



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**INSULINA. FUNCIÓN FISIOLÓGICA Y ACCIONES
FARMACOLÓGICAS**

Autor: Cristian Santamaría Duque

Tutor: Cesáreo Roncero Romero

Convocatoria: Junio 2016

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica de origen autoinmune, suele aparecer en la infancia, su prevalencia e incidencia global siguen en aumento, por este motivo se la considera un problema de salud pública a tener en cuenta.

Los objetivos de este trabajo son realizar un estudio general de la molécula de insulina, prestando especial atención a su fisiología-bioquímica y a su tratamiento farmacológico para la DM1.

A través de una búsqueda bibliográfica se ha recabado información para desarrollar los objetivos planteados en el trabajo.

Se revisan aspectos básicos de la insulina, tales como estructura química, biosíntesis, liberación, circulación, degradación, así como las principales vías de señalización que conforman las bases moleculares de la insulina. Se profundiza en el estudio de la terapia farmacológica con insulina, viendo sus diferentes tipos, dispositivos, pautas, dosis de administración y efectos adversos, entre otros.

Actualmente, la insulina sigue siendo el tratamiento de elección en personas con esta patología. Hay diferentes tipos de insulina en función de su farmacocinética, el uso de unas u otras dependerá de las necesidades específicas de cada persona.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La **diabetes** se ha definido como “las alteraciones metabólicas de múltiples etiologías caracterizadas por hiperglucemia crónica y trastornos en el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas, resultado de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la misma o en ambas”⁽¹⁾.

La **prevalencia de diabetes mellitus (DM) en España** se sitúa en torno al 13,8% en mayores de 18 años (IC 95% CI 12.8-14.7%). Para la DM1 la prevalencia se sitúa entre 0,2 y 0,3%, representando entre un 10 y un 15% del total de personas con DM. La incidencia anual por 100.000 habitantes oscila entre 9,5 y 16 en menores de 14 años, y en un 9,9 entre los 15 y 29 años. La incidencia es mínima entre 0 y 5 años, y máxima a los 13-14 años. En el grupo de 0 a 14 años no existen diferencias en la incidencia por sexos, mientras que entre 15 y 30 años se observa un claro predominio de varones. Aunque la DM1 normalmente representa tan sólo una minoría de la carga total de la diabetes en la población, es la forma predominante de la enfermedad en los grupos de edad más jóvenes en la mayoría de los países desarrollados⁽²⁾.

	2015	2040
Población Mundial Total	7.300 millones	9.000 millones
Población Adulta (20-79 años)	4.720 millones	6.160 millones
Población Infantil (0-14 años)	1.920 millones	-
Diabetes (20-79 años)		
Prevalencia Global	8,8% (7,2-11,4%)	10,4% (8,5-13,5%)
Nº Personas con Diabetes	415 millones (340-536 millones)	642 millones (521-829 millones)
Nº Muertes debidas a Diabetes	5 millones	-
Gasto en Salud debido a Diabetes (20-79 años)		
Gasto Total en Salud	673.000 millones	802.000 millones
Hiperglucemia en Embarazo (20-49 años)		
Proporción Nacidos Vivos Afectados	16,2%	-
Nº Nacidos Vivos Afectados	20,9 millones	-
Intolerancia a la Glucosa (20-79 años)		
Prevalencia Global	6,7% (4,5-12,1%)	7,8% (5,2-13,9%)
Nº Personas con Intolerancia a la Glucosa	318 millones (212,2-571,6 millones)	481 millones (317,1-855,7 millones)
Diabetes Tipo 1 (0-14 años)		
Nº Niños con DM1	542.000	-
Nº Casos Nuevos Diagnosticados cada Año	86.000	-

Figura 1: **International Diabetes Federation (IDF). Atlas global de estimación de la diabetes (2015-2040)** ⁽³⁾

Atendiendo a la **etiología**, la diabetes puede clasificarse en cuatro grupos: diabetes mellitus tipo 1 (DM1), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), diabetes gestacional (DMG) y otros tipos específicos de diabetes. No obstante, la DM1 suma entre el 5% y el 10% de los casos totales de diabetes ⁽⁴⁾.

Según la **American Diabetes Association (ADA) (2016)**, la **DM1** se divide en dos tipos ^(4,5):

- **Diabetes inmunomediada**, por destrucción autoinmune celular mediada de las células B pancreáticas. Se define por uno o más de los siguientes marcadores autoinmunes: autoanticuerpos de células de los islotes (ICA) y autoanticuerpos contra la insulina (IAA), autoanticuerpos contra la glutamato descarboxilasa (GAD-65), ZnT8 y las tirosinas fosfatasa IA-2 e IA-2 β . Se produce habitualmente en la infancia y la adolescencia, aunque puede ocurrir a cualquier edad.

La enfermedad tiene múltiples predisposiciones genéticas (destacando el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II con: haplotipos del antígeno leucocitario humano (HLA) DR y DQ, en concreto: HLA-DR3 o HLA-DR4 (en el 95% de los pacientes) y HLA-DQS) y está relacionada con factores ambientales (virus (enterovirus, virus Cocksackie), productos químicos tóxicos, infecciones respiratorias superiores, exposición a ciertos alimentos, citotoxinas) que todavía no están bien definidos.

- **Diabetes tipo 1 idiopática**, sin causa conocida, en la que los pacientes tienen insulinopenia permanente, son propensos a la cetoacidosis episódica, y no tienen evidencia de autoinmunidad de las células B. La mayoría de los pacientes son de ascendencia africana o asiática. Esta forma de diabetes es fuertemente hereditaria y no está asociada a HLA.

Los **síntomas clásicos** de la **DM1** son: poliuria (excreción abundante de orina), polidipsia (sed intensa), polifagia (hambre intensa) y pérdida de peso. Otros síntomas que pueden incluirse son: fatiga, debilidad, náuseas, dolor abdominal y visión borrosa. Todos los síntomas resultan de la propia hiperglucemia ⁽⁵⁾.

Se deben conocer los **niveles de glucosa en sangre** en lugar de la hemoglobina glucosilada (HbA1C) para **diagnosticar** la aparición aguda de la DM1 en personas con síntomas de hiperglucemia. Los resultados nos informarán sobre que decisiones tomar para manejar la enfermedad ⁽⁴⁾. La **HbA1C** aporta información sobre el grado de control glucémico en los últimos 2-4 meses, y según la ADA se recomienda como objetivo de control valores de HbA1C por debajo de 7% ⁽¹⁾.

El **tratamiento** de la **DM1** se centra en medidas farmacológicas (insulinoterapia) ⁽⁵⁾ así como en medidas generales (dieta, ejercicio físico y educación diabetológica) ⁽⁶⁾. El tratamiento con insulina se desarrollará en el apartado: “**Resultados**”.

Las **complicaciones agudas** más frecuentes de la **DM1** incluirían las **hipoglucemias** (se tratarán en el apartado: “**Resultados**”) y las **hiperglucemias**, en concreto, la **cetoacidosis diabética (CAD)**. En cuanto a la CAD, está originada por un déficit de insulina que conduce a una hiperglucemia (> 250 mg/dl) y acidosis metabólica ($\text{pH} < 7,35$) derivada del aumento de la oxidación de ácidos grasos hacia cuerpos cetónicos (hipercetonemia, con valores de cuerpos cetónicos por encima de 3 mmol/l). El inicio de la DM1 así como una disminución inapropiada de dosis de insulina u omisión pueden ser sus principales causas. Los síntomas típicos incluyen: deshidratación intensa (con hipotensión, taquicardia), conciencia variable, olor cetósico, vómitos-dolor abdominal y coma (en casos más graves) ⁽¹⁾.

La **clasificación** más habitual de las **complicaciones crónicas** de la **DM** se realiza por el factor común de todas ellas, la afectación del sistema circulatorio, por lo que se clasifican en **microangiopatías** (retinopatía diabética, nefropatía diabética y neuropatía diabética) y **macroangiopatías** (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebro-vascular y vasculopatía periférica) ⁽¹⁾.

OBJETIVOS

Con este trabajo se pretende realizar una descripción general de la molécula de insulina, prestando especial atención a su fisiología-bioquímica y a su tratamiento farmacológico.

El objetivo principal del trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica acerca de la insulina, examinando las cuestiones más importantes relacionadas con la hormona: estructura química, biosíntesis, liberación-secreción y su regulación, circulación y metabolización, mecanismos de acción, receptor y vías de señalización, acciones y sus efectos en el metabolismo. Asimismo, se pondrá especial interés en el estudio de los distintos tipos de insulinas comercializadas y nuevas insulinas, en particular para el tratamiento de la DM1.

METODOLOGÍA

Para el desarrollo del trabajo se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos de Medscape. También se obtuvo información de agencias y asociaciones como la American Diabetes Association (ADA), International Diabetes Federation (IDF), European Medicines Agency (EMA), Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco-Osteba y el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. Además, se consultó en guías como Guía Práctica de Atención Farmacéutica al Paciente Diabético, Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico sobre Diabetes y en artículos científicos relacionados con los temas desarrollados. Por último, hemos utilizado páginas web así como libros de texto universitarios.

La información adquirida a través de las diferentes fuentes tendrá como finalidad contribuir a la consecución y desarrollo de los objetivos previamente marcados.

RESULTADOS

La **insulina** es la principal hormona del páncreas endocrino y contribuye a disminuir los niveles de glucosa en sangre. Se produce cuando los niveles de glucosa son altos después de las comidas, almacenando dicha glucosa en forma de grasas o de glucógeno para los períodos de escasez. Además, la insulina tiene un efecto anabolizante, incrementando la síntesis de proteínas⁽⁶⁾.

Fue descubierta en 1921 por Banting y Best. En 1960, Sanger estableció la secuencia de aminoácidos de la insulina, lo que condujo a la síntesis completa de la proteína en 1963 y, posteriormente, a la elucidación de la estructura tridimensional por Hodgkin en 1972⁽⁶⁾.

Hormona de naturaleza proteica con peso molecular (Pm) aproximado de 6000 daltons. Está formada por 2 cadenas polipeptídicas, la cadena A formada por 21 aminoácidos y la cadena B constituida por 30, estando estas cadenas conectadas por 2 puentes disulfuro intermoleculares entre el aminoácido 7 de cada una de las cadenas y el 20 de la cadena A con el 19 de la cadena B y un enlace intramolecular en la cadena A, entre los aminoácidos 6 y 11 (7).

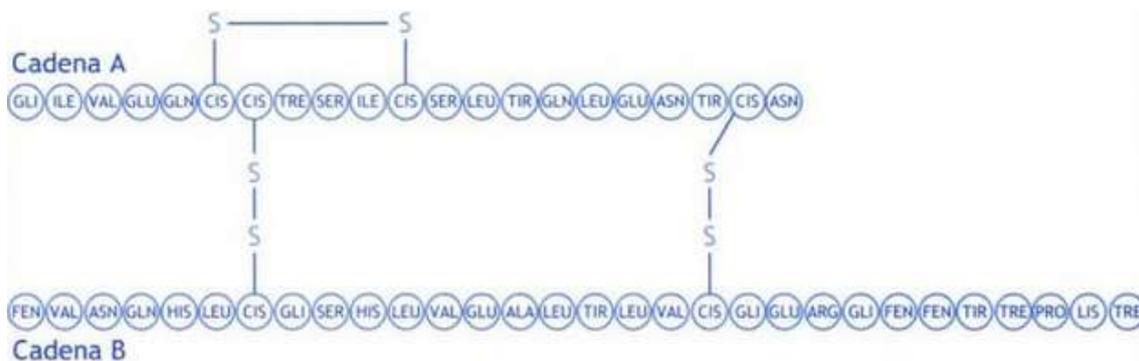


Figura 2: Estructura química de la molécula de insulina ⁽⁸⁾

Las insulinas procedentes del páncreas de diferentes mamíferos difieren en alguno de los aminoácidos que componen la molécula. Las variaciones más comunes se presentan en las posiciones 8, 9 y 10 de la cadena A, y en la posición 30 de la cadena B. Estas zonas provocan respuestas antigénicas importantes entre especies heterólogas ⁽⁶⁾.

La **biosíntesis** de esta hormona se realiza a partir de la transcripción-traducción de un gen localizado en el brazo corto del cromosoma 11 (en el hombre). El polipéptido resultante del proceso es la preproinsulina (Pm: 11Kda, precursor inactivo), que consta de: un péptido señal (24 aa), seguido por la cadena B, un péptido conector (péptido C) que contiene 30 aa y finalmente la cadena A. El péptido señal dirige el transporte de la proteína naciente desde los ribosomas hasta el retículo endoplasmático rugoso (RER). Durante esta transferencia, una peptidasa remueve el péptido señal, convirtiendo la preproinsulina en proinsulina (Pm: 9Kda, también inactiva). Ésta se mueve a través de la formación de vesículas desde el RER hasta el aparato de Golgi, donde será escindida por dos endopeptidasas, obteniendo: insulina (51 aa, hormona activa) y péptido C ^(7,9).

Rápidamente, se forman los gránulos-vesículas de secreción que contienen insulina y péptido C. La insulina gracias a la presencia del zinc formará hexámeros, lo que supone un estado de almacenamiento más maduro y estable. Por último, se da la estimulación de la

célula, que por exocitosis segrega hacia la circulación cantidades equimolares de ambos péptidos, así como ciertos residuos de proinsulina ^(7,9).

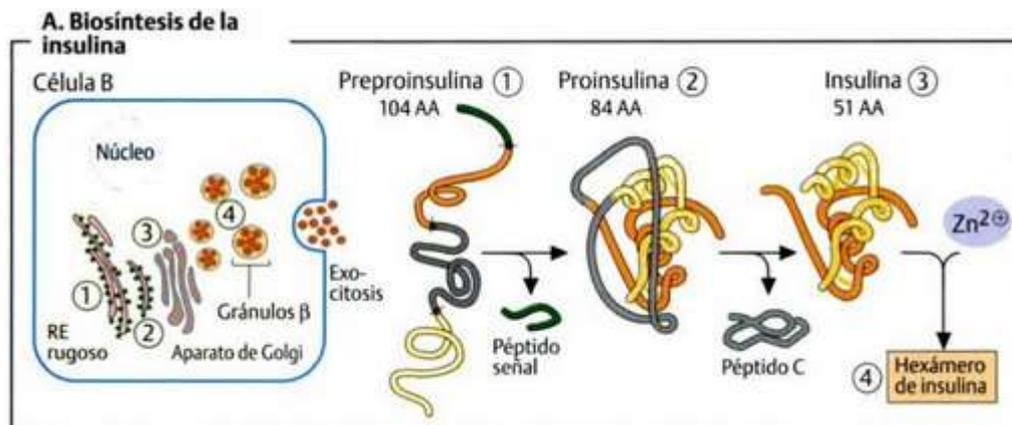


Figura 3: **Biosíntesis de la molécula de insulina** ⁽¹⁰⁾

La **liberación de insulina** desde el páncreas está sometida a múltiples factores de regulación (o secretagogos), que pueden ser ⁽⁶⁾:

- Químicos o metabólicos. Siendo el factor más importante el aumento en los niveles plasmáticos de glucosa. Otros sustratos energéticos posibles son: aminoácidos, ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos ⁽⁶⁾. Tienen un efecto estimulador directo sobre la síntesis-liberación de insulina ⁽⁹⁾.
- Nerviosos. El sistema nervioso autónomo es un importante modulador de la secreción insulínica: el parasimpático la estimula y el simpático junto con las catecolaminas (neurotransmisores: adrenalina-noradrenalina) la inhibe ⁽⁹⁾.
- Hormonales. Dentro de las hormonas gastrointestinales, tenemos ⁽⁹⁾:
 - Secretina, gastrina, colecistocina (CCK): tienen un efecto estimulador de la secreción insulínica débil.
 - Incretinas: GIP (péptido inhibidor gástrico) y GLP-1 (péptido similar al glucagón-1), secretados por neuronas entéricas, tienen un potente efecto estimulador de la secreción insulínica, aunque su efecto requiere la presencia de glucosa.
 - Otras hormonas: hormona del crecimiento (GH), estrógenos, hormonas tiroideas, glucagón tienen un efecto estimulador; mientras que cortisol, prostaglandinas y somatostatina tienen un efecto inhibidor.

La **respuesta de la insulina** a secretagogos es **bifásica**: una fase precoz y rápida que dura 10 minutos y otra más tardía, menos intensa y sostenida. La primera presumiblemente se debe a secreción de gránulos preformados y la segunda, a biosíntesis de novo. Se ha

demostrado que esta respuesta bifásica es indispensable para obtener la homeostasis de la glucosa ⁽¹¹⁾.

La **secreción de insulina** está mediada por canales de K⁺ dependientes de ATP. En condiciones normales, las concentraciones de ATP mantienen abiertos los canales y contribuyen de forma sustancial a mantener el potencial de membrana en reposo de las células β. Cuando el nivel de glucosa aumenta, entra en las células β mediante un proceso de transporte especializado mediado por transportadores de glucosa GLUT2 (difusión facilitada). La glucosa es metabolizada en el interior de la célula a glucosa-6-P por la glucocinasa, aumentando el nivel intracelular de ATP. El aumento de ATP ocasiona el cierre del canal de K⁺ y la salida de este ión, por lo que la célula β sufre una despolarización que activa de modo compensatorio los canales de Ca²⁺ voltaje-dependientes, dando como resultado la entrada de Ca²⁺ y puesta en marcha de los procesos Ca²⁺-dependientes, que terminan favoreciendo la liberación de la insulina. La glucosa a concentraciones elevadas sensibiliza a la célula, de manera que facilita una mayor secreción de insulina, provocada por otros estímulos ⁽⁶⁾.

Más del 60% de la insulina secretada es recogida por el hígado, y por tanto, no llega a sangre circulante. En cambio, el péptido C no es recogido por el hígado, sino que en su totalidad pasa a la sangre. Por tanto, medir los niveles de insulina en sangre circulante no cuantifica la cantidad de insulina secretada, en cambio medir los niveles de péptido C, sí ⁽¹²⁾.

Mediante la técnica de radioinmunoanálisis (RIA) se determina la concentración de insulina en sangre, siendo de 5-15 μU/ml (en ayunas) y 30-75 μU/ml (en período postprandial), mientras que la del péptido C es 10 veces superior (2-4 ng/ml (en ayunas) y 4-6 ng/ml (en período postprandial)) ⁽¹¹⁾.

El tiempo de vida media de la insulina en plasma es de 5 minutos y el de la proinsulina es de 17,5 minutos ⁽¹¹⁾.

La **degradación de la insulina** se realiza en hígado y riñón, siendo de preferencia a nivel hepático (en caso de diabetes la preferencia sería a nivel renal). El catabolismo se inicia con la ruptura de los puentes disulfuro por la acción de la glutatión insulíntransferasa, para luego iniciarse la proteólisis, liberando péptidos inactivos. La eliminación de péptido C y proinsulina sucede a nivel renal ⁽¹¹⁾. La medida de niveles de péptido C en orina de 24 horas refleja la cantidad de insulina secretada durante ese tiempo, con lo cual podemos determinar la capacidad secretora de insulina que tiene un paciente ⁽¹²⁾.

La insulina se une a receptores específicos localizados en la membrana celular de células insulino-sensibles, de hígado, músculo esquelético y tejido adiposo ⁽¹³⁾.

El **receptor de insulina (IR)** es una glucoproteína que pertenece a la familia de receptores para factores de crecimiento con actividad intrínseca de cinasas de Tyr (RTK's), los cuales al ser estimulados por su ligando se autofosforilan en residuos de tirosina (Tyr) ⁽¹³⁾.

El IR es un heterotetrámero compuesto por dos subunidades α extracelulares unidas a dos subunidades β por puentes disulfuro ⁽¹³⁾:

- Las subunidades α contienen regiones de unión a insulina $\alpha 1^{IR}$ y $\alpha 2^{IR}$ en adición a una región rica en cisteínas (Cys).
- Las subunidades β contienen una porción extracelular, una transmembranal y una intracelular. En su porción intracelular se localiza el dominio catalítico de cinasa de tirosina con: un sitio de unión a ATP y sitios de fosforilación en tirosina que se localizan en las regiones yuxtamembranal, asa de activación y carboxilo terminal.

En condiciones de no estímulo, las subunidades α regulan a las subunidades β , inhibiendo la capacidad de autofosforilación del receptor. Cuando la insulina se une a su receptor, las subunidades α sufren cambios conformacionales haciendo que las subunidades β se activen y se autofosforilen en residuos de Tyr ⁽¹³⁾.

El mecanismo de autofosforilación se realiza por procesos de cis- y trans-autofosforilación ⁽¹³⁾:

- Actividad de fosfotransferasa. Los residuos son fosforilados por su propia subunidad β (en cis).
- Actividad de cinasa. Los residuos son fosforilados por la subunidad β opuesta (en trans).

Estudios recientes indican que se requieren al menos 7 sitios de fosforilación en Tyr en el IR y la actividad enzimática de cinasa de Tyr para el adecuado funcionamiento del receptor ⁽¹³⁾.

Las **vías de señalización de la insulina** regulan la mayoría de sus acciones: regulación del metabolismo energético, de la expresión genética y de efectos mitogénicos. Destacan como vías principales activadas tras la unión de la insulina con su receptor ⁽¹³⁾:

- **Vía de las cinasas activadas por mitógenos (MAP cinasas).** La insulina activa la vía de las MAPKs a través de dos mecanismos:
 - La activación del IR promueve la asociación de la proteína Shc, que une al complejo Grb2/SOS; SOS activa a Ras, que inicia el encendido de la cascada de las MAPKs. GTP-Ras une y activa a Raf-1 que subsecuentemente lleva a la fosforilación y activación de MEK y de las ERK1/2.
 - Vía alternativa independiente de Shc pero dependiente de la activación del sustrato del receptor de insulina (IRS) por la que la insulina es capaz de activar a las MAPKs. En ésta, una vez activo IRS, une al complejo Grb2/SOS y a partir de este punto la secuencia de activación de proteínas es la misma que para Shc.

Regula la expresión de genes en los tejidos sensibles a la insulina y media los efectos de la insulina en la regulación de la síntesis de proteínas.

- **Vía de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K).** Principal mecanismo por el que la insulina ejerce sus funciones en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos:
 - El IR activo y autofosforilado, activa a IRS, en concreto a IRS-1, que es el que está involucrado en el transporte de glucosa a las células. Una vez activo, se convierte en sitio de unión y activación de proteínas que contienen dominios SH2 como PI3K.
 - La PI3K consta de una subunidad reguladora (p85) y de una subunidad catalítica (p110). La interacción entre p85/IRS-1 activa p110, que se encuentra próximo a la membrana plasmática y tiene acceso a su sustrato PI-(4,5)-P₂, que es fosforilado en la posición 3 del inositol, generando PI-(3,4,5)-P₃. PIP₃ sirve como sitio de unión para cinasas de serina (Ser) como piruvato deshidrogenasa quinasa 1 (PDK1) y Akt o proteína quinasa B (PKB).
 - Akt queda activada al ser fosforilada por PDK2 y PDK1. Regula varios de los efectos metabólicos de la insulina a través de la fosforilación (activación-inactivación) de diferentes sustratos, destacando:
 - Enzima glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3) inactivada (inhibida), que en su forma activa inhibe a la glucógeno sintasa (GS). La GS está activa y produce un aumento en la síntesis de glucógeno.
 - FOXO inactivado (inhibido), dándose un incremento de la adipogénesis; caspasa 9 inactivada (inhibida), con disminución de la apoptosis.
 - Cinasa mTOR activada, dándose un incremento de la síntesis de proteínas.

La **regulación del transporte de glucosa** en células adiposas y musculares por la insulina, conlleva la translocación del transportador de glucosa GLUT4 de compartimentos intracelulares a la membrana plasmática. Destacan 3 mecanismos ⁽¹³⁾:

- Vía previa activación de PI3K-Akt. La proteína AS160 no fosforilada y activa inhibe a las proteínas G pequeñas Rab, con lo que se inhibe la exocitosis basal del transportador. Cuando AS160 es fosforilada por Akt se inhibe, por lo que aumenta el tráfico de Rab-GTP (activada), y se produce la translocación de GLUT 4 a la membrana.
- Vía independiente de PI3K-Akt (en adipocitos). La unión de insulina a su receptor activa la proteína G pequeña TC10 vía el complejo APS/CAP/Cbl. TC10 participa en la activación de las proteínas quinasas C (PKCs)- λ/ξ que producen la translocación de GLUT4.
- Vía combinada. En la membrana plasmática PI3K transforma PIP2 en PIP3. PIP3 une la cinasa PDK1, que induce la fosforilación de las PKCs- λ/ξ , con la consecuente translocación de GLUT4.

Los **mecanismos de regulación de la señal de insulina** los dividimos en tres ⁽¹³⁾:

- Regulación a nivel del IR. Tenemos:
 - Endocitosis. El complejo insulina-receptor es internalizado en la célula al entrar en los endosomas primarios. La insulina es degradada por la insulina ácida endosomal y el IR es reciclado a la membrana celular. En condiciones de sobreestimulación de insulina, el IR es transportado a los lisosomas para su degradación.
 - Acción de proteínas fosfatasas de Tyr (PTPs). Desfosforilan residuos claves de Tyr del IR. Pueden ser citosólicas o de membrana.
 - Fosforilación en residuos de serina/treonina (Ser/Thr). Se altera la autofosforilación del IR en respuesta a la insulina.
- Regulación a nivel del IRS. Tenemos:
 - Fosforilación en residuos de Ser/Thr del IRS por parte de ciertas cinasas e interacción con proteínas supresoras de proteínas de señalización de citocinas (SOCS), con lo que: IRS se desacopla del IR, se desacopla de proteínas efectoras de la vía de la insulina (como PI3K) o se produce su degradación.
- Regulación río abajo del IRS. Tenemos:

- Proteínas fosfatasas que desfosforilan los productos de la activación de PI3K, como es el PIP3.

El **efecto de la insulina**, fácilmente detectable por la reducción de la glucemia, consiste en la estimulación del uso y almacenamiento de sustratos energéticos (glucosa, ácidos grasos y aminoácidos) en las correspondientes células especializadas de sus **tejidos diana** ⁽⁶⁾:

- Hígado (con GLUT2). Favorece la actividad de la glucógeno-sintetasa, estimulando la síntesis de glucógeno a partir de glucosa. Inhibe la conversión de ácidos grasos-aminoácidos en cetoácidos, y la de aminoácidos en glucosa (gluconeogénesis).
- Músculo (con GLUT4). Estimula y acelera el transporte de glucosa y algunos aminoácidos al interior de la célula. Induce la glucógeno-sintetasa e inhibe la fosforilasa. Promueve actividad ribosómica para sintetizar proteínas.
- Tejido adiposo (con GLUT4). Favorece el depósito de grasa, por ello, reduce la lipólisis intracelular mediante inhibición de la lipasa intracelular; favorece el transporte de glucosa a las células para generar glicerol-fosfato, necesario para esterificar los ácidos grasos y formar triacilglicéridos (TAGs). Activa la lipo-proteín-lipasa del plasma, que, al hidrolizar los TAGs de las lipoproteínas plasmáticas, dan ácidos grasos, necesarios para la esterificación dentro de las células.

Destacan como principales **acciones anabólicas de la insulina en el metabolismo energético** ⁽⁶⁾:

- Glúcidos: aumenta el transporte de glucosa al interior de la célula por activación del sistema transportador; aumenta la síntesis de glucógeno; aumenta la glucólisis; inhibe la gluconeogénesis.
- Lípidos: aumenta la actividad de la lipoproteinlipasa plasmática; aumenta el almacenamiento de grasa en los adipocitos; inhibe la lipólisis; aumenta la síntesis hepática de lipoproteínas; inhibe la oxidación de ácidos grasos.
- Proteínas: aumenta la síntesis de proteínas; aumenta el transporte de aminoácidos.

La insulina tiene tres características ⁽¹⁴⁾:

- **Tiempo de inicio:** es el tiempo que transcurre antes de que la insulina llegue a la sangre y comience a bajar el nivel de glucosa.
- **Pico de acción máxima:** es cuando la insulina tiene su máxima potencia con respecto a la reducción de glucosa en la sangre.

- **Duración de acción:** es el tiempo que la insulina continúa reduciendo el nivel de glucosa.

Hay diferentes **tipos de insulina** según la velocidad con la que surten efecto, su pico de acción máxima y duración de acción ⁽¹⁴⁾:

- **La insulina de acción rápida** comienza a surtir efecto 15 minutos después de la inyección, tiene su máximo efecto al cabo de una hora y es eficaz durante dos a cuatro horas. Se incluirían los análogos de insulina de acción rápida.
- **La insulina regular o de acción corta** generalmente llega al flujo sanguíneo 30 minutos después de la inyección, tiene su máximo efecto de dos a tres horas después de la inyección y es eficaz durante aproximadamente tres a seis horas. Se incluiría la insulina humana regular.
- **La insulina de acción intermedia** generalmente llega al flujo sanguíneo aproximadamente dos a cuatro horas después de la inyección, tiene su máximo efecto de cuatro a doce horas después de la inyección y es eficaz durante aproximadamente doce a dieciocho horas. Se incluiría la insulina humana NPH.
- **La insulina de acción prolongada** generalmente llega a la sangre varias horas después de la inyección y tiende a mantener bajo el nivel de glucosa durante un periodo de 24 horas. Se incluirían los análogos de insulina de acción prolongada.
- **Las insulinas premezcladas** contienen una proporción fija de insulinas de acción rápida con insulina de acción prolongada.

RÁPIDA	HUMANA	Insulina Regular	Humulina regular Actrapid
	ANÁLOGO	Insulina LisPro	Humalog
		Insulina Aspártica	Novorapid
		Insulina Glulisina	Apidra
BASAL	HUMANA	NPH	Humulina NPH Insulatard NPH
	ANÁLOGO	NPL	Humalog Basal
		Detemir	Levemir
		Glargina	Lantus
MEZCLAS	HUMANA	30% Humulina regular/ 70% NPH	Humulina 30:70 Mixtard 30
	ANÁLOGO	25% Lispro/ 75% NPL	Humalog Mix 25
		50% Lispro/ 50% NPL	Humalog Mix 50
		30% Aspartica/70% Aspart Protamina	Novomix 30
		50% Aspartica/50% Aspart Protamina	Novomix 50
		30% Aspartica/70% Aspart Protamina	Novomix 70

Figura 4: **Clasificación-tipos de insulinas comercializadas** ⁽¹⁵⁾

Entre las **nuevas insulinas comercializadas** destacan las siguientes ⁽¹⁶⁾:

- **Abasaglar® (Lilly-Boehringer Ingelheim)**. Disponible en España. Se considera una insulina biosimilar basada en la insulina glargina Lantus® (medicamento de referencia) (Sanofi). Existe una versión de 100 unidades / ml.
- **Tresiba® (Novo-Nordisk)**. Disponible en España. Es la insulina degludec, otra insulina de tipo basal, de ultra-larga duración, que exige una dosis cada 24 horas. Ventajas frente a Lantus®: flexibilidad horaria en la administración, gran estabilidad en su farmacocinética (efecto plano y estable, sin picos), “modesta mejoría” del control glucémico y “reducción significativa” de hipoglucemias (sobre todo nocturnas). Versiones: 100 y 200 unidades / ml.
- **Humalog® 200 (Lilly)**. La insulina lispro (Humalog®) ya está disponible en España en versión concentrada, concretamente, 200 unidades / ml. Esto quiere decir que es necesaria menos cantidad de líquido inyectado para conseguir el mismo efecto, con la finalidad de mejorar la calidad de vida de personas con altas dosis de insulina diarias.
- **Toujeo® (Sanofi)**. Disponible en España. Es una insulina glargina en concentración de 300 unidades / ml. O sea, que a igualdad de cantidad de dosis, Toujeo® tiene la tercera parte de líquido inoculado. Algunos estudios sugieren que es más estable que Lantus® (glargina) y que reduce el número de hipoglucemias de manera importante (hasta en un 31%), con una duración de 24 horas.

La **pauta de administración de insulina** más utilizada en la **DM1** es la **estrategia de insulinización bolo-basal**, que reproduce de manera más eficaz la secreción fisiológica pancreática de insulina ⁽¹⁷⁾.

Se caracteriza por ser una terapia intensiva, optimizada, de múltiples inyecciones, por lo que reduce la aparición-progresión de complicaciones microangiopáticas ⁽¹⁷⁾.

Este tratamiento podemos conseguirlo de diversas maneras ^(17, 5):

- **Múltiples inyecciones diarias (MID)** ⁽¹⁷⁾:
 - Administrando una insulina “basal” de acción intermedia (NPH) o prolongada una vez al día (generalmente por la noche), asociada a la inyección de “bolos” de insulina rápida antes de las principales comidas. Para los bolos se prefieren los análogos de insulina de acción rápida, y para la basal los análogos de insulina de acción prolongada, por cursar con menos hipoglucemias y mayor flexibilidad, aunque a mayor coste que las insulinas humanas. La insulina basal se dosificará

según los resultados de los autocontroles basales en desayuno, y la insulina rápida según los autocontroles postprandiales (dos horas después de las comidas), haciendo los ajustes pertinentes a los cambios en la alimentación y ejercicio físico que va a realizar el paciente en las horas sucesivas.

- Una a tres inyecciones diarias, normalmente con mezclas de insulina que se administra antes del desayuno y de la cena y, a veces de la comida.
- **Infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) con bomba.** Una infusión de insulina de acción rápida continua las 24 horas del día a través de una bomba de insulina a 1 o más dosis basales, con bolos adicionales dados antes de cada comida y corrección de dosis administradas si los niveles de glucosa en la sangre exceden los niveles objetivo ⁽⁵⁾.

En cuanto a la **dosis de insulina** ⁽¹⁸⁾:

- Para la DM1 se pueden administrar 0,2-0,6 UI/Kg/día en dosis divididas; dosis más conservadoras de 0,2-0,4 UI/Kg/día se recomiendan a menudo para reducir el riesgo de hipoglucemia.
- Los requerimientos de mantenimiento de la insulina diaria total pueden variar, por lo general entre 0,5-1 UI/Kg/día, en pacientes no obesos se pueden requerir 0,4-0,6 UI/Kg/día y en pacientes obesos de 0,6-1,2 UI/Kg/día.

En cuanto a las **vías de administración de insulina** ⁽¹⁷⁾:

- La insulina no se puede administrar por **vía oral** ya que es una proteína y se degradaría en el tubo digestivo por los jugos gástricos antes de ser absorbida.
- La **vía subcutánea** es la vía de administración más habitual ya sea en forma de inyección directa bajo la piel o en forma de perfusión continua mediante bomba de infusión continua de insulina.
- La **vía intravenosa** se utiliza en el medio hospitalario para corregir situaciones especiales como una cetoacidosis, cirugías o durante el parto.
- La **vía intramuscular** puede utilizarse de forma voluntaria cuando se busca aumentar la velocidad de absorción de la insulina.

Los **dispositivos de administración de insulina** (por vía subcutánea) son ⁽¹⁹⁾:

- **Jeringas de insulina.** Están calibradas en unidades, según la concentración de los viales. Más económicas que las plumas precargadas. Más incómodas y aparatosas que

otros métodos, no son adecuadas para personas con alteraciones de la visión, temblor, rigidez articular, etc.

- Las **jeringas precargadas**: son sistemas similares a las plumas, con la característica de que ya vienen cargadas, y son desechables cuando se acaba la carga de insulina. Constituyen algo así como una mezcla de vial y jeringa en una pieza.
- Las **plumas** son mecanismos automatizados de inyección, pudiendo ser:
 - **Plumas desechables**. Tienen el tamaño de un bolígrafo, dentro contienen un cartucho de insulina. Una vez acabado su contenido, se desechan. Es un método cómodo y discreto, más fácil de usar que las jeringas, aunque es más caro.
 - **Plumas recargables o reutilizables**. Vienen precargadas con el correspondiente cartucho de insulina, no se tiran al acabar, sino que se cambia el cartucho que lleva dentro. Son más económicas que las desechables.
- **Bomba de insulina**. Permite administrar una infusión continua de insulina a través de un catéter que se coloca bajo la piel del abdomen. Se programa con la dosis de insulina basal y con los bolos suplementarios antes de las comidas. La principal ventaja es permitir un control estrecho, lo cual sería beneficioso para evitar complicaciones a largo plazo. No obstante necesita entrenamiento y el compromiso de medir la glucemia muy a menudo para un buen ajuste. No están disponibles para todos los pacientes y tienen un coste más alto.

La insulina es administrada en el **tejido subcutáneo**. Algunas zonas corporales son más adecuadas para su administración, ya que están alejadas de las articulaciones, de los nervios y de los grandes vasos, como: parte superior de **brazos**, parte anterior-lateral de **muslos**, parte superior de **nalgas** y **abdomen**. La velocidad de absorción de la insulina varía según la zona donde se inyecta: abdomen (absorción rápida), brazos (absorción media), muslos (absorción lenta) y nalgas (absorción más lenta) ⁽²⁰⁾.

Conviene rotar el lugar de inyección para evitar lipoatrofia o lipohipertrofia (se reduce la absorción). Mejor rotar dentro de cada zona que cambiar de un día a otro ⁽²⁰⁾.

El ejercicio incrementa la tasa de absorción, probablemente por aumento del flujo sanguíneo local; conviene no inyectar en una zona que se vaya a ejercitar justo después ⁽²⁰⁾.

Las insulinas se conservan a temperaturas ambientes suaves porque contienen conservantes, los cuales mantienen la insulina por un tiempo, pero finalmente dejan de tener

efecto. En ese momento las bacterias pueden empezar a crecer dentro del vial y degradar la proteína (insulina), haciendo que pierda su acción ⁽²¹⁾.

Para **conservar la insulina** debemos de tener en cuenta **dos aspectos** fundamentales ⁽²¹⁾:

- Preservar la insulina a la **temperatura** ideal:
 - Guardar la insulina en nevera (4-8°C). Por debajo de 2°C pierde su acción.
 - Administrar insulina recién sacada de nevera es doloroso. La insulina que está siendo utilizada se puede mantener a temperatura ambiente, y la que queramos conservar en nevera.
 - No exponer la insulina a la luz o a calor intenso (no superior a 30°C).
- Desechar la insulina pasado el **tiempo** aconsejado:
 - El vial o pluma de insulina sirve durante los 28-30 días siguientes a su primer uso, pasado ese tiempo será desechado.

Los **efectos adversos y complicaciones del tratamiento con insulina** son:

- **Hipoglucemia.** Complicación aguda más frecuente de la DM, debida a una dosificación excesiva de insulina, ingesta de hidratos de carbono (HdC) y dosis de insulina desequilibrada, inyección en músculo o ejercitar una zona tras la inyección. Se considera cuando el nivel de glucosa en sangre es < 70mg/dl. Las hipoglucemias debidas a insulinas de acción rápida-corta se producen a las 2-3 horas, mientras que las debidas a insulinas de acción basal suelen ocurrir tras 4-8 horas ^(19,1).

Los síntomas pueden ser debidos a la disminución de glucosa en el cerebro y causados por la reacción del SNA. Según su gravedad es clasificada en leve, moderada o grave.

El mejor tratamiento es el preventivo: ajustar horarios, dieta, ejercicio y dosis de insulina. Una vez instaurada la hipoglucemia, la determinación de la glucemia y la presencia de la sintomatología pueden orientar hacia el tratamiento más adecuado ^(19,1):

GLUCEMIA (mg/dL)	SIGNOS Y SINTOMAS	TRATAMIENTO
< 70	Nauseas, hambre, eructos, hipotensión	Pieza de fruta + reposo
50 - 70	Letargia, lasitud, bostezo, irritabilidad, falta concentración	Vaso de zumo o leche completa + 3 galletas María
30 - 50	Acaloramiento, hiperventilación, taquicardia	2 terrones o cucharadas de azúcar en leche completa o agua
< 30	Inconsciente, convulsiones	Glucagón SC/IM* 0,5-1-2 mL o Glucosmón IV/rectal (20-50 mL al 33-50%)

Figura 5: Tratamiento de la hipoglucemia ⁽¹⁹⁾

- **Ganancia ponderal.** Los pacientes tratados con insulina tienden a aumentar de peso ⁽²²⁾.
- **Problemas locales** ⁽²²⁾:
 - **De origen cutáneo (Lipodistrofias).** Por un lado la **lipohipertrofia localizada**, que es un crecimiento de tejido adiposo subcutáneo, que puede producirse si no se rotan los puntos de inyección, debida a los efectos lipogénicos y de factor de crecimiento de la insulina. Por otro la **lipoatrofia**, que es la pérdida de grasa del tejido subcutáneo en el lugar de inyección, como consecuencia del uso de insulinas poco purificadas, pero en la actualidad con las insulinas disponibles es excepcional.
 - **Infecciones.** Excepcionales, algo más frecuentes con las bombas.
 - **Edema insulínico.** Ocurre al inicio del tratamiento con insulina o tras la corrección rápida de una hiperglucemia importante, probablemente por aumento en la reabsorción de sodio por el riñón, secundaria a la acción vasodilatadora de la insulina. Es un trastorno leve que se manifiesta de manera local o generalizada, y que se resuelve espontáneamente.
 - **Presbiopía insulínica.** Las variaciones rápidas de la glucemia generan cambios osmóticos a nivel del cristalino, con la consiguiente dificultad para la acomodación de la visión. Benigno, desaparece espontáneamente.
- **Alergia a la insulina.** Con reacciones de ⁽¹⁹⁾:
 - **Hipersensibilidad retardada**, que aparecen a la semana después de la inyección, con enrojecimiento y picor a nivel local, desapareciendo en breve tiempo sin dejar de administrar insulina.
 - **Hipersensibilidad inmediata** (más raras), que aparecen a las 2 horas tras su administración, con reacción urticariforme generalizada, raramente shock anafiláctico.

CONCLUSIONES

Para el tratamiento adecuado de la DM1 se precisa contar con insulinas que se ajusten lo más posible a la secreción fisiológica pancreática. Existen diversos tipos de insulinas comercializadas que se diferencian en función de su perfil de acción en: rápidas, cortas, intermedias y prolongadas, así como sus posibles mezclas. Dicho perfil de acción varía de una persona a otra, incluso puede variar en la misma persona según la zona donde se inyecta y la cantidad de insulina administrada.

Las nuevas insulinas basales buscan conseguir una mayor flexibilidad horaria y un efecto más plano y estable, logrando un control glucémico más adecuado y con una reducción de los casos de hipoglucemia, reacción adversa que se produce por error de dosificación o administración inadecuada en el momento de la inyección.

En la actualidad, las pautas de administración de insulina en los diabéticos de tipo 1 siguen preferentemente una terapia intensiva de tipo bolo-basal por vía subcutánea, aportando las cantidades necesarias de insulina con cada comida y entre dichas comidas, empleando análogos de insulina de acción rápida y prolongada en lugar de insulinas humanas, ya que generan menos hipoglucemias y dan una mayor flexibilidad al paciente.

La bomba de insulina está diseñada para conseguir un estilo de vida más cómodo en el tratamiento de la DM1, pudiéndose programar con información acerca de las necesidades de insulina de la persona. Este avance tecnológico ha conseguido combinar mejor la insulina, la alimentación y la actividad física, aunque requiere alta motivación y un perfecto entrenamiento en técnicas de autocontrol por parte del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bolta Casamayor M, Dr. Ferrer García JC, Acuña Fazanes A, et al. Guía práctica de atención farmacéutica al paciente diabético. Dr. Fornos Pérez JA (coordinador). Grupo de Diabetes de SEFAC, Grupo de Guías y Consensos de SED, Grupo Berbés. 1ª Edición, España (2012).
2. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco-Osteba; 2012. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA n° 2009/10.
3. International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas, Seventh Edition (2015) (UK). Online version of IDF Diabetes Atlas available on: www.diabetesatlas.org.
4. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. Sec. 2. In Standards of Medical Care in Diabetes-2016. Diabetes Care 2016; 39 (Suppl. 1): S13–S22.
5. Romesh Khardori. “Diabetes mellitus tipo 1”: fisiopatología, etiología, signos y síntomas, historia, manejo y tratamiento (regímenes de insulina comunes). (2015). Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/117739-overview>.
6. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. Avances en Farmacología y Farmacoterapia. Módulo IV Avances en Endocrinología. Formación continuada. Madrid 2003.
7. Morimoto MS. Mecanismos moleculares en la regulación de la síntesis de insulina por glucosa. Rev Hosp Gral Dr. M Gea González 2000; 3 (3):118-120.

8. Mendoza Patiño N. Farmacología Médica. 1ª edición. Editorial Médica Panamericana. México 2008.
9. Disponible en: <http://www.webfisio.es/fisiologia/endocrino/textos/insulina.htm#e6>.
10. Jan Koolman, Klaus-Heinrich Röhm. Bioquímica: Texto y Atlas. 3ª edición, revisada y ampliada. Editorial Médica Panamericana. Madrid 2004.
11. Apuntes de Fisiopatología de Sistemas. Nutrición. Fisiología del Páncreas Endocrino. Escuela de Medicina. Curso Integrado de Clínicas Médico-Quirúrgicas-MEC-231A-2001. Disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/paginas/cursos/tercero/integradotercero/apfisiopsist/nutricion/nutricion1.html>.
12. Reiriz Palacios J. Lo que necesita saber: Sistema Endocrino (Páncreas Endocrino). Enfermera virtual. Barcelona: Col·legi Oficial d'Infermeres i Infermers de Barcelona; 2009. Disponible en: https://www.infermeravirtual.com/esp/actividades_de_la_vida_diaria/la_persona/dimension_biologica.
13. Olivares Reyes JA, Arellano Plancarte A. Bases moleculares de las acciones de la insulina. Departamento de Bioquímica, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, Av. IPN #2508, San Pedro Zacatenco, C.P. 07360, México, D.F. REB 27(1): 9-18, 2008.
14. Disponible en ADA online: <http://www.diabetes.org/es/vivir-con-diabetes/tratamiento-y-cuidado/medicamentos/insulina/lo-basico-sobre-la-insulina.html>.
15. Disponible en EMA online: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=W0b01ac058001d124.
16. Óscar LZ. de Briñas “Las Nuevas Insulinas Que Vienen”. Reflexiones de un Jedi azucarado. Noticias, tecnología, novedades y experiencias en diabetes (Novedades / 5 noviembre, 2015). Disponible en: <http://www.jediazucarado.com/nuevas-insulinas-abasaglar-degludec-biosimilares/>.
17. Dr. López de la Torre M. “La Insulina en el Tratamiento de la Diabetes”. Hospital Universitario “Virgen de las Nieves”. Granada.
18. Disponible en Medscape online: <http://reference.medscape.com/drugs/antidiabetics-insulins>.
19. Murillo MD, Fernández-Llimós F, Tuneu i Valls L. Coordinador: García Jiménez E. “Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico sobre Diabetes”. Editorial: Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (GIAF). Universidad de Granada. (2004).
20. Servicio de Diabetología, Hospital de Córdoba, en “Pacientes”. Disponible en: <http://diabeteshospitalcordoba.com/tecnicas-de-administracion-de-insulina/>.
21. “Guía de diabetes tipo 1. Cómo almacenar la insulina”. Centro para la innovación de la diabetes infantil del Hospital Sant Joan De Déu. Hospital maternoinfantil-Universitat de Barcelona (2015). Disponible en: <http://www.diabetes-cidi.org/es/diabetes-tipo-1/consejos/como-almacenar-insulina>.
22. Disponible en: <http://www.grupodiabetessamfyc.es/index.php/guia-clinica/guia-clinica/tratamiento/tratamiento-insulina/297.html>.