

100 años de insulina. Una hormona salvadora: un siglo de la mano de la insulina

Sara Artola Menéndez

Centro de Salud José Marv, Madrid. Miembro de la redGDPS

Palabras clave: insulina, diabetes, siglo.

RESUMEN

La insulina es uno de los mayores descubrimientos en la historia de la medicina: ha convertido una enfermedad aguda, de muy mal pronóstico, en una enfermedad crónica. Durante el último siglo se han incorporado diferentes presentaciones y tipos de insulina, buscando reproducir, al máximo, el perfil fisiológico de secreción de insulina, que han supuesto una mejora en la terapia y en la calidad de vida de las personas con diabetes. Pero aún queda mucho para la cura definitiva de la diabetes.

La primera persona que recibí un extracto de islotes (isletina) fue Leonard Thompson, de 14 años. Con diagnóstico de diabetes mellitus (DM) dos años antes, estaba ingresado en el Hospital General de Toronto en estado muy grave. El 11 de enero de 1922 se le aplicó una dosis del extracto, que hoy llamamos insulina. La glucemia se redujo de 520 a 120 mg/dl. La glucosuria disminuyó de 71 a 9 g en 24 horas. Desapareció la cetonuria. El paciente experiment un bienestar indudable, recuperando su movilidad y actividad. Sin embargo, el tratamiento le provocó una importante reacción alérgica, lo que obligó a los investigadores a purificar el producto, al que inicialmente no llamaron insulina, sino isletina.

En mayo del mismo año, John Macleod sugirió cambiar el nombre de isletina por el de insulina, al mismo tiempo que se mejoraba la purificación del extracto y su producción industrial, inicialmente insulinas bovinas y porcinas, con diferentes propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.

Antes de la utilización clínica de la insulina morían por coma diabético entre el 40 y el 80 % de los pacientes, pero a partir de su uso generalizado la esperanza de vida de las personas con DM mejor de forma espectacular.

La primera insulina tenía una acción máxima de 6 a 8 horas, inyectada por vía subcutánea: serían necesarias cuatro administraciones al día. El dans Hans Hagedorn descubrió que, añadiendo protamina obtenida del semen de las truchas y de los salmones, se conseguía que la insulina for-

mara unos cristales de protamina-insulina y que se liberara más lentamente. Esta insulina recibe el nombre de *neutral protamine Hagedorn* (NPH), y su eficacia se mantenía alrededor de unas 12 horas.

En 1976 se obtuvo la primera insulina humana por recombinación genética (inyectando su secuencia humana a una bacteria o una levadura).

A finales de los años noventa se desarrollaron varios análogos de acción rápida. Modificando la posición de algunos aminoácidos, en especial de la cadena β de la insulina, se conseguían tiempos de absorción varios y perfiles de insulina y glucosa más similares a los fisiológicos. La primera en aparecer fue la insulina **lispro** en 1996, que se diferencia de la molécula humana por un intercambio de los aminoácidos prolina y lisina en las posiciones 28 y 29 de la cadena β de la insulina. Posteriormente, en los años 2000 y 2004, se aprobaron la insulina **aspart** (reemplazo de la prolina de la posición 28 de la cadena β por ácido aspártico) y la **glulisina** (reemplazo de arginina por lisina en la posición 3 y de la lisina por ácido glutámico en la posición 29 de la cadena β), respectivamente.

Estas variaciones permiten un inicio de acción y pico de máximo efecto más rápidos y una menor duración en comparación con la insulina humana. Así, es posible esperar menos tiempo entre la administración del análogo y la ingesta, un mejor control de las hiperglucemias posprandiales y menor frecuencia de hipoglucemias posprandiales tardías.

El siguiente reto fue conseguir una auténtica insulina basal, con una cobertura adecuada de 24 horas y con un perfil plano.

El lanzamiento de la primera insulina enfocada a la sustitución basal (la **glargina** de 100 UI/ml [U100]), en oposición a la NPH, se produjo en los primeros años de este siglo en casi todo el mundo. Se trata de un análogo generado mediante la sustitución de la glicina por asparagina en la posición A21 de la molécula de insulina y por la adición de dos moléculas de arginina en la posición B30. Los cambios conducen a una modificación del punto isoeléctrico hacia un pH neutro, cuyo resultado es una molécula de insulina menos soluble en el lugar de inyección y que precipita en el tejido subcutáneo para formar un depósito que libera la insulina más lentamente, durante cerca de 24 horas y con un perfil más plano de la curva.

Tras la glargina U100, apareció la insulina **detemir**, con un mecanismo de retardo muy diferente. Es un análogo de acción prolongada de pH neutro derivado de la acilación de la insulina humana. Tras la inyección, la insulina detemir se une a la albúmina a través de una cadena de ácidos grasos anclada en la lisina en el residuo B29.

En 2015 se introdujo una formulación tres veces más concentrada de la glargina: la insulina glargina de 300 UI/ml [U300], que heredaba sus datos de seguridad general y cardiovascular. Su concentración hace que la superficie del depósito subcutáneo sea prácticamente la mitad. Esto extiende su vida media y da lugar a un perfil de estado estacionario más plano respecto a la glargina U100, así como un menor riesgo de hipoglucemia, en especial durante el período nocturno.

Poco después se comercializó la insulina **degludec**. Este es el caso de un programa completo de desarrollo de una nueva molécula, continuando con la investigación del retardo basado en la unión de alta afinidad a las proteínas plasmáticas. La secuencia de aminoácidos es idéntica a la de la insulina humana excepto por la eliminación de treonina en B30. En B29 se une un espaciador de ácido glutámico, que a su vez se vincula a un diácido de 16 carbonos. Esta formulación genera multihexámeros solubles al inyectarse por vía subcutánea. Con la difusión gradual del zinc desde el centro del hexámero, los hexámeros individuales se descomponen gradualmente para liberar monómeros de insulina que se absorben rápidamente, generando de esta forma un depósito desde el que se absorbe continua y lentamente hacia la circulación. Asimismo, también es posible que la unión reversible de insulina degludec a la albúmina en la circulación aumente este perfil tan plano y duradero. Los ensayos clínicos han confirmado una reducción de la hemoglobina glucosilada similar a la que provoca la glargina U100 con una

única dosis diaria, con la ventaja sobre esta de que, además, tiene una gran flexibilidad en el momento de la inyección y menor riesgo de hipoglucemia.

En resumen, aparecieron insulinas de acción rápida con un pico de acción inmediata (aspart, lispro y otras) o de acción intermedia o larga (glargina, detemir o degludec), ya no solo formando hexámeros estables, sino también liberándose a partir de proteínas transportadoras circulantes en sangre, como la albúmina.

Otros hitos importantes en la historia de la insulino-terapia han sido las bombas de administración de insulina, cuyo desarrollo se inició en la década de los sesenta, o el uso de la hemoglobina glucosilada como medida de buen control en los años setenta, así como la terapia bolo-basal, concepto iniciado a principios de los años ochenta, que ha supuesto una mejora en la terapia y en la calidad de vida de las personas con DM.

En la actualidad, los diferentes perfiles de las insulinas humanas no solo permiten pautas óptimas de control clínico sobre la DM, sino que también evitan o amortiguan muchas de sus complicaciones. Además, en esta década del siglo XXI existen ya distintos dispositivos que facilitan la inyección continua de insulina, conectados directa o indirectamente a sensores de glucosa, y que logran perfiles metabólicos muy cercanos a los fisiológicos.

En cualquier caso, a los 100 años del descubrimiento de la insulina, se ha avanzado mucho en el diagnóstico y tratamiento de la DM, pero quedan aún grandes retos. La insulina es uno de los mayores descubrimientos en la historia de la medicina: ha permitido convertir una enfermedad aguda de muy mal pronóstico en una enfermedad crónica.

Sin embargo, no ha supuesto, como anunciaron erróneamente los médicos de la clínica de Toronto en 1922, la curación definitiva de la DM.

En el 81.º encuentro (virtual) de la American Diabetes Association (ADA) se ha hablado del futuro de esta hormona, proponiendo la síntesis de una insulina inteligente que tenga como objetivo reducir el riesgo de hipoglucemias, pero que reúna, a la vez, todas las características de eficacia (mantener el control metabólico), seguridad (evitar las hipoglucemias) y prevención de complicaciones microvasculares y del deterioro cognitivo que sea compatible con las tecnologías actuales y que permita mantener la calidad de vida. Todo ello ajustado en equipos híbridos a través de un sistema de *feed back*, capaz de estar conectado a un sistema de monitorización continua (dato y tendencia); de esta manera, se

buscará la dosis de insulina más adecuada para cada paciente en cada circunstancia y se inyectará de manera automatizada:

el *súmmum* del tratamiento individualizado más eficaz para el tratamiento de la DM en el futuro más inmediato.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. *Can Med Assoc J.* 1922;12(3):141-6.
- Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. *Los grandes avances de la medicina.* Barcelona: Random House Mondadori; 2006.