

Revisión del uso de insulinas sintéticas en caninos como modelo de diabetes mellitus tipo 1

Franco González V.¹, Sergio Bucarey V.², Camila Molina G.³, Catalina Mora I.³, Camila Moraga C.³, Natalia Moreno C.³ y Luis Moreno C.³

Review of the use of synthetic insulins in canines as a model of type 1 diabetes mellitus

Because there are not related to synthetic insulin types and their specific use in canine studies in Chile, it became a literature review of the insulins present in Chile most used in dogs, to analyze and discuss data on insulin therapy diabetes mellitus, deepening mainly in the disease either both in its etiology, and epidemiology in our country, which was demonstrated through characterization incidence of canine patients with endocrine diseases at the Veterinary Hospital of the University of Chile between 2012 and 2015. Given the importance of this disease in human endocrinology, it is that studying the effects of various insulins in dogs, can generate an appropriate model level research pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulins available in our country, which constitutes the canine model as a suitable model of study for human medicine, and generate future scientific research.

Key words: Insulin, diabetes mellitus, canine, epidemiology, incidence.

¹Hospital Clínico Veterinario de la Universidad de Chile, sede Bilbao. Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes (SOCHED). Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias, Universidad de Chile.

²Centro Biotecnológico Veterinario, Biovetec. Departamento de Ciencias Biológicas Animales, Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias, Universidad de Chile, La Pintana, Santiago, Chile.

³Estudiante de pregrado de la Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias de la Universidad de Chile.

Correspondencia a:

Dr. Franco González Villar
Servicio de Endocrinología Hospital Clínico Veterinario
Universidad de Chile.
Francisco Bilbao 2854, Providencia.
Teléfono: 29771840.
E mail: Francomedvet@gmail.com.

Recibido: 16-03-2016

Aceptado: 25-05-2016

Introducción

La insulina es una hormona secretada por el páncreas que regula los niveles de glicemia en el organismo, una producción insuficiente de ésta genera un estado de desequilibrio metabólico en el cuerpo, lo cual produce un estado de hiperglicemia con comorbilidades a nivel de distintos órganos.

La diabetes mellitus en caninos, se genera por una deficiencia absoluta o relativa de la producción de insulina por parte de la célula beta, en conjunto con un estado de insulinoresistencia¹, y no sólo afecta la degradación de carbohidratos, sino también de lípidos y proteínas, lo cual se traduce en una falla del funcionamiento de varios sistemas del organismo. Tomando en cuenta el hecho de que el organismo está compuesto por una serie de sistemas en que todos están interconectados, se entiende que la falla de uno de los sistemas, causará una reacción en cadena comprometiendo la calidad de vida.

La diabetes mellitus es una de las alteraciones endocrinas más frecuentes, afecta a perros mayores o de mediana edad, y su prevalencia ha ido aumentando con los años. Hace treinta años, se diagnosticaba diabetes a 19 de cada 10.000 perros que visitaban las clínicas veterinarias de Estados Unidos²⁻³. En 1999, la prevalencia se había multiplicado por tres: la diabetes afectaba a 58 de cada 10.000 perros que acudían a las clínicas veterinarias⁴.

Estudios de prevalencia han mostrado una frecuencia de 0,32% en caninos del Reino Unido⁵, y 1,33% en hospitales italianos⁶.

En Chile hasta la fecha no se habían realizado estudios de prevalencia de diabetes mellitus canina, así como tampoco se ha evaluado la presencia de diabetes tipo 1 o 2, ya que no se cuenta con estudios de anticuerpos.

La diabetes mellitus se inicia por un estado mantenido de hiperglicemia que puede ser consecuencia de un defecto en la producción de insulina por las células pancreáticas β , una deficiente acción insulínica sobre

Artículo de Revisión

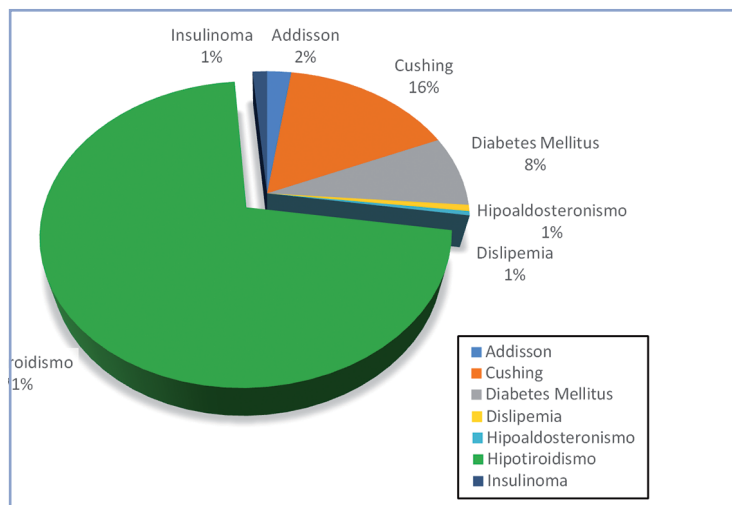


Figura 1. Prevalencia endocrinopatías.

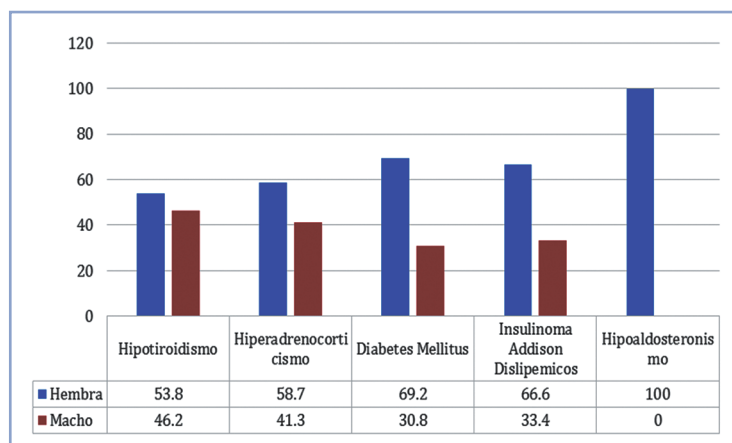


Figura 2. Distribución por sexo.

la glucosa, o por una asociación de las dos causas antes mencionadas⁷.

La etiología de diabetes mellitus en el perro es principalmente autoinmune, ya que se ha establecido la presencia de anticuerpos GAD 65 e IA-2, los cuales se han caracterizado en la diabetes tipo 1 del humano⁸. Entre los factores desencadenantes, se han encontrado la predisposición genética, infecciones, medicamentos que produzcan resistencia a la insulina, obesidad, y la pancreatitis. Finalmente el resultado es una pérdida irreversible de la función de las células β pancreáticas, en conjunto con un estado de insulinoresistencia⁹. Respecto a la prevalencia de edad, la mayoría de los caninos al momento de ser diagnosticados se sitúa entre los 4 y los 14 años, con un

pico de prevalencia entre los 7 y 9 años de edad⁹, lo que sumado a la presencia de autoinmunidad, hace que la diabetes mellitus del canino sea similar a la diabetes tipo LADA (diabetes latente autoinmune del adulto).

Estudios epidemiológicos han demostrado que los perros que se ven más afectados son los menores de 5 años. La supervivencia es aproximadamente de 3 años luego de su diagnóstico, teniendo una mayor mortalidad en los primeros 6 meses. También se ha observado que el 64% de los perros con diabetes mellitus que han sobrevivido a las estabilizaciones iniciales, son capaces de sobrevivir el primer año luego del diagnóstico⁵.

En un estudio prospectivo realizado en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile, se encontró que de los 4.470 pacientes nuevos atendidos, 331 fueron diagnosticados con algún tipo de endocrinopatía, correspondiendo a un 8% del total de los pacientes. De estos pacientes endocrinos un 10% fue diagnosticado con diabetes mellitus (Figura 1).

Se encontró que la frecuencia era mucho mayor en hembras respecto a los machos, correspondiente a un 69,2% de los casos correspondientes a diabetes mellitus (Figura 2). Esto difiere según las guías del MINSAL 2011, en las cuales según el estudio de Carrasco no se encontraron diferencias entre hombre y mujer, y su incidencia era bastante baja, correspondiendo a 6,58 por 100.00 habitantes/año¹⁰.

Por esta razón es necesario un método de clasificación estandarizado de la diabetes mellitus en caninos, puesto que nos encontramos ante un proceso multifactorial con diferentes categorizaciones etiopatogénicas y clínicas que harán que el tratamiento de un diabético sea muy diferente al de otro, incluyendo en esto la necesidad o no de insulina exógena (en base a la producción endógena de la misma), y a la existencia o no de complicaciones de los diferentes órganos y sistemas¹¹.

Los principales signos clínicos que detectan los propietarios y que los lleva a realizar una visita al veterinario son poliuria, polidipsia, polifagia, y la pérdida de peso¹².

Las complicaciones más frecuentes en caninos relacionadas con la diabetes son las infecciones del tracto urinario inferior, y la aparición de cataratas. Estas últimas se caracterizan por ser irreversibles y pueden evolucionar rápidamente. El riesgo de desarrollarlas parece no tener relación con el nivel de hiperglucemia, sin embargo, aumenta con la edad¹².

Para realizar un buen control de los signos clínicos en caninos, es necesaria la administración de insulina por ser principalmente insulino pénicos asociado a la destrucción de las células beta pancreáticas. Comúnmente la elección a escoger como tratamiento es la insulina porcina o humana, ya que tienen una estructura molecular muy similar disminuyendo el riesgo de una reacción alérgica.

La insulina es una hormona formada en los islotes de Langerhans. Es una proteína de 51 aminoácidos y consta de dos cadenas de polipéptidos designados como A y B¹³. La cadena A tiene 21 aminoácidos y la B 30 aminoácidos, están unidas por 3 puentes de disulfuro que conforman el péptido C.

La insulina es compactada y en forma de cuña, el vértice de la cuña está formado por la cadena B, que en este sitio cambia de dirección. La insulina también puede adoptar una estructura cuaternaria, pero en la sangre se encuentra principalmente como dímero complejo con simetría binaria. Además, se pueden encontrar hexámeros estabilizados por iones Zn²⁺ que representan la forma de almacenamiento de la insulina en el páncreas¹⁴.

Aunque hay algunas diferencias en la composición de aminoácidos entre todas las especies, estas son pequeñas; por ejemplo, las vacas, las ovejas, los caballos, los perros y las ballenas se diferencian sólo en las posiciones 8, 9 y 10 de la cadena A, como consecuencia las actividades biológicas de la insulina no son muy específicas de cada especie. Dentro de las especies domésticas, la insulina felina es más similar a la bovina, y la canina se parece a la insulina humana y es idéntica a la porcina en su estructura aminoacídica¹⁵.

Inicialmente la insulina se biosintetiza como proinsulina, una forma inactiva en las células β pancreáticas a nivel del aparato de Golgi de estas células, la proinsulina conduce a la forma activa de la insulina por pérdida de un fragmento peptídico: el péptido C. La insulina puede almacenarse como dímero o hexámero, en esta última forma un complejo con dos moléculas de zinc¹⁶.

Cabe destacar que los primeros estudios que asociaron el páncreas con el metabolismo de los hidratos de carbono fueron realizados por von Mering y Minkowski en 1889, al demostrar que la pancreatectomía en los perros mostraba unos signos similares a los característicos de la diabetes mellitus. Más tarde, Banting y Best, demostraron que la inyección de extractos pancreáticos podía aliviar los signos de la diabetes mellitus en los perros y en el ser humano¹⁵.

En el año 1977, Genentech, Inc., informó la producción de la primera proteína humana en bacterias, usando un gen recombinante sintético. Un año más tarde, en 1978, la misma compañía anunció su exitosa producción de insulina humana en una bacteria *Escherichia coli*. Lo anterior fue un hecho clave en la biotecnología¹⁷.

Todas las insulinas disponibles en el mercado son prácticamente idénticas a la hormona natural y ejercen el efecto propio de esta, aunque se han realizado ligeras modificaciones en la molécula original que son responsables de las diferencias farmacocinéticas que caracterizan a cada preparado.

La clasificación de los tipos de insulina se hace en

base a su actividad, por lo tanto, existen de acción rápida, intermedia, prolongada, e insulinas combinadas. Los factores que afectan su absorción son el volumen de la dosis, al administrar grandes volúmenes se retarda la absorción; el sitio de administración, al aplicarla en sitios móviles se ve favorecida; condición de la piel, un tejido dañado retarda la absorción; y la variabilidad individual, ya que una misma insulina tiene diferente efecto en cada individuo¹³.

La primera insulina análoga desarrollada en veterinaria es la Caninsulin®, la cual es una insulina que no se encuentra en nuestro país, es una insulina de acción intermedia de 40 UI de insulina porcina altamente purificada, compuesta por un 30% de insulina-zinc amorfa, y un 70% de insulina-zinc cristalina. En perros tiene un pico de actividad a las 3 h post-inyección, el efecto se mantiene gracias a la fracción cristalina que comienza su acción más lenta y presenta un pico de actividad de 7 a 12 h post-inyección. La dosis inicial en perros estables es de 0,5 UI/kg una vez al día¹⁸.

Entre las insulinas de uso humano utilizadas en caninos encontramos insulina de duración intermedio como la NPH, la cual corresponde a una insulina porcina altamente purificada, la adición de la protamina a la insulina aumenta la duración de su efecto sobre la glucosa, cuya duración en general es de 12 h, con un *pick* de acción a las 6 h. La dosis en caninos varía entre 0,5 a 1,5 UI/kg¹⁹. Desde 1982 se obtiene por tecnología de ADN recombinante humano con plásmidos de *Escherichia coli* no patógena.

La Glargina es una insulina sintética producida con tecnología ADN recombinante, es una solución acuosa, cristalina y ácida. Al administrarse por vía subcutánea forma depósitos que permiten la liberación y absorción sostenida¹³, puede tener una duración entre 18 a 24 h, con un *pick* a las 7 h. La dosis inicial corresponde a 0,5 UI/kg cada 12 h, ya que en general su duración no logra las 24 h¹⁹.

La insulina Detemir es producida a través de ADN recombinante en el hongo *Saccharomyces cerevisiae*. Es un análogo de insulina basal de larga duración, con un perfil de acción constante y una duración prolongada de su efecto. La dosis administrada es de 0,2 UI/kg cada 12 h, ya que tiene una mayor potencia que Glargina en caninos. Por lo general, la insulina de larga duración como ésta logra mantener su efecto hasta 20 h post-inyección, con un *pick* de acción entre las 8 a 10 h¹³.

Discusión

Respecto a la diabetes mellitus canina, existe bastante poca información en nuestro país. Una detección temprana de la diabetes, y un adecuado tratamiento son claves para evitar futuras complicaciones en perros. Debido a que los problemas a largo plazo de la diabetes mellitus

Artículo de Revisión

son resultado de los niveles prolongadamente altos de glucosa en sangre, una de las manifestaciones oculares más comunes en perros que padecen DM no controlada es la catarata²⁰. Estudios confirman que aproximadamente el 50% de los perros con diabetes mellitus remitidos a un hospital universitario desarrolló cataratas dentro de los 5 y 6 meses del momento del diagnóstico²¹.

Un reciente estudio de la universidad de Pensilvania encontró que los islotes de Langerhans de humanos y perros son distintos, en humanos el 54% corresponde a células β , el 35% a células α y el 11% a otro tipo de células. En cambio en el perro el 80% corresponde a células β , el 10% a células α y el 10% a PP y Somatostatina, así mismo encontró una pérdida de estas células β en diabéticos, encontrando una similitud entre el diabético tipo 1 canino y humano²². Este hallazgo podría explicar el número de pacientes caninos insulino dependientes encontrados en nuestro país.

En perros jóvenes existe posibilidad de regeneración de los islotes dañados, esta capacidad decrece con la edad²². La diabetes canina puede presentarse desde los 4 a 14 años, siendo detectada con mayor frecuencia entre los 7 y 9 años, y se presenta con mayor frecuencia en hembras que en machos²³, esta mayor prevalencia en hembras que en machos, podría estar explicada por factores de insulinoresistencia gatillantes de la diabetes, como la diabetes gestacional, ya que en la etapa de diestro se produce un aumento de la progesterona, así como también el grado de obesidad que presentan las hembras esterilizadas.

Respecto al uso de insulina sintética humana o recombinante, hasta ahora no se han encontrado mayores reacciones adversas en caninos, presentando una distribución farmacocinética bastante similar a la del humano, encontrándose algunas diferencias entre las análogas recombinantes, presentando una mayor potencia la insulina Detemir respecto a la Glargina, y no logrando en general ninguna de las dos una duración de 24 h¹⁹.

Conclusiones

La diabetes canina es una enfermedad endocrina que va en aumento en caninos, lo que ha llevado al estudio de diversas insulinas humanas, las cuales a pesar de los distintos protocolos usados, han mostrado en general una adecuada respuesta, cuya principal diferencia se ha encontrado en la potencia y episodios hipoglicémicos.

El conocimiento de la etiopatogenia, y el tipo de insulinas usadas en diabetes mellitus canina, permitirá establecer si el uso de este animal como modelo de estudio para la insulinización en humanos es adecuado. Además de poseer una visión profunda de la situación a nivel de país, lo que permitiría eliminar factores de riesgo y poder

atacar las causas más frecuentes de la diabetes mellitus en Chile.

La diabetes canina es un tema que se ha convertido relevante como patología, y sobre el cual aún falta mucho por saber, por lo cual nuevos estudios son necesarios, tanto en etiopatogenia, como en terapias farmacológicas.

Referencias bibliográficas

1. Feldman E, Nelson N, Reusch S, Scott-Moncrieff J, Behrend E. 2014. Canine and feline endocrinology. California, Editorial Elsevier, p. 214-253.
2. Marmor M, Willeberg P, Glickman L, Priester W, Cypess R, Hurvitz A. 1982. Epizootiologic patterns of diabetes mellitus in dogs. *Am J Vet Res* 43: 465-470.
3. Guptill L, Glickman L, Glickman N. 2003. Time trends and risk factors for diabetes mellitus in dogs: Analysis of veterinary medical data base records (1970-1999). *Veterinary Journal* 165: 240-247.
4. Biourge V, Elliott D, Pibot P. 2008. Enciclopedia de la Nutrición Clínica Canina. Royal Canin. Paris, Editorial Aniwa Pub 514 pp.
5. Fall T, Hamlin HH, Hedhammar Å, Kämpe O, Egenvall A. 2007. Diabetes mellitus in a population of 180,000 insured dogs: incidence, survival, and breed distribution. *Journal of veterinary internal medicine* 21: 1209-1216.
6. Fracassi F, Pietra M, Boari A, Aste G, Giunti M, Famigli-Bergamini P. 2004. Breed distribution of canine diabetes mellitus in Italy. *Veterinary research communications* 28: 339-342.
7. Palma J. 2007. La diabetes mellitus entendida como una enfermedad cardiovascular de origen metabólico. *Rev Esp Cardiol* 7: 12-19.
8. Davison LJ, Weenink SM, Christie MR, Herrtage ME, Catchpole B. 2008. Autoantibodies to GAD65 and IA-2 in canine diabetes mellitus. *Veterinary immunology and immunopathology* 126: 83-90.
9. Couto C, Nelson R. 2010. Medicina Interna de pequeños animales. España, Editorial Elsevier 1467 pp.
10. Carrasco E, Ángel B, Corner E, García D, Ugarte F, Bruzzone ME, Pérez F. 2006. Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en Santiago de Chile: análisis por comunas de la Región Metropolitana en el período 2000-2004. *Rev Med Chile* 134: 1258-1264.
11. Escobar F, Tebar J. 2009. La Diabetes Mellitus en la Práctica Clínica. España, Editorial Médica Panamericana 521 pp.
12. Melian C, Morales M, Naranjo P. 2014. Todo sobre la diabetes. MSD Animal Health Argos. España, Editorial grupo Asis 50: 10-15.
13. Ocampo L, Sumano H. 2006. Farmacología Veterinaria. México, Editorial McGraw-Hill Interamericana 1082 pp.

Artículo de Revisión

14. Koolman J, Rohm KH. 2004. Bioquímica, tercera edición. España, Editorial Médica Panamericana 492 pp.
15. Cunningham J. 2003. Fisiología Veterinaria, tercera edición. España, Editorial Elsevier 575 pp.
16. Delgado A, Joglar J, Minguillon C. 2004. Introducción a la química terapéutica, segunda edición. España, Editorial Díaz de Santos 400 pp.
17. Zach P, Vignoni A, Georgiev, D, Picó J. 2014. Alternativas de biología sintética para el control de rutas metabólicas. Actas de las XXXV jornadas de automática 13: 1-8.
18. Horn B, Mitten R. 2000. Evaluation of an insulin zinc suspension for control of naturally occurring diabetes mellitus in dogs. Australian veterinary Journal 78: 831-835.
19. Gilord C, Graves T. 2010. Synthetic insulin analogs and their use in dogs and cats. Veterinary Clinics Small Animal 40: 297-307.
20. Basher A, Roberts S. 1995. Ocular manifestations of diabetes mellitus: diabetic cataracts in dogs. Veterinary clinics of North America: small animal practice 25: 661-676.
21. Beam S, Correa M, Davison M. 1999. A retrospective-cohort study on the development of cataracts in dogs with diabetes mellitus: 200 cases. Veterinary Ophthalmology 2: 169-172.
22. Cox A, Hess R, Kushner J, Lam C, Rankin M, Shields E, et al. 2015. Extreme Beta-Cell Deficiency in Pancreata of Dog with Canine Diabetes. PLoS ONE 10: 1-19.
23. Hardy R. 1998. Diabetes mellitus en el perro y en el gato. AVEPA 8: 71-88.