

INSTITUTO NACIONAL DE ENDOCRINOLOGIA

## Evolución de los preparados insulínicos

*Dr. Felipe Santana Pérez\**

Santana Pérez, F.: *Evolución de los preparados insulínicos.*

Se hace un breve recuento histórico de la evolución de los diferentes preparados insulínicos utilizados en el tratamiento de la diabetes mellitus, desde el descubrimiento de la insulina en 1921 por *Banting* y *Best*, hasta la obtención de una insulina idéntica estructuralmente a la insulina humana por métodos sintéticos.

El descubrimiento de la insulina por *Banting* y *Best*<sup>1,2</sup> en 1921, marcó un eslabón de extraordinaria importancia en la historia de la diabetes mellitus.

Tres años más tarde, *Abel*,<sup>3</sup> del *John's Hopkins University*, en sus esfuerzos para purificar la insulina cruda amorfa, logra su cristalización, y es así la primera vez en la historia que se consigue una proteína en forma cristalina.

En 1927 se inició la insulínoterapia práctica y se avivó la ilusión de que el problema terapéutico de la diabetes mellitus estaba definitivamente resuelto. Sin embargo, en los años siguientes comenzó a informarse la aparición de nuevos problemas no relacionados con el efecto hipoglicémico de la hormona y se señalaron, además, desde los primeros momentos de su uso, manifestaciones de alergia local y general.<sup>4,7</sup>

Desde entonces hasta la actualidad, se han realizado numerosos intentos por conseguir la *mejor insulina* para el tratamiento de los diabéticos. Después que la insulina fue purificada y preparada en forma cristalina en 1926 por *Abel*,<sup>3</sup> comenzaron las investigaciones para obtener una preparación hormonal cuya acción fuera menos rápida y fugaz. Posteriormente, en 1936, *Hagedorn* y *colaboradores*<sup>8</sup> encontraron que cuando la insulina se combinaba con pequeñas cantidades de protamina, una proteína extraída del semen de peces, se lograba una acción más prolongada; pero fueron *Scott* y *Fisher*, de Toronto<sup>9</sup> quienes descubrieron que la adición de zinc a la insulina protamina le daba una estabilidad mayor al preparado insulínico; así comenzó el uso de las insulinas modificadas de depósitos, con la denominada protamina-zinc-insulina (PZI).

En 1939 *Reiner* y *colaboradores*<sup>10</sup> desarrollaron en Inglaterra la *globinzincinsulin*, preparado insulínico poco soluble por la adición de globina humana o bovina.

\* Especialista de I Grado en Endocrinología.

En 1946, *Krayenbuhl y fiosenberg*,<sup>5</sup> con el trabajo conjunto de *Hagedorr*,<sup>1</sup> 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 o isofane. Esta modificación es una solución neutra de insulina con fosfato como amortiguador, y que contiene suficiente protamina corno para reaccionar con la insulina presente; se forma un complejo cristalínico 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 insulinas, es decir, no es necesario tener en cuenta la proposición de estas 2 insulinas, como sucede con la PZI.

*Jorpes*, en 1949,<sup>11</sup> introdujo la insulina recristalizada, la que es útil en el tratamiento de la alergia insulínica.<sup>12</sup>

Hasta 1951 la adición de una sustancia proteica (histona, globina o protamina) era la manera de prolongar la acción de la insulina, por la formación de un compuesto relativamente insoluble. En 1952, *Hallas-Moller y colaboradores*<sup>13</sup> descubrieron un nuevo tipo de complejo insulínico que se formaba con el zinc, si se tenía en cuenta la concentración de éste y el tipo de solución amortiguadora usada, sin necesidad de adicionar otro modificador de los utilizados anteriormente. Estas insulinas se denominaron insulinas lentas (semilenta, lenta y ultralenta).

*Moloney y Wilson*,<sup>14</sup> en 1964, introdujeron la insulina sulfatada obtenida por la modificación química de la insulina cristalina al tratarse con ácido sulfúrico concentrado. La insulina sulfatada ha sido útil para el tratamiento de los diabéticos que desarrollaron resistencia a los preparados corrientes de insulina.

Sin embargo, con la aparición de los distintos tipos de insulinas modificadas sólo se lograba un control metabólico más uniforme y la posibilidad de disminuir el número de inyecciones diarias, pero continuaba señalándose la antigenicidad de la insulina exógena administrada.

Dos descubrimientos importantes en el estudio de la diabetes permitieron grandes avances en los conocimientos y en el tratamiento insulínico. El primero fue la determinación, por *Sanger*,<sup>15</sup> en 1955, de la secuencia de aminoácidos de la molécula de insulina de diferentes especies, que demostró que la molécula de insulina consistía en 2 cadenas, A y B, unidas por 2 puentes disulfuros. La cadena A con 21 aminoácidos y la B con 30; señaló, además, las pequeñas diferencias entre las especies.

El segundo acontecimiento fue el desarrollo del radioinmunoensayo para la insulina, por *Berson y Yalow* en 1956<sup>16,17</sup> que la mayoría de los diabéticos tratados con insulina tenían anticuerpos antiinsulina en el suero a las pocas semanas de iniciado el tratamiento insulínico (en 1978, *Yalow* recibió el Premio Nobel por el descubrimiento de este método, *Berson* había fallecido en 1971).

Desde entonces se comenzaron a realizar innumerables esfuerzos para disminuir o eliminar el fenómeno inmunológico relacionado con el tratamiento (insulinorresistencia, alergia y lipodistrofia insulínica), y en 1959, *Berson y Yalow*<sup>18</sup> demostraron que la insulina bovina posee mayor potencia antigénica que la insulina porcina; luego, en 1963, se confirmó<sup>19</sup> que la antigenicidad de la molécula de insulina está relacionada con la especie animal de la cual se obtiene, además del grado de pureza de su preparación.

Frente a estos hallazgos, los intentos para disminuir la antigenicidad de la insulina se dirigieron hacia 2 aspectos: utilizar la insulina lo más semejante a la del hombre y aumentar el grado de pureza.

Esto dio origen a las preparaciones insulínicas de una sola especie, denominada insulinas *monoespecies* y en 1968 se comienza a producir insulina porcina en escala comercial, lo que representó un logro en la terapéutica insulínica.

Posteriormente, en 1967, *Steiner y colaboradores*<sup>20</sup> descubrieron la proinsulina mediante el fraccionamiento de la insulina cristalina, de acuerdo con su peso molecular, con el uso de la filtración gel sobre una columna de Sephadex G-50; se obtuvieron 3 fracciones distintas *a*, *b* y *c*. La fracción *a* está constituida por proteínas pancreáticas con un peso molecular de 12 000 o más, la fracción *b*, constituida fundamentalmente por proinsulina, productos intermedios y un dímero no convertible, con su peso molecular entre 9 000 y 12 000. La fracción *c* está integrada por la insulina y otras sustancias de similar peso molecular (6 000) como la insulina arginina, la disaminoinsulina y el éter de etinil-insulina.

Este trabajo estimuló la producción comercial de insulinas de un alto grado de pureza, mediante la técnica de cromatografía, aparecieron las llamadas insulinas de *pico único* (*single peak*) comercializadas por Lilly, en EE.UU., bajo el nombre de *iletin*.

En 1970, *Schlichtkulf*<sup>21</sup> aplica la técnica de cromatografía de recambio iónico, y logra eliminar los elementos contaminantes de la fracción *c*; obtiene una insulina mucho más pura que todas las existentes, y la denomina con el término *monocomponente* (MC).

En 1972, se informaron los primeros resultados de la aplicación de las insulinas monocomponentes,<sup>22-24</sup> en los que se destaca la disminución de la producción de anticuerpos, y en muchos casos, la reducción de los requerimientos insulínicos. Sin embargo, el problema de la producción de anticuerpos, aunque mucho menor aún, persistía, y algunos investigadores<sup>25-27</sup> plantean incluso una interrogante con respecto a la antigenicidad de estas insulinas altamente purificadas.

Posteriormente, el interés se desvió hacia la obtención de una insulina idéntica estructuralmente a la insulina humana. Aunque desde 1960<sup>28</sup> se conocía la secuencia de aminoácidos de la insulina humana, no es hasta 1980 que se comienzan a utilizar análogos sintéticos de esta insulina, obtenidos por 2 métodos diferentes, uno por reacciones enzimáticas<sup>6</sup> y el otro por bioingeniería,<sup>29</sup> lo que permitió así su producción a gran escala.

La obtención de un producto similar al humano no deja de ser algo novedoso y prometedor en el tratamiento actual del paciente diabético insulino dependiente.

## SUMMARY

Santana Pérez, F.: *Evolution of insulin compounds.*

A brief historical recount of the evolution of different insulin compounds used in the treatment of diabetes mellitus, is carried out since the discovery of insulin in 1921 by *Banting* and *Best*, up to the attainment by synthetical methods of an insulin structurally identical to human insulin.

## RÉSUMÉ

Santana Pérez, F.: *Evolution des préparations insuliniques.*

L'auteur fait un bref rappel historique de l'évolution des différentes préparations Insuliniques utilisées dans le traitement du diabète sucré, depuis la découverte de l'Insuline en 1921 par *Banting* et *Best*, jusqu'à l'obtention d'une insuline structurellement identique à l'insuline humaine par des méthodes synthétiques.

## BIBLIOGRAFIA

1. *Banting, F. G.; C. H. Best*: The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med* 7: 251-266, 1922.
2. *Banting, F. G.; C. H. Best; J. B. Collip; W. B. Campbell; A. A. Fletcher*. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. *Can Med Assoc J* 12: 141-146, 1922.
3. *Abel, J. J.; E. M. K. Geiling; C. A. Rouiller; F. K. Bell; D. Wintersteiner*: Crystalline insulin. *J Pharmacol Exper Therapy* 31: 65-85, 1927.
4. *Karr, W. G.; W. A. Kreidler; C. W. Scull; O. H. Betty*: Certain immunologic studies in insulin sensitivity. *Am J Med Sci* 181: 293, 1931.
5. *Krayenbuhl, C.; T. Rosenberg*: Reports of the Steno Memorial Hospital. Vol. 1, Copenhagen, 1946.
6. *Markussen, J.; U. Damgaard; M. Pingel; L. Srel; A. R. Sorensen; E. Sorensen*: Human insulin (NOVO). Chemistry and characteristics. *Diabetes Care* 6 (Suppl 1): 4-8, 1983.
7. *Mateo de Acosta, O.*: Historia de la diabetes mellitus. *En: Diabetes Mellitus*. Ciudad de La Habana. Ed. Ciencia y Tecnica. Instituto Cubano del Libro, 1971. P. 1.
8. *Hagedorn, H. C.; B. N. Jensen; N. B. Krarup; I. Wodstrup*: Protamine insulinate. *JAMA* 106: 177-180. 1936.
9. *Scott, D. A.; A. M. Fisher*: Studies on insulin with protamine. *J Pharmacol Exper Therapy* 58: 78-92, 1936.
10. *Reiner, L.; D. S. Searle; E. H. Lang*: On the hypoglycemic activity of globin insulin. *J Pharmacol Exper Therapy* 67: 330-340, 1939.
11. *Jorpes, J. E.*: Recrystallized insulin for diabetic patients with insulin allergy. *Arch Intern Med* 83: 363-371, 1949.
12. *Jorpes, J. E.*: Recrystallized insulin for diabetic with insulin allergy. *Acta Med Scand* 239: 313, 1959.
13. *Hallas-Moller, K.; K. Petersen; J. Schlichtkrull*: Crystalline and amorphous insulin- zinc compound with prolonged action. *Scierite* 116: 394-398, 1952.
14. *Moloney, P. J.; M. A. Aprile; S. Wilson*: Sulfated insulin for treatment of insulin- resistant diabetics. *J New Drugs* 4: 258-263, 1964.
15. *Sanger, F.*: Chemistry of insulin. *Science* 129: 1340, 1959.
16. *Berson, S. A.; R. S. Yalow; A. Bauman; M. Rothschild; K. Newerly*: Insulin I<sup>131</sup> metabolism in human subjects: Demonstration of insulin binding globulin in the circulation of insulin treated subjects. *J Clin Invest* 35: 170-190, 1956.
17. *Berson, S. A.; R. S. Yalow*: Insulin antagonist, insulin antibodies and insulin resistance. *Am J Med* 25: 155-159, 1958.
18. *Berson, S. A.; R. S. Yalow*: Quantitative aspects of the reaction between insuliii and insulin-binding antibody. *J Clin Invest* 38: 1996-2016, 1959.
19. *Prout, T. E.*: The chemical structure of insulin in relation to biological activity and to antigenicity. *Metabolism* 12: 673, 1963.

20. *Steiner, D. F.; Ó. Hailund; A. Rubinstein; S. Chu; C. Bauliss*: isolation and properties of proinsulin intermediate forms and other minor components crystalline bovine insulin. *Diabetes* 17: 725-736, 1968.
21. *Schlichtkruij, J.; J. Brange; H. Ege; O. Hailund; L. G. Meding; K. M. Jorgensen; J. Markussen*: Proinsulin and related proteins. *Diabetologia* 6: 63, 1976
22. *Andreani, D.; M. Javicoli; A. Colletti; G. Menzinger; J. Maltarello*: Esperienze nel trattamento del diabete con le insuline di tipo monocomponente (MC) e monospecie (MS). *Folia Endocrinol (Roma)* 25: 516-519, 1972.
23. *Andreani, D.; M. Javicoli; G. Tamburrano; G. Menzinger*: Comparative trials with monocomponent (MC) and monospecie (MS) pork insuline in the treatment of diabetes mellitus. Influence on antibody levels of insulin requirement and some complications. *Horm Metab Res* 6: 447-454, 1974.
24. *Bruni, B.; S. Gamba; G. Flegis; G. C. Truco*: Proinsulln and a-component antibodies in disbetics after long term monocomponent insulin treatment. *Diabetologia* 14: 165, 1978.
25. *Piers, D. A.; W. J. Sluiter; W. D. Reitsma; H. Doorenbos*: Insulin antibody formation during longterm treatment with monocomponent and monospecies Insulins. *Neth J Med* 17. 234-238, 1974.
26. *Yue, D. K.; I. Fi. Turtle*: Antigenicity of "monocomponent" pork insulin in diabetic subjects. *Diabetes* 24: 625-632, 1975.
27. *Yue, D. K.; I. R. Turtle*: New forms of insuline and their use in the treatment of diabetes. *Diabetes* 26: 341-345, 1977.
28. *Nicol, D. S. H.; L. F. Smith*: Amino-acid sequence of human insulin. *Nature* 187: 483-485, 1960.
29. *Howe, P. D.; K. G. M. M. Alberti*: Human Insulin. *Clin Endocrinol Metab* 11: 453-583, 1982.

Recibido: 6 de febrero de 1986  
Aprobado: 13 de febrero de 1986

Dr. *Felipe Santana*  
Instituto Nacional de Endocrinología  
Zapata, esquina D, municipio "Plaza de la Revolución"  
Ciudad de La Habana 4  
Cuba