Conferencias y Simposios

CONFERENCIA PLENARIA: Tecnología aplicada a la insulino-terapia: 100 años después

Presidente: Dr. Alejandro de Dios

Disertante Dr. José Esteban Costa Gil

Médico especialista, Consultor en Endocrinología y Nutrición en Instituto de Cardiología La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina

1921 fue el hito histórico en la diabetes. Y aunque habían existido intentos previos, el cirujano ortopedista Frederick Banting y el estudiante Charles Best, con tenacidad e ingenio en el área de Fisiología de la Universidad de Toronto bajo la dirección de JJR MacLeod (quien aparentemente no creía demasiado en el proyecto), lograron extraer una sustancia de páncreas de perros a los que ligaron los ductus hasta que el páncreas se redujo a 1/3; quedó fibrótico, se trozó, molió con arena, colocó tolueno y extrajo con Ringer helado con lo que se obtuvo una solución.

El Doctor Joseph Gilchrist (con diabetes desde 1917), amigo de Banting, bebió el preparado sin ningún resultado, pero luego al inyectar a la perrita Marjory con diabetes por pancectomía, su glucosa primero subió, pero luego comenzó a descender y permaneció viva y vivaz, hasta que un tiempo después se la sacrificó para estudiar los efectos del preparado, que se llamó isletin.

James Collip, sobresaliente químico canadiense, purificó la solución y junto a la idea de tomar páncreas de mayor tamaño (neonatos vacunos), abrieron la puerta a la producción de mayor cantidad de isletin. MacLeod fascinó a la audiencia en una conferencia en la que dijo “nosotros” descubrimos una sustancia, a la que llamó insulina (en honor a otro escocés: E. Sharpey-Schafer) “que baja la glucemia en experimentos con animales”. En ese lugar estaba G Clowes, director médico de Eli Lilly, una compañía de Indianápolis que ofreció un convenio de cooperación para intentar producir insulina para uso en pacientes y proveer la sustancia a la universidad para investigar. No fue la única patente, pero el equipo de G Wadden en Lilly, con mejor tecnología e ingenio (Collip lo intentó en el Laboratorio Cannaught de la Universidad de Toronto y fracasó), determinó el punto isoelectrónico de la insulina; obtuvo cristales de insulina desde la solución y marcó el inicio de la producción del medicamento para los pacientes.

El progreso pasó de insulina amorfa a colocar zinc (semejante a la insulina regular) y demandó la aplicación de múltiples inyecciones diarias hasta que Hans Christian Hagedorn en Dinamarca (Leo-Nordisk) agregó protamina (proteína del semen de salmón) y nació la insulina protamina, con una actividad que superó las 24 horas (y usó hasta los años 80), pero consciente de las dificultades (hipoglucemias, necesidad de colaciones, etc.) combinó insulina rápida con insulina protamina en forma estequiométrica (1945) y surgió la insulina isofana (hoy NPH).

Luego hubo nuevas insulinas, siempre de origen animal (en base a zinc), procesos de purificación hasta que en abril de 1980 un impacto tecnológico impresionante fue el uso de bioingeniería génica y se inició la producción por parte de Lilly de las insulinas humanas (Humalog). Y todo cambió hasta que, en el mismo laboratorio, por modificación de la estructura de la molécula de insulina publicó en 1994 y FDA en 1995 aprobó el primer análogo de la insulina: LisPro. La tecnología de bioingeniería y de análogos encendieron el avance de nuevas insulinas análogas que, en la actualidad, son ultra rápidas (no se disponen en Argentina), rápidas, prolongadas, ultraprolongadas, bifásicas y biosimilares.

El segundo gran inconveniente por 1922 fue obtener un patrón que midiese, de manera uniforme y predecible, la potencia y la actividad. Clarck y Collip usaron la producción de hipoglucemias en conejos para medir eficacia y describieron las hipoglucemias (convulsiones y muerte), y para que los animales no muriesen (y eran

muy costosos) observaron que los recuperaban al administrar glucosa. Describieron la hipoglucemia, pero progresivamente y con la cristalización de insulina se lograron estándares que cambiaron con los años. Hoy la insulina se considera una sustancia química; el primer estándar tuvo 8 unidades por mg (en el lanzamiento de la insulina para pacientes en frascos de 3 U/mL) hasta que en octubre de 2010 se reunió un Comité de Expertos de estandarización Biológica para especificaciones de preparaciones farmacéutica en la OMS: 1 unidad = 0.0347 mg de insulina humana y los fabricantes pueden continuar y permanecer sin cambios con los productos en unidades por mililitro (U/mL).

Los hitos de tecnología en uso directo en pacientes lo marcó la realización de la célula beta o páncreas artificial con focos en Alemania, en Ulm donde P Arias realizó su fellow con el Prof Luft, y en Canadá (El Hospital Francés tuvo un páncreas artificial y el Hospital Italiano una parte del mismo sistema, en Buenos Aires). También la aparición de las tirillas reactivas con el Dextrostix (los Murray en Ames, IN, USA) y glucómetros (en ese momento reflectómetro) por H Clemens (Ames, IN, USA); hoy existen múltiples tirillas y glucómetros distintos en todo el mundo.

Luego de intentos de sistemas portables, en 1978 el grupo de J Pickup en el Reino Unido mostró la utilidad de infusores de insulina en pacientes internados y rápidamente se llegó a la producción de una bomba específica para la administración de insulina (CPI-Lilly 9100, J Galloway, JE Costa Gil y equipo de Lilly Laboratory for Clinical Research 1979-1980) que fue la primera bomba para insulina que oficialmente aprobó FDA en 1982 (nunca llegó a Argentina). El progreso ha sido arrollador y fascinante. Las opciones de bombas de insulina con o sin sensor de glucosa incluido, que permiten cada vez mejor ajuste terapéutico. Las bombas de insulina, desde 1980, constituyen el estándar de oro de la insulino terapia intensificada, algo que confirmó el emblemático DCCT.

Minimed sorprendió al mundo con el primer aparato para el monitoreo continuo de glucosa o CGMS Gold que presentó J Mestman (argentino) y que FDA aprobó en junio de 1999. Dio nacimiento al uso práctico del monitoreo continuo de glucosa. En la actualidad, se dispone de sistemas por escaneo o monitores aislados y en Argentina, preferentemente unidos a bombas de insulina. Hay modelos en los que el sensor permite que el sistema de infusión de insulina de seguridad (minimiza hipoglucemias) y hasta realice ajustes de la infusión basal.

En la Sociedad Argentina de Diabetes, los Dres. Litwak y Costa Gil iniciaron el Curso de Tecnología (que hoy continúan los Dres. A Proietti, S Houssay y ML Ruiz) y existe un grupo muy activo de innovación tecnológica.

El monitoreo y las bombas de insulina constituyen la unión de las tecnologías que nacieron separadas y hoy marcan una robusta mejoría en el control de la diabetes, particularmente cuando se utiliza insulina y que, en 2021, cumple 100 años desde que Banting y Best lograron cambiar la vida de las personas con diabetes.

Palabras clave: insulina; historia.

PLENARY CONFERENCE: Technology applied to insulin therapy: 100 years after

Presidente: Dr. Alejandro de Dios

Disertante Dr. José Esteban Costa Gil

Specialist doctor, Consultant in Endocrinology and Nutrition at the La Plata Cardiology Institute, Buenos Aires province, Argentina

The year 1921 marked a milestone for diabetes. Although several attempts had already been made, orthopedic surgeon Frederick Banting and student Charles Best, with tenacity and wit, in the area of Physiology at the University of Toronto and under the direction of John James Rickard MacLeod (who apparently did not have much faith in the project), were able to extract a substance from the ligation of the pancreatic ducts of a number of dogs. They reduced the pancreas to a third of its size and it was left fibrotic, then sliced and crushed with sand. They added toluene to it and then it was extracted with a cold Ringer, resulting in the obtaining of a solution. Doctor Joseph Gilchrist (who had diabetes since 1917), a friend of Banting, drank the preparation, with no results. However, when dog Marjory, who had diabetes caused by a pancreatectomy, was injected, her glucose first increased, but then started descending. She stayed alive and lively until she was put down in order to study the effects of the preparation, which was called Isletin. James Collip, an outstanding Canadian chemist, purified the solution and, with the idea of selecting a pancreas of a bigger size (neonatal cattle), they opened the door to the production of a greater amount of isletin. MacLeod fascinated the audience in a conference where he said that they have discovered a substance, which he called Insulin (in honor to a fellow Scottish, Edward Sharpey-Schafer), and which "lowered glycemia in experiments with animals". In the same conference was G. Clowes, medical director of Eli Lilly, a company from Indianapolis that offered a cooperation agreement to try and produce insulin to use on patients and provide the substance to the university to investigate. It wasn't the only patent, but G. Wadden's team on Lilly, with better technology and wit (Collip tried in Connaught Laboratories at Toronto University and failed), determined the isoelectric point of the insulin, obtained insulin crystals from the solution and marked the beginning of the production of the medicament for patients. Progress went from amorphous insulin to adding zinc (similar to regular insulin), which demanded the application of multiple daily injections until Hans Christian Hagedorn, in Denmark (Leo-Nordisk), added protamine (protein derived from salmon sperm), and so protamine insulin was born with an activity that lasted more than 24 hours (and was used until the 1980s). However, he was aware of the difficulties (hypoglycemia, need for snacks, etc.), so he combined fast-acting insulin with protamine insulin in a stoichiometric form (1945), resulting in isophane insulin (today known as NPH). There were later new insulins, always from animal origin (based on zinc) and purification processes, until, in April 1980, an outstanding technological impact took place: the use of bioengineering of genes and the beginning of production of human insulin (Humalog) by Lilly. Everything changed until, in the same laboratory, the modification of the structure of the insulin molecule was published in 1994. In 1995, the first insulin analogue was approved by FDA: LisPro. Bioengineering and analogue technology sparked the advance of new analogue insulin, which are currently ultra-rapid (not available in Argentina), rapid, long-acting, ultra-long-acting, two-phase and biosimilar.

The second great drawback happened in 1992, when trying to obtain a pattern that measured, uniformly and predictably, power and activity. Clarck and Collip used the production of hypoglycemia on rabbits to measure efficacy and described what happened (convulsions and death). To prevent the animals from dying (they were also very costly), they observed that administering glucose helped them recover. They exhibited hypoglycemia, but, progressively and with insulin crystallization, they managed to achieve standard doses that would go to change over the years. Today, insulin is considered a chemical substance. The first standard dose was of 8 units per mg (in the launch of insulin for patients in 3U/mL jars), until in October 2010, the World Health

Organization (WHO) Expert Committee on Biological Standardization declared that 1 unit=0.0347 mg of human insulin. Manufacturers were able to continue and remain unchanged with the products in unit per millimeter (U/mL).

Technology milestones used directly on patients were marked by the implementation of the artificial beta-cell and pancreas, with focuses on Ulm, Germany, where P. Arias conducted it with fellow professor Luft, and in Canada (in Buenos Aires, the French Hospital had an artificial pancreas and the Italian Hospital had a part from the same system).

The appearance of reagent strips with Dextrostix (the Murrays in Ames, Iowa, USA) and glucometers (in that time, refractometers) by H. Clemens (Ames, Iowa, USA). There are currently multiple strips and different glucometers all over the world.

After some tries at portable systems, in 1978, J. Pickup group in the United Kingdom showed the utility of insulin infusers in admitted patients. Quickly, a production of a specific pump for insulin administration (CPI- Lilly 9100, J. Galloway, J.E. Costa Gil and the team from Lilly Laboratory for Clinical Research, 1979-1980) was reached, which was the first insulin pump officially approved by the FDA in 1982 (it never arrived at Argentina).

The progress has been overwhelming and fascinating. The option for an insulin pump with or without an included glucose sensor allows for increasingly better therapeutic adjustments. Insulin pumps, since 1980, constitute the gold standard of intensified insulin therapy, something proved by the emblematic DCCT.

MiniMed surprised the world with the first device for continuous glucose monitoring or CGMS System Gold presented by J. Mestman (Argentinean) and approved by FDA in June 1999. It gave birth to the practical use of the continuous glucose monitoring. Currently, there are systems with scanning or isolated continuous glucose monitoring and, in Argentina, preferably joined to insulin pumps. There are models in which the sensor allows for the security system of insulin infusion (it decreases hypoglycemias) to even make adjustments to basal infusion.

At SAD, Litwak and Costa Gil initiated the Technology Course (which is continued today by A. Proietti, Houssay and M.L. Ruiz). There is still a very active group of Technology Innovation.

Monitoring and insulin pumps constitute today the union of technologies that were born separated and mark now a huge improvement in diabetes control, particularly when insulin is used. In 2021, it will be 100 years since Banting and Best managed to change the lives of people with diabetes.

Key words: insulin; history.