

## **Conferencias y Simposios**

### **SIMPOSIO 1: Avances en el control glucémico ¿alguno aporta más que otro?**

Coordinadora: Dra. Lorena Lequi

#### **Nuevas insulinas**

Dra. Liliana Trifone

Médica Pediatra, especialista en Nutrición y Diabetes Infantil, Jefa Sección Nutrición y Diabetes Hospital de Niños R. Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

El primer uso terapéutico de la insulina en 1921 revolucionó el manejo de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y cambió considerablemente la vida de muchos pacientes con otros tipos de DM. En el último siglo se desarrollaron muchos avances en el campo de la terapia insulínica para lograr el óptimo control glucémico y disminuir las complicaciones por la DM. Aún existen grandes desafíos, como incrementar la flexibilidad en el tratamiento, reducir la hipoglucemia iatrogénica y optimizar la calidad de vida del paciente. Los problemas con el perfil de acción y extrema variabilidad de las primeras insulinas se han resuelto con modificaciones progresivas en su formulación.

Grandes innovaciones en el campo farmacológico condujeron al desarrollo de los análogos de la insulina que mimetizan más fisiológicamente la secreción de insulina pancreática y permiten la incorporación en los tratamientos de los esquemas de insulina basal-bolo. Nuevas formulaciones de insulina exógena se crearon para acelerar o enlentecer su absorción, análogos de insulinas (insulinas de acción rápida), y para prolongar el perfil más plano y prolongado de acción (insulinas basales). Luego de la inyección subcutánea, la molécula de insulina forma hexámeros que deben ser convertidos en monómeros para su ingreso a los capilares. Las insulinas prandiales, insulinas rápidas, se formularon para el control de la glucemia posprandial y de las excursiones glucémicas. En 1990 y 2000 se desarrollaron tres análogos (aspártica, lispro y glulisina) a través de cambios en la secuencia aminoacídica. Posteriormente se incorporaron aditivos (niacinamida, l-arginina, treprostín, citrato) para facilitar una rápida absorción, lo que generó la producción de análogos de segunda generación ultra rápidos (ultra rápida aspártica, fiasp y urli, lyumjev). La optimización de las propiedades del PK/PD de estos análogos representa un avance en el control metabólico en DM1 más allá de la HbA1c. Las formulaciones ultra rápidas incrementaron el tiempo en rango glucémico y mitigaron la variabilidad glucémica, con disminución de las hipoglucemias. El desarrollo de las formulaciones de insulina basal se ha sustentado en la obtención de un perfil de acción más plano y prolongado. Esto se puede adquirir en base a la generación de hexámeros estables luego de la inyección subcutánea. Estas formas aumentan la flexibilidad terapéutica (momento de inyección) y conveniencia (menor número de aplicaciones), con menor riesgo de hipoglucemias.

Los avances continuaron con la formulación de insulinas basales a través de la modificación de la secuencia aminoacídica y la alteración del punto isoeléctrico en el año 2000 (glargina). Luego la insulina degludec con la adición de un ácido graso al ácido glutámico y depósito de complejos multihexaméricos posinyección, esta conformación condujo a un retraso de absorción que puede alcanzar hasta 42 horas (h).

El desarrollo de una insulina basal semanal icodec se produce actualmente con la sustitución de tres aminoácidos y la adición en el C20 de un diácido graso para promover la unión a la albúmina y lograr el perfil de acción plano y extender su vida media. Presenta una concentración máxima a las 16 h y una vida media de 196 h. Las fronteras de la innovación tecnológica de las insulinas se extienden hacia el desarrollo de moléculas órgano-específicas y con respuesta directa al estímulo. Las insulinas órgano-específicas (hepatoselectivas) se desarrollan con el objetivo potencial de sortear el espacio de liberación subcutáneo, la sobreinsulinización periférica y la baja insulina

hepática. Las insulinas inteligentes respondedoras de glucosa se definen como una nueva clase de análogos en investigación donde la modificación de la hormona en sí misma le confiere una actividad y disponibilidad glucosa dependiente. Se basa en el secuestro de la hormona activa en el celular subcutáneo (como complejos inactivos) y su liberación o activación por la hiperglucemia. Otros avances son la asociación de insulina y otras moléculas como agonistas de GLP-1 y análogos de amilina, mientras que la coadministración de insulina y glucagón puede estimular la liberación de glucosa y reducir el riesgo de hipoglucemia. Es fácil predecir que el futuro de la insulino terapia comprenderá insulinas semanales en el corto plazo, pero tomará mucho tiempo hasta que otros desarrollos como insulinas hepato-preferenciales, orales o respondedoras de glucosa se conviertan en el estándar del tratamiento.

### **Bibliografía**

- Jarosinski MA, Weiss MA. Structural principles of insulin formulation analog design: A century of innovation. *Molecular Metabolism* 2021;52.
- Cheng R, Taleb N. Insulin's first 100 years where next? *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2021;320:886-890.
- Heise T. The future of insulin therapy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2021;175.

Palabras clave: insulina.

## **SYMPOSIUM 1: Advances in glycemic control, does one contribute more than another?**

Coordinator: Dr. Lorena Lequi

### **New insulins**

Dr. Liliana Trifone

Pediatrician, specialist in Nutrition and Childhood Diabetes, Head of the Nutrition and Diabetes Section, Hospital de Niños R. Gutiérrez, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina

The first therapeutic use of insulin in 1921 revolutionized the management of Type 1 Diabetes and considerably changed the lives of many patients with other types of diabetes (DM). Many advances have taken place in the field of insulin therapy in the last century, to achieve optimal glycemic control and reduce complications from DM. There are still great challenges such as increasing treatment flexibility, reducing iatrogenic hypoglycemia and optimizing the patient's quality of life. The problems with the action profile and extreme variability of the first insulins have been resolved with progressive modifications in their formulation. Major innovations in the pharmacological field have led to the development of insulin analogs that more physiologically mimic pancreatic insulin secretion and have allowed the incorporation of basal-bolus insulin regimens into treatments. New formulations of exogenous insulin were created in order to speed up or slow down its absorption, insulin analogs (rapid-acting insulins) and to prolong the flatter and more prolonged profile of action (basal insulins). After subcutaneous injection, the insulin molecule forms hexamers that must be converted into monomers for entry into the capillaries. Prandial insulins, rapid insulins were formulated for the control of postprandial glycemia and glycemic excursions, in 1990 and 2000 three analogs (aspartic, lispro and glulisine) were developed through changes in the amino acid sequence. Subsequently, additives niacinamide (l-arginine, treprostinil, citrate) were incorporated to facilitate rapid absorption, which generated the production of ultrarapid second-generation analogs (ultrarapida aspartic, Fiasp) and (urli, Lyumjev). The optimization of the PK/PD properties of these analogs represents an advance in metabolic control in type 1 DM beyond HbA1c. Ultrafast formulations have increased the time in the glycemic range and mitigated glycemic variability, with a decrease in hypoglycemia. The development of basal insulin formulations has been based on obtaining a flatter and more prolonged action profile. This can be achieved based on the generation of stable hexamers after SC injection. These forms increase therapeutic flexibility (injection time) and convenience (fewer number of applications) and lower risk of hypoglycemia. Advances continued with the formulation of basal insulins, through the modification of the amino acid sequence and alteration of the isoelectric point in the year 2000 (glargine), then insulin degludec with the addition of a fatty acid to glutamic acid and deposition of Post-injection multi-hexameric complexes, this conformation leads to a delay in absorption that can reach up to 42 hours. The development of a weekly basal insulin icodec is currently taking place with the substitution of three amino acids and the addition of a fatty diacid at C20 to promote binding to albumin, achieving a flat action profile and extending its half-life. It presents a maximum concentration at 4 pm and a half-life of 196 hours. The frontiers of technological innovation of insulins extend towards the development of organ-specific molecules and with a direct response to the stimulus Organ-specific (hepatoselective) insulins are developed with the potential objective of circumventing the subcutaneous release space, over-insulinization peripheral and low hepatic insulin. Smart glucose-responsive insulins are defined as a new class of analog under investigation where the modification of the hormone itself confers glucose-dependent activity and availability. It is based on the sequestration of the active hormone in the subcutaneous cell (as inactive complexes) and its release or activation by hyperglycemia. Other advances are the association of insulin and other molecules such as GLP-1 agonists and amylin analogs. While the co-administration of insulin and

glucagon can stimulate glucose release and reduce the risk of hypoglycemia. It is easy to predict that the future of insulin therapy will comprise weekly insulins in the short term while it will take a long time until other developments such as hepato-hepatic insulins, preferential, oral or glucose responders become the standard of care.

Key words: insulin.