



100 años del descubrimiento de la insulina

100 years of the discovery of insulin

Haizea Etxabe Ávila, Antonio Alarcón García, Rodrigo Fernández Narros,
Enrique Santos Bueso

Hospital Clínico San Carlos, Madrid

RESUMEN

En 2021 se ha cumplido el centenario del descubrimiento de la insulina, uno de los grandes hitos médicos del siglo pasado que revolucionó el diagnóstico y el tratamiento de la diabetes mellitus.

Previamente, la diabetes se asociaba a una grave morbilidad y mortalidad precoz, más pronunciada en la diabetes mellitus de tipo 1. El descubrimiento se atribuye a Banting y Best, dirigidos por Macleod, profesor de fisiología de la Universidad de Toronto, y les concedió el honor de ganar el premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1923. Este avance fue el punto de partida de numerosas innovaciones que han permitido un mejor control de la enfermedad. La insulina ha mejorado la calidad de vida de los pacientes con diabetes y ha contribuido a que su esperanza de vida sea similar a la de la población general. Revisamos la historia de este descubrimiento tan importante para la historia de la medicina en general y de la oftalmología en particular.

Palabras clave: insulina, diabetes mellitus, retinopatía diabética, historia

SUMMARY

2021 marks the 100th anniversary of the discovery of insulin, one of the greatest medical milestones of the last century, that revolutionised the diagnosis and treatment of diabetes mellitus.

Previously, diabetes was associated with severe morbidity and early mortality, most pronounced in type 1 diabetes mellitus. The discovery is credited to Banting and Best, led by Macleod, professor of physiology at the University of Toronto, and earned them the honour of winning the Nobel Prize in Physiology and Medicine in 1923. This breakthrough was the starting point for numerous innovations that have led to better disease control. Insulin has improved the quality of life of patients with diabetes and has contributed to a life expectancy similar to the general population. We review the history of this important discovery in the history of medicine and ophthalmology.

Keywords: insulin, diabetes mellitus, diabetic retinopathy, history

Comunicación presentada en la XXVIII Reunión del Grupo de Historia y Humanidades en Oftalmología durante el 98 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología, celebrado en Pamplona el 23 de septiembre de 2022.



En 2021 se ha cumplido el centenario del descubrimiento de la insulina, uno de los grandes hitos médicos del siglo pasado que revolucionó el diagnóstico y el tratamiento de la diabetes mellitus. Revisamos la historia de este descubrimiento con tacto impactado para la historia de la medicina en general y de la oftalmología en particular.

Las primeras descripciones de la diabetes se remontan al siglo I d.C., al médico griego Aretaeus el Capadocio, que acuñó la palabra «diabetes» (en griego, ‘sifón’), haciendo referencia a la poliuria. El término «mellitus» (miel en latín) fue acuñado por el británico Thomas Willis en el siglo XVIII, al observar el característico sabor dulce de su orina (1,2).

En la era previa a la insulina, la diabetes se asociaba a una grave morbilidad y mortalidad precoz, más pronunciada en la diabetes mellitus de tipo 1 (DMT1). El único tratamiento disponible eran dietas hipocalóricas, difíciles de mantener a largo plazo, por lo que la inanición era otro factor más que contribuía a la baja calidad de vida.

En 1910, en Londres, Sir Edward Albert Sharpey-Schafer (1850-1935) describió que los islotes del páncreas son capaces de secretar una sustancia capaz de controlar el metabolismo de la glucosa, a la que denominó «insulina», del latín «insula» («isla»), en referencia a los islotes de Langerhans. La insulina es una hormona peptídica, producida y liberada por células beta de los islotes pancreáticos, que regula el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas (3).

Ya desde el siglo XIX, múltiples investigadores se dedicaron al estudio del páncreas y sus hormonas, suponiendo un reto conseguir separar la insulina del resto del tejido exocrino pancreático.

El descubrimiento de la insulina se atribuye en 1921 a Frederick G. Banting, un joven cirujano, y a Charles Best, un estudiante, dirigido por John J.R. Macleod, profesor de fisiología de la Universidad de Toronto.

En agosto de 1921 lograron aislar un extracto de insulina de páncreas canino, que redujo la hiperglucemia y la glucosuria en perros que habían sido previamente convertidos en diabéticos tras una pancreatectomía. James B. Collip, un bioquímico, se unió al grupo poco después y ayudó a purificar la insulina para poder administrarla en humanos.

En enero de 1922, el extracto de insulina purificado se administró por primera vez en humanos, en un niño de 14 años llamado Leonard Thompson, que se convirtió en el primer paciente con DMT1 tratado con insulina.

El 25 de octubre de 1923, Banting y Macleod recibieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina por el descubrimiento de la insulina. El premio generó polémica, al no reconocer la aportación de Best y Collip al descubrimiento. Banting reconoció públicamente la contribución de Best y le cedió la mitad del dinero de su premio. Tras una demanda, Macleod cedió también la mitad de su premio a Collip. El Comité Nobel admitió, años después, que Best debería haber recibido una parte del premio Nobel (1-4).

En 1923, un laboratorio farmacéutico alemán comenzó a producir insulina, tras la licencia de fabricación expedida por el Comité de Insulina de Toronto, y poco después esta producción fue extendiéndose a otros países.

Desde entonces, ha habido un desarrollo continuo de nuevas fórmulas de insulina. En las primeras décadas, el objetivo era optimizar los protocolos de extracción y purificación, así como proporcionar una insulina de acción más prolongada.

A partir de 1950, aparecieron los primeros antidiabéticos orales, las sulfonilureas, y en los años siguientes se añadieron la metformina, los inhibidores de la glucosidasa y los



sensibilizadores de la insulina, cada uno con diferentes dianas de acción, lo que permitió un mejor control metabólico (2).

La infusión continua de insulina subcutánea, a menudo llamada bomba de insulina, se introdujo en torno a 1970 tratando de conseguir un control estricto de la glucemia.

Asimismo, las investigaciones han tratado de conseguir vías de administración alternativas a la vía subcutánea clásica; se ha aprobado una formulación para la administración vía inhalada en EE.UU., y el objetivo siguiente es la obtención de la «píldora» de insulina, que cambiará radicalmente la práctica clínica al eliminar las inyecciones, lo que posiblemente conduzca a una mejor adherencia al tratamiento y a mejores resultados terapéuticos (1).

Si abordamos la evolución de la diabetes tras el descubrimiento de la insulina, antes de 1921 la esperanza de vida de un paciente con DMT1 era de unos pocos años tras el diagnóstico. Actualmente, una persona con DMT1 puede vivir casi 50 años tras ser diagnosticado a los 20 años, o alcanzar una esperanza de vida con una diferencia menor de 10 años de la esperada para alguien sin diabetes. Este cambio en la evolución de la enfermedad ha sido posible gracias al descubrimiento de la importancia de un buen control glucémico, lo que ha permitido reducir el riesgo de complicaciones microvasculares (5).

La importancia del control glucémico intensivo se demostró en la década de los 80 y 90 por medio de los estudios DCCT y UKPDS, una serie de ensayos clínicos multicéntricos que han contribuido considerablemente a la comprensión de la historia natural de la diabetes y de sus complicaciones, como la retinopatía diabética (RD).

Merece la pena destacar el «Diabetic Control and Complications Trial» (DCCT) en 1993, un ensayo clínico multicéntrico, prospectivo y controlado, que se llevó a cabo para comparar los efectos del tratamiento intensivo vs. la terapia convencional en el desarrollo (prevención primaria) y en la progresión (prevención secundaria) de las complicaciones vasculares y neurológicas de la DMID. El tratamiento intensivo, con el objetivo de alcanzar niveles de glucemia lo más cercanos posible al rango fisiológico, retrasó la aparición y ralentizó la progresión de la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía diabéticas. Sobre la base de estos resultados, la terapia intensiva fue propuesta como tratamiento de elección en los sujetos con DMID.

En la cohorte de prevención primaria, el tratamiento intensivo redujo el riesgo de padecer retinopatía en un 53% (IC del 95%: 4-78%; $p = 0,048$) en comparación con el tratamiento convencional. En la cohorte de intervención secundaria, el tratamiento intensivo redujo el riesgo de progresión de la retinopatía en un 70% (IC del 95%: 25%-88%; $p = 0,010$) (6,7).

La RD es una complicación microvascular de la diabetes y una de las principales causas de ceguera en adultos de mediana edad. Los porcentajes de RD han disminuido gradualmente entre 1990 y 2004, y luego drásticamente en 2010: fue causa del 4,8% de la ceguera mundial en 2002, del 3,9% en 2004 y del 1% en 2010.

Diversos estudios, como «The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy» (WESDR), han demostrado una disminución en la prevalencia e incidencia de RD y edema macular diabético (EMD) en los últimos 25 años, lo cual se atribuye a la mejora en el cuidado de la diabetes y a un mejor control glucémico gracias a las bombas de insulina.

A pesar de que el valor del control glucémico intensivo mediante la insulina, para reducir tanto la aparición como la progresión de la RD, está ampliamente demostrado, un metaanálisis de estudios observacionales ha demostrado que el tratamiento con insulina



exógena es un factor de riesgo independiente para el EMD. Sin embargo, los datos disponibles son escasos y sería conveniente realizar estudios longitudinales adicionales para poder comprender mejor el papel del uso de la insulina en la incidencia del EMD (9).

Cabe mencionar que en la actualidad encontramos diversos usos para la insulina en la Oftalmología, en concreto con el colirio de insulina. Según estudios recientes la insulina tópica es un tratamiento eficaz y seguro en la curación del defecto epitelial persistente. En una serie de casos del Hospital Clínico San Carlos, la insulina tópica presentó una mejor reepitelización que el suero autólogo y, por lo tanto, podría llegar a considerarse un tratamiento de primera línea (10).

CONCLUSIONES

- El descubrimiento de la insulina se considera uno de los hitos médicos más importantes del siglo pasado, ya que ha permitido que la mortalidad y morbilidad de la DM disminuya considerablemente, logrando alcanzar una esperanza de vida cercana a la de un individuo sin la enfermedad. Como curiosidad, la contribución de Banting ha sido mundialmente reconocida mediante la declaración en 2007 de su cumpleaños (14 de noviembre) como Día Mundial de la Diabetes.
- A pesar de ello, los estudios actuales revelan un claro aumento global de la incidencia y la prevalencia de la diabetes, y la Organización Mundial de la Salud (OMS) prevé que habrá hasta 285 millones de casos en el año 2025. Por lo tanto, la DM continúa siendo un importante problema de salud en todo el mundo.
- Diversos ensayos, como el DCCT, han demostrado que un control glucémico estricto de la DM mediante bombas de insulina retrasa la aparición y ralentiza la progresión de las complicaciones diabéticas en sujetos con DMID, como es el caso de la RD.
- Será necesario estudiar en el futuro la posible relación entre el EMD y el uso de insulina como factor de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Polyzos SA, Mantzoros CS. Diabetes mellitus: 100 years since the discovery of insulin. *Metabolism*. 2021; 118: 154737. doi:10.1016/j.metabol.2021.154737.
2. Lakhtakia R. The History of Diabetes Mellitus. *Sultan Qaboos University Med J*. 2013;13: 368-370.
3. Vecchio I, Tornali C, Bragazzi NL, Martini M. The Discovery of Insulin: An Important Milestone in the History of Medicine. *Frontiers in Endocrinology*. 2018. doi:10.3389/fendo.2018.00613.
4. Hegele RA, Maltman GM. Insulin's centenary: the birth of an idea. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2020; 8(12): 971-977. doi:10.1016/s2213-8587(20)30337-5.
5. Kurtzhals P, Gough SCL. The contributions of insulin to science in medicine. *Diabet Med*. 2021; 38(12): 14623. doi: 10.1111/dme.14623.
6. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *The Journal of Pediatrics*. 1994; 125(2): 177-188. doi:10.1016/s0022-3476(94)70190-3.
7. Diabetes Control and Complications Trial Research Group- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329(14): 977-86. doi: 10.1056/NEJM199309303291401.



8. Raczyńska D, Zorena K, Urban B, Zalewski D, Skorek A, Malukiewicz G, Sikorski BL. Current trends in the monitoring and treatment of diabetic retinopathy in young adults. *Mediators Inflamm.* 2014; 492926. doi: 10.1155/2014/492926.
9. Zhang J, Ma J, Zhou N, Zhang B, An J. Insulin use and risk of diabetic macular edema in diabetes mellitus: a systemic review and meta-analysis of observational studies. *Med Sci Monit.* 2015; 21: 929-36. doi: 10.12659/MSM.892056.
10. Díaz Valle D, Burgos Blasco B, Rego Lorca D, Puebla García V, Perez García P, Benítez Del Castillo JM, *y cols.* Comparison of the efficacy of topical insulin with autologous serum eye drops in persistent epithelial defects of the cornea. *Acta Ophthalmol.* 2022; 100(4): e912-e919. doi: 10.1111/aos.14997.