

## INSULINA E ANÁLOGOS: REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

### INSULIN AND ANALOGS: NARRATIVE LITERATURE REVIEW

XAVIER<sup>1\*</sup>, J. L. P. ; DELGOBO<sup>2</sup>, M.; BOBEK<sup>3</sup>, V. B.; SALGADO<sup>4</sup>, Y. C. S.

1 - Mestrando do Programa de Pós-graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Estadual de Ponta Grossa – UEPG, Ponta Grossa, PR.

2 - Graduanda do Curso de Farmácia da Faculdades Ponta Grossa - FPG, Ponta Grossa, PR.

3 - Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná – UFPR, Curitiba, PR.

4 - Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Biologia Celular e Molecular da Universidade Federal do Paraná – UFPR, Curitiba, PR.

\*Autor para correspondência: E-mail: joao\_lucas19px@hotmail.com

#### RESUMO:

A insulina é um hormônio do corpo humano sintetizado e secretado pelas células beta do pâncreas. O Diabetes tipo 1 é um distúrbio em que não há insulina, as células beta do pâncreas não respondem aos estímulos de secreção do hormônio. O presente trabalho relata informações sobre a insulina e seus análogos. As insulinas e seus análogos são divididos em três tipos principais: de ação curta, que são distribuídas nas categorias de ação curta e ultracurta ou rápida; de ação intermediária e de ação longa. A insulina aspart e lispro possuem ação ultracurta e rápida, para que forneçam uma reposição prandial mais fisiológica por apresentarem ação máxima rapidamente. A insulina glulisina sofre absorção duas vezes mais rápida que a insulina regular e atinge o pico plasmático duas vezes maior. A insulina regular é uma insulina zinco cristalina solúvel, com ação curta empregada nos casos emergenciais hiperglicêmicos. As insulinas de ação intermediária são a insulina protamina neutra de Hagedorn (NPH) ou isófana e a lente, com ação intermediária, que tem sua absorção e início de ação mais tardios. A insulina glargina é um análogo de insulina modificada, desenvolvida para proporcionar uma concentração constante de insulina, imitando a secreção fisiológica. A insulina detemir é um análogo solúvel de ação prolongada, caracterizada por não ter pico de ação. A insulina é a melhor escolha para o tratamento do diabetes tipo 1, por conta disso é tão estudada e surgem novas moléculas análogas da insulina humana para aumentarem a eficiência, comodidade e qualidade de vida do paciente diabético.

**Palavras-chave:** insulina; análogos; diabetes.

#### ABSTRACT:

Insulin is a hormone synthesized human body and secreted from the beta cells of the pancreas. Type 1 diabetes is a condition in which no insulin, the beta cells of the pancreas do not respond to hormone secretion stimuli. This paper reports about insulin and its analogues. Insulins and their analogues are divided into three main types: short-acting, which are distributed in the categories of short or ultrashort and quick action; intermediate-acting and long-acting. The insulin aspart and lispro have ultra short and quick action, to provide an prandial replacement more physiological for presenting maximum action quickly. Insulin glulisine undergoes absorption twice as fast as the regular insulin and reaches peak plasma twice. Regular insulin is a crystalline zinc insulin soluble, with short employed action in hyperglycemic emergencies. The intermediate-acting insulins are neutral protamine Hagedorn insulin (NPH) or isophane and lens, with intermediate action, which has its absorption and onset of the later action. Insulin glargina is a modified insulin analogue, developed to provide a constant concentration of insulin mimicking the physiological secretion. Insulin detemir is a soluble analog of prolonged action, characterized by not having peak action. Insulin is the best choice for the treatment of type 1 diabetes, because it is so studied and there are new similar molecules of human insulin to increase the efficiency, convenience and quality of life of diabetic patients.

**Keywords:** insulin; analogues; diabetes.

## 1. INTRODUÇÃO

A insulina é um hormônio do corpo humano sintetizado e secretado pelas células beta do pâncreas, localizadas nas ilhotas de Langerhans. É produzida como precursor inativo no retículo endoplasmático rugoso, sendo clivada e enviada para as vesículas do aparelho de Golgi, onde é armazenada, possui peso molecular de 5.808 e é constituída de 51 aminoácidos em duas cadeias unidas por pontes dissulfeto (KATZUNG, 2005; SILVA, 2006).

Banting e Best foram os primeiros a isolarem a insulina no pâncreas, em 1922 (GUYTON; HALL, 2006). Em 1960, Sanger desvendou a sequência de aminoácidos da insulina levando a síntese em 1963 por Katsoyanns e Meienhofer, sendo demonstrada tridimensionalmente por Hodgkin em 1972 (SILVA, 2006).

A insulina e o glucagon são hormônios que agem juntos no controle glicêmico, com diferentes respostas celulares (LODISH et al, 2005). Sem os mecanismos de controle de liberação de insulina os níveis sanguíneos de glicose podem diminuir, caracterizando hipoglicemia ou, aumentar, sendo hiperglicemia (CAMPBELL, 2000).

O presente trabalho tem como objetivos relatar informações sobre a insulina e seus análogos, descrevendo o uso farmacoterapêutico e suas características farmacológicas, comparando a insulina e seus análogos em relação a farmacocinética e aplicabilidade clínica.

## 2 DIABETES MELLITUS

É a patologia mais importante do pâncreas endócrino, caracterizada pela elevação da concentração de glicose sérica. Possui como valor de diagnóstico uma concentração igual ou superior à 126mg/dL de glicose sérica de jejum, em duas ou mais situações, ou, superior à 200mg/dL em qualquer momento com presença de sintomas (SILVA, 2006). É uma das principais causas de mortalidade; doenças cardiovasculares; insuficiência renal; cegueira e amputação de membros inferiores (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2006).

O Diabetes tipo 1 há destruição de células beta pancreáticas que acarreta na deficiência absoluta de insulina endógena. O processo de destruição se deve a causa auto-imune ou idiopática. O desenvolvimento da doença pode ser de progresso rápido, geralmente em crianças e adolescentes ou de progresso lento, em adultos, a qual normalmente se deve à diabetes tipo 2 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2006).

## 3 FARMACOLOGIA DA INSULINA

A insulina é um hormônio com muitas funções fisiológicas, atuando na ativação

---

do transporte específico de glicose para entrada nas células; facilita a entrada de aminoácidos específicos no músculo; induz a síntese protéica; inibe a decomposição de lipídeos neutros em aminoácidos graxos e ativa as enzimas compreendidas em utilização aumentada de glicose, glicólise, glicogênese e lipogênese (KOROLKOVAS; FRANÇA, 2010).

A síntese da insulina inicia com a tradução do RNAm da insulina por meio dos ribossomos ligados ao retículo endoplasmático para formar um pré-pró-hormônio da insulina, sendo este clivado no retículo endoplasmático para formar a pró-insulina, a qual também será clivada, no aparelho de Golgi, para formar a insulina que é revestida nos grânulos secretores (GUYTON; HALL, 2006).

As formulações de insulina são obtidas por extração de pâncreas bovino e suíno, através da biossíntese de DNA recombinante e semisíntese por conversão enzimática (KOROLKOVAS; FRANÇA, 2010). A insulina humana ativa pode ser sintetizada por bactérias *E. coli* modificadas, fazendo com que cada população produza uma cadeia, A ou B, as quais misturadas formam a insulina ativa (CAMPBELL, 2000).

Os tecidos-alvo mais importantes da ação da insulina são fígados, músculo e tecido adiposo (SILVA, 2006). O fígado e os rins são os dois principais órgãos que degradam a insulina, normalmente o fígado faz depuração de 60% da insulina circulante e os rins removem cerca de 35% do hormônio circulante (KATZUNG, 2005).

O uso de insulina exógena e seus análogos podem causar um efeito adverso comum que é a hipoglicemia. Já a hiperglicemia de rebote ou efeito Somogyi pode ocorrer posterior a hipoglicemia induzida pela insulina (RANG et al, 2011). Outros efeitos adversos são reações alérgicas e inflamatórias no local da aplicação, perda temporária da acomodação visual e lipodistrofias (KOROLKOVAS; FRANÇA, 2010).

### **3.1 Insulinas e análogos**

São divididos em três tipos principais: os de ação curta, distribuídos nas categorias de ação curta e ultracurta ou rápida; ação intermediária e ação longa. As insulinas de ação ultracurta são a lispro, aspart e glulisina, de ação curta é a insulina regular, ação intermediária é a insulina NPH e lente e, de ação longa são as insulinas glargina, detemir e albulin (PORTH; KUNERT, 2004; PUIG, 2006).

As insulinas humanas são a insulina regular, lente, NPH e glargina. Os análogos de insulina humana são a insulina lispro, aspart, suas pré-misturas, glulisina, detemir e albulin. Os análogos de insulina são insulinas que sofreram modificações químicas na estrutura da molécula, conferindo características farmacocinéticas diferenciadas (KATZUNG, 2005; PUIG, 2006).

### **3.2 Insulinas de ação ultracurta**

As insulinas aspart e lispro fornecem uma reposição prandial mais fisiológica (KATZUNG, 2005). Os análogos de insulina de ação rápida ou ultrarrápida são importantes pois reduzem as variações das glicemias pós-prandiais, no diabético tipo 1 e 2 e em pacientes com hipoglicemia pós-prandial tardia ou noturna (PLANK; WUTTE; BRUNNER, 2002).

A lispro foi desenvolvida pela Eli Lilly (WALSH, 2003). Sua síntese partiu da inversão da prolina da cadeia B na posição 28 para a 29 com a lisina, sem alteração na ligação com o receptor e possuindo absorção e eliminação duas vezes mais rápida do que a humana (HIRSH, 2005).

A aspart foi o segundo análogo de insulina desenvolvido, na qual foi substituída a prolina da posição 28 da cadeia B por ácido aspártico (WALSH, 2003). Essa modificação diminui a interação entre monômeros, inibindo a auto-agregação da insulina, favorecendo uma absorção mais rápida por via subcutânea do que a insulina regular (KATZUNG, 2005; SILVA, 2006).

O mais novo análogo de insulina humana é a glulisina, sendo desenvolvida a partir da substituição do aminoácido aspargina da posição B3 por lisina e da lisina da posição B29 por glutamina (VÁZQUEZ-CARRERA; SILVESTRE, 2004). Sofre absorção duas vezes mais rápida que a insulina regular e atinge o pico plasmático duas vezes maior. Possui como desvantagem um possível potencial carcinogênico a longo prazo, por ter maior afinidade pelo receptor IGF-1, o qual aumenta a atividade mitogênica (RISTE; BATTES, 2003).

### **3.3 Insulina de ação curta**

A insulina regular é uma insulina zinco cristalina, solúvel, produzida por DNA recombinante. Seu início de ação é de 30 minutos após a injeção subcutânea, com duração de ação de até 8 horas, podendo ser administrada por via subcutânea, intramuscular e endovenosa (KATZUNG, 2005; SILVA, 2006).

É utilizada em casos emergenciais hiperglicêmicos, como a cetoacidose diabética (RANG et al., 2011). Possui tendência à formação de dímeros que se associam em torno dos íons de zinco, formando hexâmeros de insulina, essa conformação leva a um início tardio de ação e aumenta o tempo necessário para atingir ação máxima (KATZUNG, 2005).

Segundo Wajchenberg et al. (2000) em um estudo multicêntrico, randomizado e cruzado com diabéticos tipo 1 observou-se maior segurança e comodidade de uso da insulina lispro devido a insulina regular apresentar maior risco de hipoglicemia noturna, sendo então uma desvantagem dessa insulina.

### 3.4 Insulina de ação intermediária

São as insulinas protamina neutra de Hagedorn (NPH) ou isófana e a lente, estão apresentadas na forma de suspensão injetável subcutânea. A insulina NPH é a principal insulina de ação intermediária, possuindo absorção e início de ação mais tardios devido a associação da insulina com protamina, seu início de ação é de 1 à 4 horas (KATZUNG, 2005; PORTH; KUNERT, 2004).

A protamina é uma mistura de seis componentes, peptídeos ricos em arginina, que para formar um complexo isófano necessita de uma combinação de seis moléculas de insulina para cada molécula de protamina (KATZUNG, 2005).

Associação da insulina de ação intermediária com a insulina regular ou lispro ou aspart 2 vezes ao dia é usualmente escolhida para tratamento de pacientes com diabetes tipo 1 ou diabetes tipo 2 que requerem insulinoterapia intensiva (SILVA, 2006).

### 3.5 Insulina de ação longa

O primeiro análogo de ação longa aprovado para uso farmacológico foi a insulina glarginha, sendo desenvolvida com finalidade oposta aos análogos de ação curta, proporcionando uma concentração constante de insulina (RANG et al., 2011). Foi desenvolvida através da adição de duas moléculas de arginina no terminal C da cadeia B e substituição de arginina por glicina na posição A21 da cadeia A (BOLLI et al., 1999).

A insulina detemir é um análogo solúvel obtida com a adição de ácido mirístico na posição B29 (GOLMAND-LEVINE; LEE, 2005). Essa modificação permite a ligação reversível da insulina à albumina (LEPORE et al., 2000). Não possui pico de ação, devendo ser administrada uma dose maior que a insulina NPH (VAGE et al., 2003). Causa menos ganho de peso comparada com a insulina NPH e menor mitogenicidade do que a insulina humana por ter menor afinidade de ligação no receptor IGF-1. A duração de ação é de cerca de 20 horas (ARAGÓN et al., 2003).

A insulina albulin é um novo análogo de insulina de cadeia simples que pode ser produzida por leveduras ou células de mamíferos. Consiste na cadeia simultânea de B da insulina humana por um terminal NH<sub>2</sub> ligado a albumina sérica humana (DUTTAROY et al., 2005).

A insulina degludec é um análogo de insulina, de ação ultra longa, com duração superior à 42 horas. Fornece uma redução da glicemia estável, diminuindo o risco de hipoglicemia noturna quando comparado à glarginha (KEATING, 2013).

## 4. CONCLUSÃO

O diabetes é uma das doenças mais incidentes no mundo e possui um potencial

potencial de morbimortalidade alto. A insulina é a melhor escolha para o tratamento do diabetes tipo 1, por conta disso é tão estudada e surgem novas moléculas análogas da insulina humana para aumentarem a eficiência, comodidade e qualidade de vida do paciente diabético.

Este trabalho é uma revisão narrativa, de caráter descritivo e exploratório, sendo elaborado a partir da coleta de referências na literatura, em livros, artigos de revistas, periódicos e em meio eletrônico.

A partir dessas informações pode-se perceber que as alterações moleculares realizadas na insulina fornecem mudanças farmacocinéticas consideráveis, as quais permitem ajustes glicêmicos mais rápidos e duradouros, com menor incidência de efeitos colaterais indesejáveis e maior comodidade de uso aos pacientes.

## 5. REFERÊNCIAS

ARAGÓN, A.; et al. Lasnuevas insulinas. Revisión. **Inf Ter SistNacSalud**, v.28, n. 41-9, 2003.

BOLLI, G.B.; et al. Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. **Diabetología**. v.42, n.1151-67, 1999.

CAMPBELL, M.K. **Bioquímica**. Porto Alegre: Artmed, 2000.

DUTTAROY, A.; et al. Development of a long acting insulin analogue using albumin fusion technology. **Diabetes**, v.54, n.251-8, 2005.

GOLMAND-LEVINE. J.D.; LEE, K.W. Insulin detemir- A new basal insulin analog. **Ann Pharmacother**, v.39, n.502-7, 2005.

GUYTON, A.C; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

HIRSH, I. B. Drug therapy insulin analogues. **The New England Journal of Medicine**, v.1, n.352, 2005.

KATZUNG, B.G. **Farmacologia**: básica e clínica. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

KEATING, G. M. Insulin degludec and insulin degludec/insulin aspart: a review of their use in the management of diabetes mellitus. **Drugs**, v.73, n.6, 2013.

---

KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F. F. A. C. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. 17. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

LEPORE, H; et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargina, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. **Diabetes**. v.49, n.2142-8, 2000.

LODISH, H. et al. **Biologia Celular e Molecular**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

PLANK, J.; et al. A Direct Comparison of Insulin Aspart and Insulin Lispro in Patients With Type 1 Diabetes. **Diabetes Care**, v.25, n.2053-7, 2002.

PORTH, C.M; KUNERT, M.P. **Fisiopatologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

PUIG, M.E.L. Análogos de insulina. **Revista Cubana de Endocrinologia**. Havana, v.17,n.3, 2006.

RANG, H. P.; et al..**Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

RASKIN, P.; ZIB. I. Novel insulin analogues and its mitogenic potential. **Diabetics, Obesity and Metabolism**. v.1, n.1, 2006.

RISTE, S.; BATTES, P.C. Effects of rapid-acting insulin analogs on overall glycemic control in type 1 and 2 diabetes mellitus. **Diabetes ThecnolTher**, v.5, n.2, 2003.

SILVA, P. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Diabetes Mellitus**. Brasília, 2006.

VÁZQUEZ-CARRERA. M.; SILVESTRE, J.S. Insulin analogues in the management of diabetes. **Methods Fin ExpClinPharmaol**, v.26, n.1, p.445-61, 2004.

WALSH, G. Biopharmaceuticals, Biochemistry and Biotechnology. **Hormones of Therapeutic interest**, v.2, n.1, 2003.