Evolución histórica de las moléculas de insulina empleadas en el tratamiento de la diabetes

Historical evolution of the insulin molecules used in the treatment of diabetes

FRANCISCO J. GÓMEZ-PÉREZ*, JUAN M. RÍOS-TORRES, JOSÉ L. CÁRDENAS-FRAGOSO Y VÍCTOR H. TOVAR-MÉNDEZ

Departamento de Endocrinología y Metabolismo de Lípidos, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

RESUMEN

El descubrimiento de la insulina significó la distinción de los investigadores con el premio Nobel hace más de 100 años. Los primeros extractos pancreáticos con actividad hipoglucemiante salvaron vidas, pero a costa de reacciones de anafilaxia, infecciones en el sitio de aplicación y efectos erráticos en potencia y duración. Sin embargo, este descubrimiento fue determinante en la supervivencia y mejoría de la calidad de vida de los pacientes con diabetes, sobre todo de aquellos dependientes de insulina. En este artículo se describe cómo fueron evolucionando las diversas insulinas, su purificación, modificaciones de las moléculas y la aparición de la insulina humana, obtenida con técnicas de ADN recombinante. La disponibilidad de esta insulina, sintetizada por microorganismos, permitió una mayor producción, suficiente para las necesidades de la población. Finalmente, «las insulinas de diseño» con cambios en la estructura de la hormona han permitido mejorar el control de los pacientes con niveles de insulina más cercanos a los fisiológicos y una reducción significativa de la incidencia de hipoglucemias.

Palabras clave: Extractos pancreáticos. Insulinas recombinantes. Insulinas de diseño.

ABSTRACT

The discovery of insulin marked the distinction of researchers with the Nobel Prize more than 100 years ago. The first pancreatic extracts with hypoglycemic activity saved lives, but at the cost of anaphylactic reactions, infections at the application site and erratic effects in potency and duration. However, this discovery was decisive in the survival and improvement of the quality of life of patients with diabetes, especially those dependent on insulin. This article describes how the various insulins evolved, their purification, modifications of the molecules and the appearance of human insulin, obtained with recombinant DNA techniques. The availability of this insulin, synthesized by microorganisms, allowed a greater production, sufficient for the needs of the population. Finally, "designer insulins" with changes in the structure of the hormone have made it possible to improve the control of patients with insulin levels closer to physiological levels and a significant reduction in the incidence of hypoglycemia.

Key words: Pancreatic extracts. Recombinant insulins. Designer insulins.

Correspondencia:

*Francisco J. Gómez-Pérez

E-mail: gomezperzfc@gmail.com

Fecha de recepción: 02-08-2021

Fecha de aceptación: 19-10-2021

DOI: 10.24875/RME.M21000017

Disponible en internet: 19-11-2021

Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2021;8:(SUPL. 3):19-28

2462-4144 / © 2021 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permalyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

Revisar la evolución histórica de las insulinas disponibles desde el logro trascendental de obtener un extracto de páncreas con actividad hipoglucemiante es muy interesante.

Los esfuerzos para ir perfeccionando cada vez más los extractos, purificarlos e identificar la molécula de la insulina requirieron años; finalmente, desarrollar moléculas mediante ingeniería genética y moléculas con cambios en su estructura para acelerar su acción, o la combinación con ácidos grasos o cambios en su concentración para prolongar su efecto, han permitido lograr moléculas cuya farmacocinética (PK) y farmacodinamia (PD) logran conseguir concentraciones de insulina más parecidas a los normales y niveles de control glucémico más cercanos a los fisiológicos con menor incidencia de episodios de hipoglucemia.

LOS PRIMEROS AÑOS POSTERIORES AL DESCUBRIMIENTO DE LA INSULINA

Aunque actualmente se señala a Banting, MacLeod, Best y Collip¹ como los descubridores de la insulina, en realidad este evento debería marcarse como los primeros que lograron obtener un extracto de páncreas de perros con actividad hipoglucemiante y su purificación parcial, ya que anteriormente se habían dado intentos fallidos de obtener extractos que produjeran disminución de la glucosa, buscando la actividad de la sustancia, que había sido designada sin haberse aislado con el nombre de insulina (*insulin*) por el inglés Sharpey Schafer², y que los laureados por el premio Nobel designaron como isletina. Después del uso exitoso en el primer paciente con diabetes de nombre Leonard Thompson, se sucedieron experimentos de purificación, principalmente por Collip, Kleiner y Scott, sin embargo, los extractos continuaron mostrando actividad variable en eficacia y potencia, produciendo reacciones de intolerancia y abscesos. Posteriormente expertos de la compañía Eli Lilly, con la intención de producir cantidades industriales de los extractos, consiguieron concentrados

purificados de páncreas porcinos con mayor potencia, aunque con variaciones de acción hipoglucemiante (en parte por su inmunogenicidad y la neutralización de su efecto por anticuerpos)³ entre lotes hasta de un 25% y con una producción insuficiente para la demanda mundial^{4,5}.

En la figura 1 se señala la secuencia de aparición de diferentes presentaciones de insulina a lo largo de los años.

PURIFICACIÓN Y MODIFICACIÓN PARA AUMENTAR O DISMINUIR LA RAPIDEZ Y DURACIÓN DE ACCIÓN DE NUEVAS MOLÉCULAS DE INSULINA

La PK y la PD de los preparados insulínicos pueden afectarse por ejercicio, temperatura corporal y sensibilidad a la hormona, por lo que además es crucial definir la PK y la PD de las diferentes insulinas, sus presentaciones y todos los factores que pueden modificarlas⁶.

Como se señaló antes, los primeros extractos de páncreas, incluyendo el obtenido por Banting y Best y parcialmente acendrado por Collip, tenían una gran cantidad de materiales aparte de la insulina, lo cual explica las reacciones locales con abscesos, reacciones alérgicas, su errática actividad hipoglucemiante y la gran diversidad de acción y duración. La participación de Collip (a quien no se incluyó en el premio Nobel) fue crucial, pues sus extractos permitieron obtener un efecto significativo en humanos y el éxito que significó la otorgación del premio Nobel y el reconocimiento al grupo.

Desde entonces se sucedieron múltiples esfuerzos para purificar los extractos⁷.

Como se mencionó antes, la compañía farmacéutica Lilly colaboró con el grupo canadiense y en 1923 introdujeron por primera vez al mercado una insulina con el nombre Ilutan. Fue en los laboratorios de Eli Lilly en donde se aplicó por primera vez la técnica de precipitación isoeléctrica, la base de recristalización que dio origen a extractos más puros con menores problemas de toxicidad. Incluso entonces

la naturaleza de la hormona subyacente no estaba establecida^{8,9}.

En los años 30, Hagedorn, un químico danés, logro extender la duración de la insulina agregando protamina. En 1936 la compañía danesa Novo Insulin Laboratories produjo la insulina PZI a nivel industrial.

En 1946, en Dinamarca, Hallas-Møller, Thorvald, Pedersen y Schlichtkrull¹⁰ obtuvieron un preparado insulínico con la misma acción de la mezcla de insulina regular y PZI, el cual se identificó con el nombre de insulina NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*) o isofana. Las primeras presentaciones de insulina entre 1922 y 1925 aparecieron en concentraciones U5, U10, U20, U40 y U80.

Una proteína cargada positivamente (protamina) se agregó en una relación molar de 1:6 a la insulina regular, que está cargada negativamente a pH neutro, lo cual se logra con *buffer* de fosfatos, zinc y cresol, con lo que la insulina NPH se absorbe lentamente desde el tejido subcutáneo, alcanza su pico entre 5 y 7 horas y dura entre 12 y 15 horas.

Esta modificación contiene suficiente protamina como para reaccionar con la insulina presente; en esta se forma un complejo cristalino único, y no quedan cantidades extras de protamina que pudieran combinarse con la cantidad de insulina regular que se desee combinar al utilizar mezclas de insulinas¹¹.

Mientras, en Toronto, Scott y Fisher prolongaron la acción de la hormona utilizando zinc. En 1951-1952 apareció el grupo de insulinas amorfas lente (por la forma de lente de sus cristales y no por la duración de acción): la insulina semilenta con acción rápida, la lenta con acción intermedia y la ultralenta con duración prolongada. Estas fueron desarrolladas precisamente para modificar la acción de la hormona¹². La PK y efectos de las insulinas amorfas (semilente, lente y ultralente) dependían de la proporción de zinc.

INSULINAS PICO ÚNICO Y MONOCOMPONENTE

Durante muchos años el origen de la insulina fue de páncreas de res y/o puerco. Esto, además de ser

moléculas diferentes a la humana representaba una producción en ocasiones insuficiente para la demanda mundial y eliminar componentes de alto tamaño molecular de la insulina «cruda» que pudieran ser los causantes de la antigenicidad con formación de anticuerpos neutralizantes de la acción de la hormona y reacciones a nivel de la inyección. Esto llevó a la producción de insulinas «altamente purificadas» que incluyeron las de pico único por la compañía Eli Lilly y monocomponente por Novo. La de pico único se obtenía mediante filtración de la insulina regular a través de columnas de Sephadex, obteniéndose la insulina y otros péptidos del mismo peso molecular (incluyendo monodesamido insulina y arginil insulina); el intento no logró disminuir la formación de anticuerpos, aunque tenía menores reacciones en el sitio de la inyección.

La insulina monocomponente se preparó por cromatografía de intercambio aniónico, usando como insulina la porcina y el sistema cromatográfico QAE-Sephadex A25. Esta insulina se describía con una pureza mayor del 99.5% y que su uso se asociaba a una disminución de los títulos de anticuerpos, lo cual sí ocurrió en un grado leve, sin embargo, una falta total de antigenicidad no pudo comprobarse¹³; además, las insulinas monocomponente y las semisintéticas resultaban más caras que la bovina o porcina. La comparación de la monocomponente y la semisintética no reveló diferencias significativas en la formación de anticuerpos inmunoglobulina (Ig) G, pero sí menor capacidad alérgica que la de origen animal¹⁴.

Durante muchos años, en México se contó con la insulina PZI, la insulina NPH y las insulinas ultralenta y lenta, sin que la semilenta apareciera en el mercado. Inicialmente y por mucho tiempo, estas insulinas se presentaron en México en concentraciones de 40 y 80 U/ml.

INSULINAS HUMANAS SEMISINTÉTICAS

Ya que el uso de las insulinas altamente purificadas, denominadas también como de pico único o monocomponente, se asociaba con la formación de

anticuerpos, localizados sobre todo en las IgG¹⁵, y estos se consideraban responsables de los fenómenos de lipoatrofia en los sitios de inyección y de la resistencia a la hormona con neutralización de su actividad se concibió la conversión de la insulina porcina en humana mediante medios bioquímicos, creándose las insulinas «semisintéticas». Con estas insulinas comparadas con insulina bovina en un estudio¹⁶, se observó una importante declinación en la formación de anticuerpos: media de 50.5 (rango: 14.8-125%) vs. media de 113 (rango: 43.4-234%); sin embargo, el control glucémico fue semejante con ambas formas de insulina.

En 1980 aparecieron estas insulinas en concentración de 100 U/ml y posteriormente todas las presentaciones de las diferentes insulinas fueron en esta concentración.

INSULINAS RECOMBINANTES BIOSINTÉTICAS

En 1978 la primera insulina recombinante fue preparada por Goeddel, et al. en Genentech, combinando las cadenas A y B de la insulina en *Escherichia coli*¹⁷. Este método de fabricación, de acuerdo con estos principios, es produciendo las dos cadenas de insulina por separado; esto evita tener que utilizar las enzimas específicas necesarias para fraccionar la proinsulina. Para esto se necesitan dos minigenes: uno que produce la cadena A y el otro la B. Por la falta de conocimiento de la secuencia exacta de la secuencia de ADN de cada cadena, se sintetizó cada minigen utilizando un sintetizador de aminoácidos¹⁷. Estas dos moléculas de ADN se insertan en plásmidos como pequeñas piezas circulares de ADN que son tomadas por el ADN de la célula huésped. Estas células eran en el caso de la insulina de Lilly y la de Sanofi de *E. coli* no patógena, y de *Saccharomyces cerevisiae* en el caso de la de Novo¹⁸. En esta técnica se insertan estos fragmentos de ADN junto el gen *LacZ*, que codifica para 8-galactosidasa y es usado ampliamente en técnicas de ADN recombinante, por la facilidad con que se localiza y se corta, permitiendo la separación de la insulina y no se pierde en el ADN; junto a esta localización está el

aminoácido metionina, que inicia la formación de la proteína. Los plásmidos recombinantes formados se mezclan con las células bacterianas y entran a estas por un proceso conocido como transfección. En este punto, se añade ligasa de ADN, que actúa como pegamento para que el plásmido se adhiera al ADN bacteriano. A continuación, sigue el proceso de fermentación, en el que las bacterias se replican en millones por medio de mitosis y cada una expresa el gen de la insulina. En seguida se extrae el ADN y se separan las cadenas de insulina del resto del ADN; en seguida las dos cadenas se mezclan y se unen por puentes disulfuro mediante reacciones de reducción-reoxidación.

Otro procedimiento de obtención de insulina humana empieza con la síntesis de proinsulina con un proceso semejante al descrito, solo que en lugar de sintetizar las cadenas por separado, la técnica consiste en la síntesis de la proinsulina y su separación del péptido C por medios enzimáticos; luego, la insulina resultante es purificada y se agregan elementos para mantener un balance neutro entre ácidos y bases y se agregan los ingredientes a las insulinas de acción prolongada y de acción intermedia para conseguir la duración deseada como óxido de zinc u otros componentes de acuerdo con el tipo de insulina.

En 1982 se inició la manufactura de insulina a nivel industrial utilizando ingeniería genética, Eli Lilly produjo la primera insulina regular de este origen y apareció en el mercado como Humulin R® seguida por la insulina Novolin R® en Dinamarca en 1991 e Insuman® en 1997 en Alemania, sin tener que depender de animales y en cantidades ilimitadas, además sin los contaminantes presentes en las de origen animal.

ANÁLOGOS DE INSULINA, «INSULINAS DE DISEÑO»

Aunque el estudio DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) fue el primero en demostrar la relación entre el control glucémico y las complicaciones de la diabetes, este estudio se asoció a muy alta prevalencia de hipoglucemias^{19,20}, muchas de ellas

Figura 1. Evolución histórica de las insulinas.

graves. Esto puede atribuirse a la algo errática acción y a los picos y duración de las insulinas disponibles durante este estudio, que producían niveles de la hormona muy alejados a los que se observan normalmente. En la figura 2 se ilustran los niveles de glucosa e insulina en una población normal en México²¹.

Técnicas de ingeniería genética, desarrolladas durante los últimos 25 años, han permitido la introducción de múltiples moléculas de insulinas modificadas mediante cambios de la proteína nativa con la sustitución o adición de residuos de aminoácidos o a la unión a otras moléculas para modificar su velocidad y duración de acción, permitiendo perfiles de insulina a lo largo del día más parecidos a los normales, lográndose mejores niveles de glucosa con menor riesgo de hipoglucemia²².

Estos análogos se obtienen mediante técnicas de ADN recombinante usando una cepa no patógena de *E. coli* y posteriormente en *S. cerevisiae* que han sido modificadas por la adición de genes que codifican la expresión de las tres variedades de análogos pertenecientes a este grupo²³.

Figura 2. Promedios del cambio en la glucosa e insulina séricas en respuesta a tres alimentos en 13 sujetos sanos (adaptada de Rull, et al., 1970²¹).

La utilización de la insulina humana de Lilly en un estudio latinoamericano comparada con la de origen animal²⁴ mostró una tendencia a mejores resultados con la insulina recombinante, pero sin significación estadística.

ANÁLOGOS DE ACCIÓN RÁPIDA

La tendencia a congregarse de la insulina se explica por la unión intermolecular condicionada por aminoácidos clave localizados en la porción carboxilo terminal de su cadena B. Esta interacción ocurre por uniones de hidrógeno y la alineación de la cadena en una manera antiparalela, que resulta en una formación de dímeros que a la vez se agregan en unidades hexaméricas que se estabilizan por iones de zinc²⁵.

Los análogos de acción rápida se han creado modificando la secuencia de aminoácidos permitiendo un pico más rápido y una acción más corta que la insulina regular, permitiendo niveles de insulina más parecidos a los que ocurren normalmente en respuesta a alimentos. En este grupo se encuentran las insulinas análogas rápidas: lispro, aspart y glulisina. En la insulina lispro^{1,26} (el primer análogo de acción rápida, introducido en 1996) se cambia la secuencia pro-lis por lis-pro en las posiciones 28 y 29, alterando la interacción de las cadenas B para formar dímeros y determinando su más rápida absorción y corta acción.

La insulina aspart²⁷ (introducida en el año 2000) tiene una acción prácticamente idéntica a la lis-pro, debida a la sustitución de aspártico en vez de prolina en la posición 28 de la cadena B. La insulina glulisina²⁸ (introducida en 2006) difiere de la insulina humana por el reemplazo de dos aminoácidos: lisina, en sustitución de asparagina en la posición 3, y ácido glutámico, en sustitución de lisina en la posición 29, ambos en la cadena B. Como en el caso de la lis-pro, estos cambios permiten una asociación intermolecular disminuida entre las cadenas B. Esta estructura y la interacción de las cadenas B se ha confirmado recientemente con repulsión electrostática entre las cadenas B resultantes de las modificaciones mencionadas²⁹.

En su presentación comercial, estos análogos (como la insulina regular) se encuentran como hexámeros; sin embargo, cuando se inyectan en el tejido subcutáneo los hexámeros se disocian instantáneamente en monómeros, mientras que en el caso de la insulina regular se encuentra predominantemente en su forma hexamérica.

Figura 3. Análogos de insulina de acción rápida.

La absorción más rápida de los análogos de acción rápida produce un pico más rápido, más alto y de menor duración que la insulina regular simulando más estrechamente los niveles prandiales fisiológicos con menor riesgo de hipoglucemia. Además de lo anterior, estos análogos de insulina tienen menor variabilidad en su velocidad de absorción que la insulina regular. Este efecto, idóneo en pacientes con diabetes tipo 1, se hace evidente principalmente cuando se cubren adecuadamente los niveles basales con insulina de acción prolongada (Fig. 3).

ANÁLOGOS ULTRARRÁPIDOS

En 2006 se aprobó la insulina inhalada Exubera®, que se asociaba a un pico temprano y de corta duración, después de un extenso estudio que mostró solo leve disminución de la función pulmonar persistente pero no progresiva desde el inicio del tratamiento. Esta forma de aplicación estuvo en el mercado pocos meses y fue retirada aparentemente por su poca demanda³⁰.

En 2014 apareció la insulina inhalada Afrezza®³¹, que está formulada en polvo y es la única de su tipo autorizada actualmente por la *Food and Drug Administration* (FDA), con un dispositivo de aplicación muy pequeño en comparación con el dispositivo que requería la administración de Exubera®. La principal ventaja de esta insulina es la producción de un aumento alto y temprano en la concentración de insulina después de su administración y una corta duración que semeja más de cerca la elevación y duración de la hormona en condiciones normales. Esta insulina es bien tolerada. Los efectos colaterales que se señalan incluyen uno inherente a su acción, hipoglucemia, y el otro es tos. Los efectos a largo plazo no han sido aún definidos. La principal ventaja es la rapidez de acción y principalmente como una vía de administración sin dolor y por lo mismo probablemente mejor adherencia del paciente al tratamiento que las insulinas inyectadas.

ANÁLOGO DE INSULINA ULTRARRÁPIDA LISPRO

La insulina ultra rápida lispro o URLi, fue aprobada por la FDA bajo el nombre comercial de Lumjev® (insulina lispro-aabc) en 2020^{32,33}. Otra presentación de insulina con características similares es Fiasp® (insulina aspart ultrarrápida o *faster aspart*) creada por Novo Nordisk en Dinamarca (Novo Nordisk, Bagsvaerd, Dinamarca), que fue aprobada en Europa en 2017. En ambas presentaciones se han agregado excipientes para acelerar su absorción. Un análogo de prostaciclina (treprostinil) acelera la absorción al producir vasodilatación local en el sitio de inyección, sin efectos sistémicos. La adición de citrato mejora la absorción al aumentar la permeabilidad vascular.

ANÁLOGOS DE LARGA DURACIÓN (ANÁLOGOS BASALES)

Insulina glargina

La insulina glargina fue introducida por Sanofi en México (Lantus®) y aprobada para uso clínico en el

año 2000, es el primer análogo de insulina de larga duración, obtenido mediante tecnología ADN recombinante utilizando un plásmido de ADN insertado en una cepa no patógena de *E. coli*. Esta insulina está indicada para usarse una vez al día y sin pico. Su estructura difiere de la insulina nativa por tres aminoácidos, una glicina en lugar de asparagina en posición A21 además de dos argininas agregadas al carboxilo terminal de la cadena B en posiciones B31 y B32. Estas substituciones llevan el punto isoeléctrico de la molécula cercano a neutro (de pH 5.4 a 7) haciendo a la molécula más soluble en un ambiente ácido del vial pero insoluble al pH neutro del sitio de la inyección. Finalmente, la formación de microprecipitados en el sitio de inyección hace más lenta su absorción; la adición de pequeñas cantidades de zinc (30 µ/ml) estabiliza la molécula y ayuda a retrasar su absorción. La comparación con la insulina glargina U300 permitió confirmar que la duración de la glargina U100 es de alrededor de 18 horas y parece mejor dividirla en dos dosis administradas cada 12 horas³⁴⁻³⁷.

El siguiente análogo de larga duración en aparecer en el mercado fue la insulina acilada detemir, producida por Novo Nordisk (Levemir®). Esta es una insulina neutra, soluble, de larga duración producida por tecnología recombinante de ADN con expresión en *S. cerevisiae* seguida por una modificación química.

La insulina detemir³⁸ difiere de la humana en que el aminoácido treonina en posición B30 ha sido eliminado y el aminoácido lisina en la posición B29 ha sido acilado con el ácido mirístico, un ácido graso de 14 carbonos, aprovechando la propiedad de unión de los ácidos grasos a la albúmina. La absorción lenta de esta molécula desde el tejido subcutáneo resulta en su acción más larga, esto se explica por una mayor autoasociación y la unión reversible a la albúmina. Cuando se inyecta la insulina se encuentra predominantemente en forma de hexámeros; con la autoasociación se forman dihexámeros lentificando su paso a la circulación debido además a la unión de estos dihexámeros a la albúmina. La duración del efecto de esta insulina varía de acuerdo con la dosis siendo de acción menos larga en dosis pequeñas.

La insulina degludec (Tresiba®)³⁹ producida por los laboratorios Novo es la insulina de

Figura 4. Análogos de insulina de acción prolongada.

más larga acción en el mercado (> de 25 y hasta 42 horas) y de mayor duración que la insulina glargina de 100 U/ml (12-18 horas), pero más semejante a la glargina U300. Requiere para lograr una concentración estable de aproximadamente tres días, con un efecto prácticamente sin pico.

Esta insulina resulta de la acilación DesB30 en el grupo ϵ -amino de LisB29 con el ácido graso hexadecanedioico a través de un conector o *linker* de ácido γ -l-glutámico. La degludec es la única insulina que se asocia en multihexámeros en el sitio de inyección. En presencia de fenol y zinc, los hexámeros adoptan una conformación de la que solo uno de los extremos está disponible para interactuar con la cadena lateral de otro, formándose dihexámeros, conforme ocurre difusión del fenol después de la inyección, los dihexámeros se abren en ambos extremos y esto lleva a la formación de los multihexámeros, que condicionan un paso lento a la circulación^{40,41}. Una característica de esta insulina es que no hay diferencias significativas cuando se inyecta subcutáneamente en el área del deltoides, abdomen o en muslo. Esta insulina, como la glargina, se asocia con menos episodios de hipoglucemia que cuando se utilizan otras insulinas. Posteriormente, apareció una combinación de insulina degludec y aspart en proporción de 75 y 25%, respectivamente (insulina con un efecto

rápido y corto antes del desayuno seguido por un efecto sostenido de larga duración dado por la insulina degludec) (Insulina Ryzodeg[®]) (Fig. 4).

Insulinas Mix

En esta combinación hay aspart libre en un 30% y de la combinación aspart-protamina el 70% (NovoMix 30[®]). La insulina lispro mix (Humalog Mix[®]) con una proporción de lispro libre y combinada con protamina del 25 y 75% o 50 y 50% respectivamente (Fig. 5).

Posteriormente apareció la insulina glargina de 300 U/ml (Toujeo[®]) con una duración más larga que la glargina de 100 U/ml. En condiciones fisiológicas a pH neutro, la insulina glargina precipita, con la consiguiente formación de un depósito subcutáneo, desde donde la insulina se libera lentamente. El tamaño del depósito precipitado depende de la concentración de la solución inyectada. La glargina U300 forma un precipitado más pequeño que la glargina U100, con una cinética de absorción diferente, con liberación más gradual de glargina en un periodo de tiempo más prolongado⁴². En un estudio de 807 pacientes con DM2 comparando la glargina U300 con U100 se observó menor riesgo de hipoglucemia con U300⁴³.

Figura 5. Análogos bifásicos. Se ilustran las proporciones de insulina de acción rápida libre y de la combinación de insulina de acción rápida unida a protamina. La proporción 30-70 corresponde a aspart y la 25-75 a lispro, la cual también existe en proporción 50-50.

Actualmente en México se conservan en el mercado las insulinas humanas (regular y NPH), las análogas (lispro, aspart), y glulisina, glargina U100, glargina U300, detemir, degludec, degludec con aspart, Mix 25/75 (lispro- lispro+protamina) y Mix 30/70 (aspart- aspart+ protamina).

CONCLUSIÓN

No cabe duda que la insulina ha sido una de las hormonas más estudiadas. Se han logrado grandes avances en el desarrollo de nuevas moléculas con mejores resultados clínicos. Aunque aún existen opiniones de que no hay grandes diferencias entre los análogos y las insulinas convencionales, en la práctica clínica no hay duda de que es más fácil obtener mejores controles glucémicos, con los análogos disponibles, con un riesgo de hipoglucemia mucho menor. Solamente se necesita ver la frecuencia de hipoglucemias, muchas de ellas graves durante el estudio DCCT cuando se obtenían niveles de glucemia aceptables¹⁹.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dagen MM. History of Insulin. En: eLS Encyclopedia of Life Sciences [Internet]. Chichester: John Wiley & Sons [primera publicación: 2001]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/047001590X>
2. King KM, Rubin G. A history of diabetes: from antiquity to discovering insulin. *Brit J Nurs*. 2003;12:1091-5.
3. Zaykov AN, Mayer JP, DiMarchi RD. Pursuit of a perfect insulin. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15:425-39.
4. Rosenfeld L. Insulin discovery and controversy. *Clin Chem*. 2002;48:2270-88.
5. Gualandi-Signorini AM, Giorgi G. Insulin formulation a review. *Europ Rev Pharm Sci*. 2001;5:73-83.
6. Hirsch IB, Juneja R, Beals JM, Antalis CJ, Wright EE. The evolution of insulin and how it informs therapy and treatment choices. *Endocr Rev*. 2020;41(5):733-55.
7. Dudley HW. The purification of insulin and some of its properties. *Biochem J*. 1923;17:376-90.
8. Home P. The evolution of insulin therapy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;175:108816.
9. Karamanov M, Protogeru A, Tsoucalas G, Androustos G, Poulakou-Rebelakou E. Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. *World J Diabetes*. 2016;10:1-7.
10. Vecchio I, Tornali C, Bragazzi NL, Martini M. The discovery of insulin: an important milestone in the history of medicine. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:613.

11. Santana Pérez F. Evolución de los preparados insulínicos. *Rev Cub Med.* 1986;25:958.
12. Bliss M. The history of insulin. *Diabetes Care.* 1993;16(Suppl 3):S4-S7.
13. Yue DK, Turtle JR. Antigenicity of "Monocomponent" pork insulin in diabetic subjects. *Diabetes.* 1975;24(7):625-32.
14. Larkins RG, Zajac J, Saunders R, Read A, Hopper JL. A comparative double-blind trial of the effectiveness and antigenicity of semisynthetic human insulin and purified porcine insulin in newly treated diabetic subjects. *Aust NZ J Med.* 1986;16:206-10.
15. Lertora JJ, Gómez-Pérez FJ, Leslie GA. Structure and biological functions of human IgD. V. Insulin antibodies of the IgD class in sera from some diabetic patients. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1975;49(5):597-606.
16. Fletcher JA, Barnett AH, Pyke DA, Volkmann HP, Perret HM, Bahkri HL, et al. Transfer from animal insulins to semisynthetic human insulin: a study in four centers. *Diab Res.* 1990;14:151-8.
17. Crea R, Kraszewski A, Hirose T, Itakura K. Chemical synthesis of genes for human insulin. *Proc Nat Acad Sci U S A.* 1978;75:5765-9.
18. Skyler JS. Human insulin of recombinant DNA origin: clinical potential. *Diabetes Care.* 1982;5:182-6.
19. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the Diabetes control and Complications Trial. *Diabetes.* 1997;46:271-86.
20. Gómez Pérez FJ, Cuevas Ramos D, Almeda Valdes P. Esquemas de tratamiento del paciente con diabetes tipo 1. En: Gómez Pérez FJ, Almeda Valdés P, editores. *Fundamentos actuales del tratamiento con insulina.* Barcelona, España: Editorial Permanyer; 2014. pp. 97.
21. Rull JA, García-Viveros M, Gómez Pérez FJ, Valles V, Lozano- Castañeda O. Insulin response to normal diet. Recent advances in endocrinology. *Excerpta Medica, International Congress Series* 1970;238:442-49.
22. Gómez Pérez FJ, Rull JA. Insulin therapy: current alternatives. *Arch Med Res.* 2005;36:258-72.
23. Gómez-Pérez FJ, Hernández-Jiménez S, Aguilar-Salinas CA, Rull JA. Insulin analogues. A critical review. *Rev Invest Clin (Mex).* 2002;54:527-41.
24. Gomez-Perez FJ, Rojas H, Chacra AR, Obregón O, Suarez-Russi M, et al. Insulin transference in 198 patients from 6 Latin American countries. *Rev Invest Clin (Mex).* 1995;47:173-9.
25. Lefever E, Vliebergh J, Mathieu C. Improving the treatment of patients with diabetes using insulin analogues: current findings and future directions. *Expert Opin Drug Saf.* 2021;20(2):155-69.
26. Holleman F, Hoekstra JBL. Insulin lispro. *N Engl J Med.* 1997;337:176-83.
27. Haar H, Heise T. Fast acting insulin aspart: A review of its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and the clinical consequences. *Clin Pharmacokinet.* 2020;59:155-72.
28. Garg SK, Ellis SL, Ulrich H. Insulin glulisine: a new rapid-acting insulin. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6:643-51.
29. Gillis RB, Solomon HV, Govada L, Oldham NJ, Dinu V, Jiwani SI, et al. Analysis of insulin glulisine at the molecular level by X-ray crystallography and biophysical techniques. *Sci Rep.* 2021;11(1):1737.
30. Gatto NM, Bracken MB, Kolitsopoulos F, Duggan WT, Koch GG, Wise RA, et al. Pulmonary and cardiovascular safety of inhaled insulin in routine practice: The Exubera Large Simple Trial (VOLUME). *Contemp Clinical Trials Commun.* 2019 Aug 13;18:100427.
31. Jason C, Cheng-Lai A. Inhaled insulin. A clinical and historical review. *Cardiol Rev.* 2017;25:140-6.
32. Leohr J, Dellva MA, Carter K, et al. Ultra Rapid Lispro (URLi) accelerates insulin lispro absorption and insulin action vs Humalog® consistently across study populations: A pooled analysis of pharmacokinetic and glucodynamic data. *Clin Pharmacokinet.* 2021 May 27. doi: 10.1007/s40262-021-01030-0. Online ahead of print.
33. Shiramoto M, Nasu R, Oura T, Imori M, Ohwaki K. Ultra-rapid lispro results in accelerated insulin lispro absorption and faster early insulin action in comparison with Humalog in Japanese patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Invest.* 2020;11:672-80.
34. Cunningham AM, Freeman AM. Glargine Insulin. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; enero 2021.* Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK57756/>
35. Wang F, Carabino JM, Vergara CM. Insulin glargine: a systematic review of a long-acting insulin analogue. *Clin Ther.* 2003;25:1541-77.
36. Pfützner A, Stratman B, Funke K, Pohlmeier H, Rose L, Sieber J, et al. Real-world data collection regarding titration algorithms for insulin glargine in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol.* 2016;10(5):1122-9.
37. Seis MA. Design of ultra-stable insulin analogues for the developing world. *Journal of Meath Specialties.* 2013;1:59-70.
38. Keating GM. Insulin Detemir. *Drugs.* 2012;72:2255-87.
39. Haar H, Helse T. A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53:787-800.
40. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, Bjerre Steensgaard D, Wahlund PO, Ribel U. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res.* 2012;29:2104-14.
41. Kurtzhals P, Heise T, Strauss HM, Bolashettcher SG, Granhall C, Haahr H, et al. Multi-hexamer formation is the underlying basis for the ultra-long glucose-lowering effect of insulin degludec. *Diabetologia.* 2011;54(Suppl. 1):S426.
42. Musso C, Capurro L, Mingote E, Forti L, Guaita MS. Nueva generación de insulinas: Glargina U300. *Resumen de evidencia clínica. Medicina (Buenos Aires).* 2019;79:241-50.
43. Riddle MC, Bolli GB, Ziemien M, Muehlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD. new insulin glargine 300 units/ml versus glargine 100 units/ml in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: Glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care.* 2014;37:2755-62.