventana pero no garantizan que tras esta ventana haya otra, o que aquello que vemos sea exactamente como lo vimos. En cualquier caso, el descubrimiento está orientado a solucionar un problema, no a debatir una especulación. Quizás... **D**

### BIBLIOGRAFÍA

GLP-1 receptor agonists synergize with DYRK1A inhibitors to potentiate functional human beta cell regeneration. C Ackeifi, P Wang, E Karosoke et al. Sci Transl Med 12 aaw 9996 (2020)