RECULL DE CONFERÈNCIES 2021 / DEBATS DE RECERCA 14: 51-55 (2022)
Societat Andorrana de Ciències, Andorra
DOI: 10.2436/15.8060.30.4 ISBN: 978-99920-61-65-7

100 ANYS DE LA INSULINA: PRESENT I FUTUR

· 2 de juny del 2021 a les 8 del vespre
· Sala d'actes del Centre Cultural La Llacuna, Andorra la Vella

Manuel Pérez Maraver

Doctor en medicina i cirurgia per la Universitat de Barcelona, especialista en endocrinologia i nutrició, professor associat de medicina de la UB, cap del Servei d'Endocrinologia i Nutrició de l'Hospital Universitari de Bellvitge i president de la Societat Catalana d'Endocrinologia i Nutrició

▲ Currículum

- Llicenciat en Medicina i Cirurgia per la Universitat de Barcelona el 1992.
- Doctor en Medicina per la Universitat de Barcelona el 2005.

Tesi doctoral: Nefropatía diabética incipiente en una población mediterránea: análisis del riesgo cardiovascular y estudio de intervención farmacológica sobre la progresión a nefropatía avanzada. Dirigida per Eduard Montanya Mías (dir. tes.), Juan Soler Ramón (dir. tes.). Universitat de Barcelona (2006).

- Oposició MIR 1992: número d´ordre 3.
- Metge Especialista en Endocrinologia i Nutrició des de 1997.
- Metge Adjunt Especialista en Endocrinologia i Nutrició a Hospital de Mollet del Vallés en el període 1998-2000.
- Metge Adjunt del Servei de Endocrinologia i Nutrició de l´Hospital Universitari de Bellvitge (L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona) des de 2000 fins 2013.
- Cap de Servei d´Endocrinologia i Nutrició de l´Hospital Universitari de Bellvitge des de 2013.
- Tutor Docent de Residents del Servei d´Endocrinologia de l´Hospital de Bellvitge des de 2008 fins 2013.
- Professor Associat de Medicina de la Universitat de Barcelona des de 2013.
- President de la Societat Catalana de Endocrinologia i Nutrició.

Recentment s'han complert 100 anys del descobriment de la insulina a Toronto (Canadà) per part de Frederick Banting, John Macleod, Charles Best i James Collip, i pel qual els dos primers van rebre el premi Nobel de fisiologia i medicina el 1923, poc després de la seva comercialització i quan ja era clar que seria una incorporació terapèutica disruptiva.
Com tot descobriment científic no va sortir del no-res i hi ha uns antecedents rellevants.

John James Macleod i Frederick Grant Banting amb la gosseta *Marjorie*

Breu història de la insulina

El 1869 el metge alemany Paul Langerhans va descriure els illots pancreàtics on avui sabem que resideixen les cèl·lules beta productores d'insulina. Vint anys després Oskar Minkowski i Joseph von Mering van comprovar que l'extirpació del pàncrees a gossos feia que morissin amb símptomes típics de diabetis, fet que va conduir a la idea que efectivament és al pàncrees on es produeix la substància de la qual són deficitaris els pacients amb diabetis. El 1916 el romanès Nicolau Paulescu, en un avenç important, va desenvolupar un extracte pancreàtic amb el qual va tractar gossos diabètics. Finalment, va arribar el descobriment definitiu a Toronto, amb la purificació de la insulina i la seva utilització per tractar animals amb diabetis induïda, com la gosseta *Marjorie.* El 1923 es va comercialitzar als Estats Units la primera insulina (*Iletin*, dels laboratoris Lilly), que va revolucionar el tractament de la diabetis tipus 1 i va evitar que el diagnòstic equivalgués a una sentència de mort segura en dies o setmanes. Leonard Thompson va ser el primer infant a rebre el tractament, quan la seva situació clínica era propera a la mort i va salvar d'aquesta manera la vida. Poc després del descobriment, el 1922, el matrimoni danès format per August i Marie Krogh va viatjar als Estats Units; August era professor a la Universitat de Copenhagen i havia estat guardonat amb el premi Nobel el 1920 pels seus estudis sobre els gasos sanguinis. Marie era metge i patia diabetis tipus 2. El matrimoni va aconseguir els permisos per a la producció d'insulina a Dinamarca, fet que va suposar l'arribada de la insulina a Europa i els inicis de la companyia Novo Nordisk. A la dècada de 1930 un científic danès anomenat Hans Christian Hagedorn va desenvolupar la Neutral Protamine Hagedorn (NPH) afegint protamina com a retardant a la insulina per aconseguir allargar la durada d'acció. El 1955 Sanger va determinar l'estructura molecular de la insulina, una de les primeres proteïnes a seqüenciar-se, fet que li va valdre també el premi Nobel. La insulina es va obtenir d'extractes animals, porcins i bovins, que es diferencien mínimament de la insulina humana (1 aminoàcid en el cas porcí, 3 en el boví) fins als anys 80 del segle passat. A partir de llavors i mitjançant la tecnologia recombinant es va aconseguir insulina humana a partir de microorganismes, bacteris o fongs, als quals es va introduir el gen de la insulina humana. D'aquesta manera van

disminuir de forma molt important les reaccions al·lèrgiques i intoleràncies al fàrmac. El 1996 va aparèixer el primer anàleg d'insulina ràpida (la insulina *lispro*), a partir de modificacions mínimes en la molècula de insulina, amb la qual cosa es va assolir un perfil cinètic més favorable. Posteriorment han aparegut més anàlegs ràpids i també anàlegs lents que han permès un tractament substitutiu més semblant a la secreció pancreàtica fisiològica. En l'actualitat cada 14 de novembre, aniversari del naixement de Frederick Banting, se celebra el Dia mundial de la diabetis.

La càrrega de la diabetis

La diabetis *mellitus* és una malaltia cada vegada més prevalent a les societats occidentals. A l'estat espanyol en general i a Catalunya en particular la pateix al voltant del 14% de la població, i aproximadament la meitat dels pacients no són conscients de tenir-la. El diagnòstic com a tal el té el 7,6% de la població, xifra que s'eleva al 22% en persones de més de 70 anys. El risc principal de la diabetis és la possibilitat de desenvolupar a mitjà i llarg termini complicacions derivades de l'afectació de la circulació de vasos sanguinis, tant grans com petits, que ocasiona malaltia a la retina, els ronyons, els nervis perifèrics i les circulacions coronària i cerebral, entre d'altres. La diabetis actualment és la primera causa al món occidental de ceguesa, insuficiència renal i amputació no traumàtica.

Existeixen diversos tipus de diabetis però els més freqüents són la diabetis tipus 1 i la tipus 2. La diabetis tipus 1 suposa un 5-10% dels casos i és una malaltia autoimmune en la qual es produeix un atac per les nostres cèl·lules immunitàries sobre les cèl·lules productores d'insulina. És d'inici més típic en persones joves, i necessita obligatòriament insulina com a únic tractament des de l'inici de la malaltia. La diabetis tipus 2 és la més freqüent (més del 85% dels casos), es produeix per una combinació de dèficit parcial d'insulina juntament amb un defecte d'acció d'aquesta hormona pel que fa als teixits del nostre organisme. Es diagnostica habitualment en edats més tardanes i típicament s'associa a obesitat i a una forta càrrega hereditària; encara que habitualment no necessita tractament amb insulina en les etapes inicials, amb el pas del temps és molt freqüent haver de recórrer a tractament insulínic en alguna modalitat en la majoria de pacients.

Els dos grans estudis

A la dècada dels 90 del segle passat es van publicar els estudis *DCCT* (Diabetes Complications and Control Trial) i el *UKPDS* (United Kingdom Prospective Diabetes Study), amb milers de participants en pacients amb diabetis tipus 1 i tipus 2 respectivament. Els dos assajos van demostrar que amb un bon control dels nivells de glucosa a la sang (glucèmia) dels pacients el risc de patir complicacions a llarg termini de la malaltia eren menors. Es posava de manifest, per tant, la necessitat que els nivells de glucèmia fossin al més semblants possible als de les persones sanes.

La principal barrera i el difícil equilibri

Com s'ha esmentat, tots els pacients amb diabetis tipus 1 i molts amb diabetis tipus 2 necessiten

la insulina com a tractament, sobretot per mantenir, com també s'ha dit abans, els nivells de glucèmia correctament controlats. Aquesta realitat s'enfronta amb una barrera molt important, el risc de patir una hipoglicèmia (nivell de glicèmia excessivament baix). La hipoglicèmia és un efecte advers del tractament insulínic que pot ser des de lleu i de fàcil solució en un pacient correctament entrenat fins a un quadre greu que pot comportar l'hospitalització i posar en perill fins i tot la vida del pacient en determinats casos. En alguns estudis poblacionals importants la hipoglucèmia per insulina és dins de les primeres causes d'efectes secundaris de medicaments que comporten consultes als serveis d'urgències. Per tant el tractament amb insulina es mou en un delicat equilibri entre un correcte control de la glucèmia però a la vegada amb la necessitat d'evitar al màxim el risc d'hipoglucèmia.
Des del descobriment de la insulina, tots els esforços científics per al seu desenvolupament i millora han estat dirigits a aconseguir aquest equilibri, la màxima eficàcia amb el menor risc d'hipoglicèmia possible.

La insulina humana i els anàlegs d'insulina
Des dels anys 80 fins a final del segle XX només disposàvem d'insulina humana, que quan s'injecta sota la pell té una sèrie de limitacions. D'una banda, la durada d'acció és d'unes 6 hores, mentre que el pic d'insulina que fabrica el nostre pàncrees amb un àpat és de 2-3 hores; això exposa al pacient a un risc d'hipoglicèmia passades 3-4 hores, motiu pel qual els pacients amb diabetis han de menjar molt sovint. D'altra banda, com que l'inici de l'efecte trigava 30-40 minuts, el pacient s'havia d'administrar la insulina uns 30 minuts abans de menjar, cosa que era molt difícil de complir a la pràctica. Respecte als compostos d'acció lenta com la NPH, s'aconseguien afegint retardants, per la qual cosa la seva acció era molt variable i poc precisa, a més de tenir un pic d'acció a les 3-4 hores que feia que el perfil no fos pla com seria desitjable. Als països poc desenvolupats aquestes insulines continuen sent les disponibles, però als països més rics avui en dia es fan servir sobretot els anàlegs d'insulina, que són molècules modificades químicament perquè tinguin, en el cas dels d'acció ràpida, un perfil de ràpid inici i durada de 2-3 hores, i en el cas dels d'acció lenta, un perfil pla d'al voltant 24 h de durada. Els anàlegs d'insulina han aconseguit per tant una acció molt més semblant al perfil fisiològic i han millorat l'eficàcia i sobretot han disminuït el risc d'hipoglicèmies. La pauta d'insulina típica en un pacient amb diabetis tipus 1 al nostre medi és una dosi subcutània d'anàleg lent cada 24 hores com a insulina de manteniment i tantes dosis d'anàleg ràpid subcutani com àpats faci la persona. El pacient amb diabetis tipus 2, que requereix insulina habitualment, comença amb una dosi d'anàleg lent afegit als fàrmacs no insulínics que prengui, per progressar més tard només en casos necessaris a pautes més complexes amb anàlegs ràpids afegits.

La revolució tecnològica actual
Durant l'ultima dècada el tractament de la diabetis, fonamentalment el de la tipus 1, està sent protagonista d'una autèntica revolució tecnològica. Els pacients han passat de fer-se controls puntuals de glicèmia capil·lar al dit en nombre variable de 3-7 al dia per ajustar el tractament a dur sensors continus de glucosa amb informació permanent al mòbil sobre els nivells de glucosa de forma indolora (únicament la punxada de canviar-se el sensor cada 15 dies aproximadament)

mitjançant aplicacions. D'altra banda és creixent també l'ús de bombes subcutànies d'insulina que permeten al pacient modificar a voluntat el ritme d'administració del fàrmac. Per últim, comencem a disposar ja de dispositius integrats bomba-sensor amb algoritmes matemàtics de decisió per l'administració intel·ligent d'insulina pràcticament sense participació del pacient (pàncrees artificial). El ritme de desenvolupament d'aquestes tecnologies és exponencial i en uns anys el tractament de la diabetis haurà canviat dràsticament.

Futur de la insulina

Malgrat el desenvolupament els últims anys de fàrmacs no insulínics per a la diabetis amb característiques atractives com la capacitat per fer perdre pes o la protecció cardiovascular, s'apliquen només a pacients amb diabetis tipus 2 i típicament en les primeres etapes de la malaltia. De moment, tots els pacients amb diabetis tipus 1 i la majoria de tipus 2 necessiten o acabaran necessitant tractament amb insulina.

Es continua treballant molt en la molècula d'insulina per obtenir preparats que presentin avantatges sobre els que tenim actualment. Alguns exemples serien la insulina ultraretardada d'administració setmanal o la insulina intel·ligent que faria efecte només en situacions de glucèmia elevada i evitaria, per tant, la hipoglicèmia, gràcies a un polímer que incorporaria la insulina i l'alliberaria a la sang únicament en aquestes situacions. També s'està explorant molt l'administració de la insulina per vies indolores, com l'oral o la nasal, amb no gaire èxit fins ara.

Conclusions

Cent anys després del descobriment, la insulina continua sent el fàrmac principal per al tractament de la diabetis i l'únic per al tractament de la diabetis tipus 1. A més, és una de les principals eines terapèutiques incorporades a la medicina al segle XX i és difícil trobar fàrmacs que hagin salvat més vides i hagin aportat tant a la salut de la humanitat.

El desenvolupament dels anàlegs d'insulina ha permès una adequació i semblança cada vegada millor respecte al funcionament del pàncrees de la persona sana, cosa que n'ha millorat l'eficàcia i sobretot ha reduït el risc d'hipoglicèmia, la principal barrera del tractament de la diabetis.

Els propers anys viurem una evolució tecnològica sense precedents que canviarà totalment l'abordatge del tractament del pacient amb diabetis, però la insulina continuarà tenint un paper fonamental.

Bibliografia

«Insulin Therapy: the discovery taht shaped a century». GERSTEIN HC, RUTTY CJ. *Can J Diabetes* 2021; 45(8): 798-803.

«Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain)». VINAGRE I ET AL. *Diabetes Care* 2012; 35: 774-9.

«10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes». HOLMAN RR ET AL. *N Eng J Med* 2008; 359: 1577-89.

«The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology if Diabetes Interventions and Complications Study at 30 years: overview». NATHAN DM ET AL. *Diabetes Care* 2014; 37(1): 9-16.