

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES EN EL SIGLO XXI^a

DRA. ETHEL CODNER DUJOVNE^b
Académica de Número

ADVANCES IN THE TREATMENT OF DIABETES IN THE 21ST CENTURY

Abstract

The incidence of diabetes, both type 1 and type 2, has increased substantially, making this metabolic disease a global public health concern. In the case of type 1 diabetes, one important contribution to the therapeutic alternatives has been the addition of new insulin analogs, which have helped to individualize insulin-intensive treatment. The widespread use of continuous real-time glucose sensors (CGM) that measure interstitial glucose levels every five minutes has become a mainstay of treatment. The use of CGM improves glucose levels, decrease complications, and improve patients' quality of life. Automated insulin infusion technologies are another important improvement in the therapy of type 1 diabetes. The latter, by integrating continuous blood glucose monitoring with insulin administration, allows permanent adjustment of insulin infusion according to the glucose levels. Concerning type 2 diabetes, the development of incretin-related drugs, especially glucagon-like peptide-1 receptor agonists, has revolutionized the management of this condition. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (iSGLT2) and bariatric surgery are important therapeutic contributions to treating type 2 diabetes. All these new treatment options have helped to improve the lives of millions of persons living with diabetes.

Keywords: Diabetes Mellitus, type 1; Diabetes Mellitus, type 2; Continuous Monitoring of Blood Glucose; Insulin Infusion Systems; Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists; Humans.

^a Conferencia pronunciada en sesión pública y solemne de la Academia Chilena de Medicina efectuada el 27 de noviembre de 2024.

^b Médico-cirujano, especialista en Endocrinología y Diabetes infantil. Profesora titular, Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Hospital San Borja-Arriarán. Santa Rosa 1234. Santiago. Email: ecodner@uchile.cl

Resumen

La incidencia de diabetes, tanto tipo 1 como 2, han aumentado en forma sustancial, lo que ha convertido a esta enfermedad metabólica en una preocupación de salud pública a nivel mundial. En los primeros veinticinco años del siglo XXI han existido importantes avances en el tratamiento de la diabetes. En cuanto a la diabetes 1, los principales avances incluyen un aumento de los tipos de diferentes análogos insulina disponibles para hacer tratamiento intensificado, la presencia de sensores continuos de glucosa en tiempo real y la aparición de tecnologías de infusión automatizada. Estos últimos, integran la monitorización continua de la glucemia con la administración de insulina. En relación con la diabetes 2, el desarrollo de medicamentos relacionados a las incretinas, especialmente, los análogos del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), han revolucionado el manejo de esta condición. Los inhibidores del cotransportador del canal de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) y la cirugía bariátrica también se han convertido en nuevas alternativas terapéuticas de la diabetes 2. Todos estos nuevos tratamientos de la diabetes han mejorado la calidad de vida y pronóstico vital de millones de personas.

Palabras clave: Diabetes Mellitus, tipo 1; Diabetes Mellitus, tipo 2; Monitoreo continuo de glucosa en sangre; sistemas de infusión de insulina; Agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón; Seres humanos.

PREÁMBULO

En esta ocasión quiero agradecer a la Academia de Medicina por haberme honrado para ocupar el sillón n°9, que anteriormente perteneció al Dr. Sergio Ferrer Ducaud. Es un gran honor seguir los pasos del Dr. Ferrer. El Profesor Dr. Sergio Ferrer Ducaud (QEPD), Profesor Titular de Neurología de la Universidad de Chile, estudió medicina en la Universidad de Chile, titulándose de médico-cirujano el año 1951. Posteriormente se especializó en neurología, neurofisiología y neuropatología en centros de Europa. A su regreso a nuestro país fue jefe de Neurología del Hospital del Salvador, donde modernizó la neurología y la transformó en un centro docente de excelencia, además, de introducir la electromiografía y fundar los laboratorios de neuropatología y el de potenciales evocados. En 1977 asumió la presidencia de la Sociedad Chilena de Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría. Tuvo una fructífera producción académica con múltiples libros y artículos publicados en revistas de prestigio nacionales e internacionales. Ingresó como miembro de Número a esta Academia en el año 1996.

INTRODUCCIÓN

Solo hace poco más de un siglo, en enero del año 1922, el primer niño que estaba falleciendo por un cuadro de diabetes, fue tratado con insulina purificada de páncreas animal. Es así como la insulina obtenida de páncreas de animales fue la única forma de tratamiento en personas con diabetes “insulinodependiente” por muchas décadas. En

el caso de la diabetes 2, los únicos tratamientos eran la dieta, el ejercicio, la insulina y solo en los años 1950s comenzó el uso clínico de las sulfonilureas, y del uso fenformina y buformida.

Todos estos tratamientos lograron mejorar la expectativa de vida a las personas con diabetes, pero desgraciadamente la incidencia de complicaciones microvasculares y macrovasculares se mantenían en tasas extremadamente elevadas. En un estudio en un grupo de adultos con diabetes tipo 1 que habían sido diagnosticado antes de 1933 y que fueron seguidos por 40-50 años mostraban que la ceguera o problemas visuales importantes estaban presentes en el 47% de los pacientes. En esta serie el 60% de los que fueron diagnosticados antes de los 20 años fallecieron antes de los 50 años⁽¹⁾. Actualmente, con los tratamientos modernos el pronóstico ha mejorado significativamente⁽²⁾.

AVANCES EN EL CUIDADO DE LA DIABETES OCURRIDOS A FINES DEL SIGLO XX

Hasta fines del siglo XX no existía claridad cuál era el principal factor involucrado en la patogenia de las complicaciones. Se suponía que los niveles de glicemia podían estar relacionados a la patogenia de las complicaciones, pero no había estudios que pudiesen asegurar que esto era así. En 1993 se publicó el estudio *Diabetes Complications Control Trial* (DCCT) que siguió durante seis años a 1.441 sujetos con diabetes tipo 1⁽³⁾; la mitad fue randomizada a tratamiento intensificado y la otra a tratamiento conservador. Las características de dicho tratamiento se demuestran en la Tabla 1. El grupo intensificado y el grupo convencional tuvieron en promedio una hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) de 7,2% y 9,2%, respectivamente. Esto se acompañó en una disminución de la aparición y progresión de las complicaciones crónicas entre un 75-50% en el grupo intensificado en comparación al grupo que hizo tratamiento convencional.

Con la publicación del DCCT quedó, claramente, demostrado el rol de los niveles de glicemia en relación con la patogenia de las complicaciones crónicas y el tratamiento intensificado pasó a ser el estándar de tratamiento de la diabetes 1.

En cuanto a la diabetes 2 en esta década también se publicaron varios estudios demostrando el beneficio del tratamiento intensificado con varios medicamentos. El estudio UKPDS realizado en el Reino Unido demostró la importancia de optimizar los niveles de glicemia y presión arterial en evitar las complicaciones de la diabetes 2⁽⁴⁾.

Por otro lado, en la década 1990-2000 se popularizó el uso de la metformina y se aprobó el uso clínico de las glitazonas en el tratamiento de la diabetes 2⁽⁵⁾.

Tabla 1. Tratamiento de la diabetes 1 en la era actual, en los años que siguieron al ensayo DCCT y el tratamiento conservador previo al ensayo DCCT

	Tratamiento moderno en el siglo XXI	Tratamiento intensificado años post-DCCT	Tratamiento convencional previo al DCCT
Tipos de insulina disponibles	Análogos ultrarrápidos, análogos ultralongados, NPH y cristalina.	Análogos prandiales y basales, NPH y cristalina.	NPH, cristalina y ultralenta.
Forma de realizar tratamiento con insulina inyectable	Las bombas automáticas son el método aconsejado, aunque la mayoría de las personas realizan tratamiento intensificado con múltiples inyecciones por razones económicas.	4-6 dosis diarias. Una dosis de insulina basal y aporte de insulina prandial previo a cada comida.	2 o 3 inyecciones diarias con horario fija.
Forma de realizar tratamiento con infusor de insulina	Infusor (bomba) automática de insulina que está en asa ciega con el sensor.	Infusor de insulina que se comunica con el sensor y suspende aporte de insulina si se pronostica una hipoglicemia. No es sistema de asa cerrada, solo de suspensión predictiva.	Infusor de insulina usado en forma ocasional en países desarrollados. No existen los infusores automáticos aún.
Método para determinar glicemia por el paciente	Sensor continuo de glicemia intersticial. Si paciente no dispone de sensor se aconseja al menos 6 glicemias capilares diarias.	4-6 mediciones diarias con monitor de glicemia que da valor digital.	En los 1980s se utilizaba 2-3 cintas colorimétricas. Antes de los 1980 se contaba con glucosuria.
Método para evaluar el control glicémico	HbA1c Valores obtenidos del sensor continuo de glucosa:	HbA1c.	En 1997 se comenzó a utilizar la hemoglobina glicosilada total pero sólo en los 1980s se comenzó a usar la HbA1c.
Manejo nutricional	Conteo de hidratos de carbono Prevención del sobrepeso Alimentación saludable Se toman en cuenta grasas y proteínas para decidir la dosis.	Conteo de hidrato de carbono con dosis de insulina previo a la comida.	Fijo; “régimen diabético”.

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial; HbA1c: hemoglobina glicosilada A1c; NPH: Insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) o Insulina Iofánica.

TRATAMIENTO DE LA DIABETES EN LA DÉCADA 2000-2010

En Chile en la primera década del siglo XXI existieron importantes avances en implementar el tratamiento intensificado a nivel nacional. En el año 2003, nuestro grupo del Hospital San Borja-Arriarán publicó los resultados de un programa de tratamiento intensificado en niños y adolescentes de la zona centro de Santiago⁽⁶⁾. Este programa se implementó desde el año 1999 en adelante. En ese momento no había un apoyo económico para la compra de cintas de glicemia y tampoco se disponía de análogos de insulina basal. Pese a lo anterior se lograron niveles de HbA1c comparables a los centros del hemisferio norte.

El tratamiento intensificado de la diabetes 1 significó un gran cambio para los pacientes que estaban acostumbrados a dosis de insulina fija y alimentación también fija. Por primera vez se enseñaron herramientas para poder cambiar los horarios y cantidades de comida y poder adaptar el horario de las comidas a la rutina habitual de la familia y su entorno. Parte importante del tratamiento intensificado significa medir la glicemia, evaluar los hidratos de carbono que se ingerirán y decidir la dosis de insulina prandial. Esto requiere el uso de al menos cuatro cintas al día para medir glicemia capilar, educación intensiva de enfermería y de nutrición para aprender a contar hidratos de carbono y administrar la dosis de insulina previo a las comidas.

Afortunadamente, en el año 2004 la diabetes mellitus tipo 1 fue una de las primeras patologías en ingresar al programa de “Garantías Explícitas en Salud” o “AUGE”. En dicho programa se contempló que todos los pacientes con diabetes 1 recibieran cuatro cintas diarias para medición de glicemia capilar y análogos de insulina. Estos insumos son los mínimos para que el paciente pueda hacer tratamiento intensificado con la administración de insulina prandial a dar antes de cada comida.

Uno de los avances en el tratamiento de la diabetes 1 en el período 2000-2010 fue la aparición de análogos basales y varios análogos prandiales (ultrarrápidos) que fueron de gran ayuda en realizar tratamiento intensificado. Los análogos de insulina corresponden a la hormona modificada en un par de aminoácidos para lograr beneficios en su perfil farmacocinéticos.

La implementación del tratamiento intensificado en Chile presentó el desafío de la escasez de especialistas en los lugares distantes de Chile y lograr el entrenamiento del personal de salud y de los pacientes en tratamiento intensificado. Por otra parte, en esta década ya se comercializaban en los países desarrollados, pero no en Chile, los infusores continuos de insulina, conocidos coloquialmente como “bombas de insulina”.

En cuanto a la diabetes 2, esta también ingresó al AUGE el año 2006, incluyendo como garantía explícita la metformina, sulfonilureas, insulinas humanas, estatinas, aspirina, y medicamentos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES DEL 2010 EN ADELANTE

La adición al arsenal terapéutico de los análogos basales ultra-prolongados fue una nueva ayuda para los pacientes con diabetes. Son denominados ultra-prolongados porque dan un aporte de insulina basal estable durante 24 horas, permitiendo una insulinización basal estable con solo una inyección diaria. Los análogos basales ultra-prolongados están disponibles en dos formas comerciales diferentes (Tresiba, *Degludec*[®] y Lantus en presentación de 300 U/ml que le da un perfil ultra-prolongado, *Toujeo*[®]). Actualmente, están en evaluación análogos basales que aportarán insulina por una semana. Es esperable que estos análogos de uso semanal sean comercializados en los próximos años. Cabe recordar que en el caso de diabetes 1 el uso de insulina prandial antes de comida sigue siendo necesaria, aunque se cuente con el aporte basal con análogos de insulina ultra prolongados.

Otro avance en la insulinoterapia ha sido la adición de insulinas de acción ultrarrápida de inicio más temprano que los primeros análogos prandiales. En Chile contamos con la *fast-acting aspart* y fuera de Chile existe también *fast-acting insulinlis pro*, junto con una insulina inhalada.

El tratamiento intensificado se ha visto facilitado por la aparición de los medidores de los medidores de glicemia intersticial en tiempo real. Estos tienen un sensor capilar que se inserta en el tejido intersticial, que mide la glucosa cada cinco minutos. Este comunica el nivel de glucosa por *bluetooth* o NFC (*Near Field Communication*) a un receptor que puede corresponder a un teléfono celular, un *smartwatch*, o un equipo especialmente diseñado para ello. El receptor muestra la glucosa intersticial en tiempo real, junto con flecha de tendencia de la glucosa, y además la curva de glicemia en las últimas horas.

Los sensores de glicemia intersticial en tiempo real han revolucionado el manejo de la diabetes 1. Ellos han demostrado mejorar los niveles de glicemia, disminuir las complicaciones agudas y crónicas. También han demostrado ser costo-efectivos. Los nuevos modelos vienen calibrados de fábrica y han sido aprobados para que los valores aportados por el sensor sean utilizados para indicar la dosis de insulina, con lo que el sujeto debe realizar glicemia capilar por punción en pocas ocasiones. Por los motivos anteriores las sociedades científicas sugieren que todos los pacientes con diabetes tipo 1 debieran usar un sensor de glicemia (Evidencia A)^(7,8).

Por otra parte, recientemente se aprobó el uso de sensores de glicemia en USA para pacientes con diabetes tipo 2, por lo que es posible que en los próximos años exista una popularización del uso de sensores en todas las formas de diabetes.

El uso de sensor de glicemia en tiempo real ha cambiado los objetivos del tratamiento. Previamente, el objetivo del tratamiento se objetivaba en base al nivel de HbA1c, pero

actualmente se incluye la métrica obtenida desde el sensor (Tabla 2 y Figura 1)^(8,9). Es así como se incluye el tiempo en el rango de glicemia de 70-180 mg/dl, la variabilidad glicémica, y la proporción de tiempo en que el paciente está en hiper o hipoglicemia. El elemento más utilizado del reporte del sensor es el tiempo en el rango.

El otro avance tecnológico de importancia ha sido el desarrollo de “sistemas automáticos de infusión de insulina”, también conocidos como de “asa cerrada” o “páncreas artificial” o “bomba híbrida”. En inglés se conocen como *automatic insulin delivery* (AID). Este sistema se caracteriza porque existe una comunicación entre el sensor de glicemia y el equipo infusor, de tal forma que un algoritmo es capaz de ajustar la dosis de insulina entregada por el infusor según la glicemia que reporta el sensor.

Tabla 2. Parámetros y objetivos glicémicos según el sensor continuo de glucosa para diabetes 1 y diabetes 2 en personas no embarazadas^(9,13)

	Parámetro	Objetivo
Tiempo en rango	Porcentaje del tiempo total entre 70-180 mg/dl	> 70%
Hipoglicemia grado 1	Porcentaje del tiempo < 70 mg/dl	< 4%
Hipoglicemia grado 2	Porcentaje del tiempo < 54 mg/dl	< 1%
Hiperglicemia > 180 mg/dl	Porcentaje del tiempo > 180 mg/dl	< 25%
Hiperglicemia > 250 mg/dl	Porcentaje del tiempo > 250 mg/dl	< 5%
Variabilidad glicémica	% de coeficiente de variación	≤ 36%

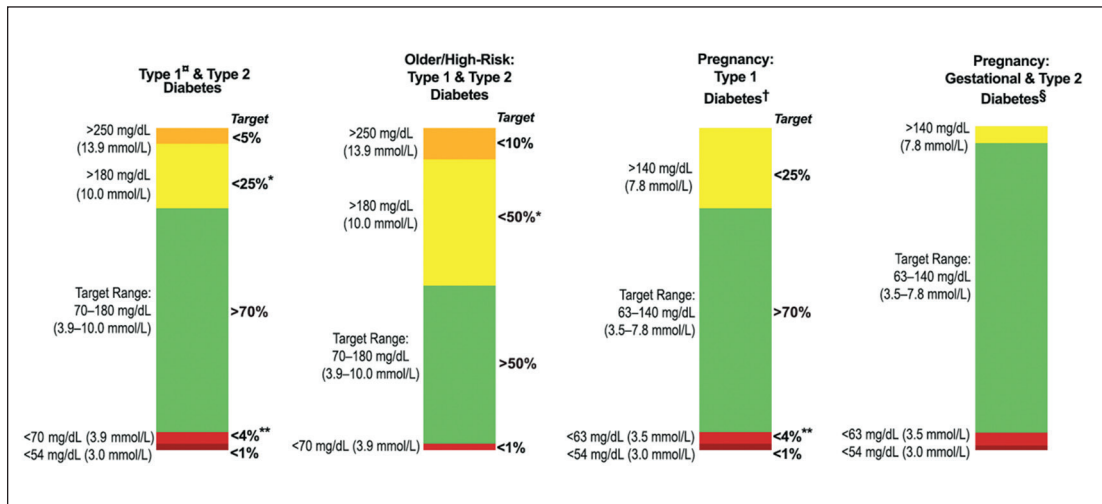


Figura 1. Objetivos glicémicos según el sensor de glucosa para diferentes poblaciones, (Gráfico modificado de Battelino et al.⁽¹³⁾ y De Bock et al.⁽⁹⁾).

Los sistemas de asa cerrada no son totalmente automáticos porque requieren que el usuario informe de la comida que ingerirá, por lo que también se conocen como sistema híbrido. El sistema que está disponible en Chile tiene un algoritmo que decide cada 5 minutos la cuantía de la infusión de insulina. Estos sistemas han demostrado que la mayoría de los pacientes logran el objetivo glicémico de estar un 70% del tiempo en el rango objetivo, determinado por el sensor continuo de glucosa, independiente del control metabólico inicial, del grupo social y educacional. Esto ha llevado a que se recomiende este tratamiento para todos los pacientes con diabetes tipo 1 con nivel de evidencia A⁽¹⁰⁾.

En cuanto a la diabetes 2, los principales avances se refieren al uso terapéutico de los análogos del *depéptido similar al glucagón 1* (GLP-1). El GLP-1 endógeno es una hormona del tipo incretina que se sintetiza a nivel intestinal y es secretada ante la ingesta de comida. El GLP-1 estimula la secreción de insulina por las células β pancreáticas, disminuye la secreción de glucagón por las células α , retarda el vaciamiento gástrico y disminuye el apetito por efecto a nivel del sistema nervioso central⁽¹¹⁾.

Los análogos de GLP-1 fueron, inicialmente, utilizados en el tratamiento de la diabetes 2 por su efecto hipoglicemiante. Posteriormente, se observó que su uso se asocia a disminución de peso, por lo que fueron aprobados para el uso en obesidad, especialmente cuando existe comorbilidad. Una de las ventajas de los análogos de GLP-1 es que tienen un perfil beneficioso en la prevención cardiovascular.

Otro de los grandes avances que ha existido en el tratamiento de la diabetes 2 es el desarrollo de los medicamentos que son inhibidores del canal cotransportador sodio-glucosa (SGLT2)⁽¹²⁾. Esta familia de medicamentos, también denominados en forma coloquial como glucosúricos o gliflozinas, al inhibir al cotransportador SGLT2 se disminuye el umbral de excreción renal de glucosa. con lo que producen glucosuria aún con niveles de glicemia menores a 180 mg/dl. y disminuyen la hiperglicemia. Esta familia de medicamentos es de menor costo que los análogos de GLP1, se administran por vía oral y también tienen beneficio cardiovascular.

DESAFIOS

Los retos relacionados al tratamiento de la diabetes incluyen aspectos relacionados a los hábitos de los pacientes, costos y disponibilidad de medicamentos y tecnologías en Chile. La malnutrición por exceso conducente a insulino-resistencia ha afectado en forma importante a toda la población, incluyendo a los pacientes con diabetes tipo 1.

Así mismo, la aparición de obesidad importante a edad temprana ha hecho que la diabetes 2 aparezca a edades menores. Es así como hoy en día no es raro el diagnóstico de diabetes 2 durante la adolescencia. Junto con la menor edad de aparición de la dia-

betes 2, ahora se presentan casos de mujeres embarazadas con diabetes 2, creando un nuevo escenario a lo que se veía antiguamente con respecto a la mujer embarazada con diabetes pregestacional, que eran la mayoría caso de diabetes tipo 1.

En cuanto a los insumos, es perentorio la actualización de las canastas del Programa AUGE para diabetes 1 y diabetes 2.

Otro desafío que ha sido evidente en los últimos años es la tardanza en la llegada a nuestro país de los nuevos medicamentos y tecnologías debido a que las compañías farmacéuticas o tecnológicas no han tenido capacidad de tener representación a nivel mundial. Los países más pequeños tenemos una situación de desigualdad en este aspecto. Es así como los análogos más potentes de GLP-1 aún no han llegado a Chile y algunas presentaciones de semaglutide tampoco lo han hecho. En el caso de los sensores de glicemia y de los infusores con tecnología AID hay múltiples marcas que existen en el hemisferio norte que no están disponibles en nuestro país.

CONCLUSIONES

Los avances en el cuidado de la diabetes en el último siglo han sido impresionantes, pero la cura aún está lejana. Aunque existen diferentes tecnologías y medicamentos que han sido de gran ayuda, todos los tratamientos exigen dedicación y esfuerzo permanente de los pacientes. No obstante, las medidas de estilo de vida saludable, incluyendo el ejercicio y la alimentación sana, son un pilar fundamental del cuidado de las personas que viven con diabetes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Deckert T, Poulsen JE, Larsen M. Prognosis of diabetics with diabetes onset before the age of thirty-one. I. Survival, causes of death, and complications. *Diabetologia* 1978;14(6):363-370.
2. Nathan DM, Lachin JM. History of the Diabetes Control and Complications Trial and Its Follow-up Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study: Studies That Changed the Treatment of Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2024;47(9):1511-1517.
3. Diabetes C, Complications Trial Research G, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329(14):977-986.
4. Uk Prospective Diabetes Study (Ukpds) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 1998;352(9131):854-865.
5. Alexander GC, Sehgal NL, Moloney RM, Stafford RS. National trends in treatment of type 2 diabetes mellitus, 1994-2007. *Arch Intern Med* 2008;168(19):2088-2094.
6. Codner E, Mericq V, Garcia H, Lopez C, Caceres J, Gaete X, et al. [Results of a multidisciplinary and intensified treatment program for type 1 Diabetes Mellitus in a Chilean Public Hospital]. *Rev Med Chil* 2003;131(8):857-864.

7. Committee ADaPP. 14. Children and Adolescents: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care* 2024;48(Supplement_1):S283-S305.
8. Elsayed NA, Mccoy RG, Aleppo G, Balapattabi K, Beverly EA, Early B, et al. 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care* 2025;48(Supplement_1):S128-S145.
9. De Bock M, Codner E, Craig ME, Huynh T, Maahs DM, Mahmud FH, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Glycemic targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young people with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2022;23(8):1270-1276.
10. Biester T, Berget C, Boughton C, Cudizio L, Ekhlaspour L, Hilliard ME, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Diabetes Technologies: Insulin Delivery. *Hormone Research in Paediatrics* 2024;1-34.
11. Drucker DJ. Efficacy and Safety of GLP-1 Medicines for Type 2 Diabetes and Obesity. *Diabetes Care* 2024;47(11):1873-1888.
12. Shah AS, Zeitler PS, Wong J, Pena AS, Wicklow B, Arslanian S, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2022;23(7):872-902.
13. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019;42(8):1593-1603.