



Artículo de texto completo en acceso abierto

REVISAR

Efectos de la insulina tópica en la cicatrización de heridas: una revisión de la evidencia animal y humana

Este artículo fue publicado en la siguiente revista de Dove Press:
Diabetes, síndrome metabólico y obesidad: objetivos y terapia

Jiao Wang
Jixiong Xu

Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Primer Hospital Afiliado de la Universidad de Nanchang, Nanchang, República Popular China

Abstracto:La curación de heridas es un proceso biológico complejo que repara los tejidos dañados y restaura la integridad de la piel. Durante casi un siglo se ha informado que la insulina, un potente factor de curación de heridas, induce una rápida recuperación de diversas heridas, como lo demuestran numerosos estudios en humanos y animales. Aunque muchos estudios han abordado el efecto curativo de la insulina sistémica en quemaduras, sólo unos pocos han investigado la eficacia de la insulina tópica. Por lo tanto, este estudio tuvo como objetivo revisar la evidencia de los efectos de la insulina tópica en la cicatrización de heridas, incluidas las de diabéticos y no diabéticos. Los estudios clínicos y en animales presentados respaldan que la insulina tópica mejora la cicatrización de heridas a través de varios mecanismos sin causar efectos secundarios. Además, varios apósitos para heridas aceleran la cicatrización de las heridas con una administración controlada y sostenida de insulina bioactiva. Por lo tanto,

Palabras clave: curación de heridas, terapia con insulina, revisión

Introducción

Las heridas a menudo se clasifican en heridas agudas, como heridas quirúrgicas y por quemaduras, y heridas crónicas, como úlceras del pie diabético y úlceras por presión. La diabetes mellitus es el principal motivo de heridas crónicas y que no cicatrizan. En los Estados Unidos, las heridas crónicas afectan aproximadamente a 6,5 millones de pacientes y se gastan aproximadamente 25 mil millones de dólares anualmente en el tratamiento de estas heridas.¹ Por tanto, la cicatrización de heridas se reconoce cada vez más como un problema de salud pública. Aunque los factores de crecimiento y las células madre han demostrado eficacia para promover la cicatrización de heridas,²⁻⁴ Estas terapias son muy costosas y su seguridad aún debe evaluarse. Por lo tanto, las estrategias seguras y de bajo costo para mejorar la cicatrización de heridas serán de gran valor social y económico.

Un estudio anterior ha demostrado que la insulina desempeña un papel vital en la cicatrización de heridas.⁵ La insulina es una hormona peptídica y un factor de crecimiento que puede restaurar la piel dañada.^{6,7} Además, debido a su bajo coste, la incorporación de insulina en los apósitos para heridas puede ser un remedio deseable para acelerar la curación.⁸ De hecho, el tratamiento sistémico con insulina reduce las infecciones después de procedimientos quirúrgicos en pacientes diabéticos y mejora la curación de las úlceras por presión;⁹ sin embargo, este tratamiento tiene el inconveniente de inducir hipoglucemia e hipopotasemia. Por el contrario, la insulina tópica mejora la cicatrización de heridas sin cambiar los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos y no diabéticos.¹⁰ Hrynyk et al han revisado una evidencia temprana de que la insulina afecta la recuperación de una herida por quemadura.¹¹ Aunque muchos estudios han abordado el efecto curativo de los medicamentos sistémicos.

Correspondencia: Departamento de Endocrinología y Metabolismo de Jixiong Xu, Primer Hospital Afiliado de la Universidad de Nanchang, No. 17 Yongwaizheng St., Nanchang, Provincia de Jiangxi 330006, República Popular China
Teléfono +86 13307086069

Envíe un correo electrónico a jixiong.Xu@ncu.edu.cn

envía tu manuscrito | www.dovepress.com

Palomaprensa    
<http://doi.org/10.2147/DMSO.S237294>

Diabetes, síndrome metabólico y obesidad: objetivos y terapia 2020:13 719-727

719



© 2020 Wang y Xu. Este trabajo está publicado y autorizado por Dove Medical Press Limited. Los términos completos de esta licencia están disponibles en <https://www.dovepress.com/terms.php> e incorporar la licencia Creative Commons Attribution - No comercial (unported, v3.0) (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>). Al acceder al trabajo usted acepta los Términos. Se permiten usos no comerciales de la obra sin ningún permiso adicional de Dove Medical Press Limited, siempre que la obra esté debidamente atribuida. Para obtener permiso para el uso comercial de este trabajo, consulte los párrafos 4.2 y 5 de nuestros Términos (<https://www.dovepress.com/terms.php>).

insulina en heridas por quemaduras, sólo unos pocos han investigado la eficacia de la insulina tópica. Por lo tanto, este estudio tuvo como objetivo revisar la evidencia del efecto de la insulina tópica en la cicatrización de heridas, incluidas las de diabéticos y no diabéticos.

La biología de la curación de heridas

La cicatrización de heridas comprende varias fases superpuestas: hemostasia, inflamación, proliferación y remodelación. La hemostasia es el primer paso del proceso de curación después de una lesión. Los principales factores que afectan esta fase son la vasoconstricción, la degranulación y agregación plaquetaria y el depósito de fibrina.¹²

La fase de inflamación se caracteriza por un aumento de la permeabilidad capilar y la migración celular al tejido de la herida. Los neutrófilos son las primeras células que se infiltran en el tejido lesionado para esterilizar las heridas y liberar proteasas para eliminar la matriz extracelular desnaturalizada (MEC).¹³ Posteriormente, los monocitos se transforman en macrófagos a medida que ingresan al sitio de la herida, regulados por la proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1), el factor de crecimiento- β (TGF- β) y otras citoquinas.¹⁴

Estas células están asociadas no sólo con la respuesta inflamatoria sino también con la resolución del coágulo de fibrina, la angiogénesis y la reepitelización.

Las características cardinales de la fase proliferativa son la reepitelización, la angiogénesis y la fibroplasia. La restauración epidérmica comienza con la migración y proliferación de queratinocitos estimulada por el factor de crecimiento α (TGF- α).¹⁵ La angiogénesis es promovida principalmente por citocinas, como el TGF- β y el factor de crecimiento epidérmico vascular (VEGF).¹⁴ Los fibroblastos migran, proliferan y producen componentes de la MEC, lo que lleva a la formación de tejido de granulación dentro del sitio de la herida.

La fase final de la cicatrización de heridas es la remodelación del tejido, que continúa durante 6 a 24 meses después de la lesión inicial. Esta fase implica regresión vascular y remodelación del tejido de granulación, además de la formación de nuevos componentes de la ECM.

Mecanismos del efecto de la insulina tópica sobre la cicatrización de heridas

La insulina tópica mejora la cicatrización de heridas al regular las respuestas oxidativas e inflamatorias. El tratamiento con insulina disminuye los niveles de especies reactivas de oxígeno, que pueden inducir efectos nocivos sobre los lípidos, las proteínas y el ADN en las quemaduras de ratas.^{dieciséis} Además, la insulina tópica induce el reclutamiento temprano de neutrófilos y ejerce un efecto antiinflamatorio en las heridas al aumentar el número de M2.

macrófagos y niveles de IL-10 para eliminar tejidos muertos.¹⁷

In vitro, la insulina facilita la quimiotaxis y la fagocitosis de los macrófagos, así como la secreción de mediadores inflamatorios al regular la expresión de MCP-1 en los sitios de las heridas.¹⁷

Además, la aplicación tópica de insulina en las heridas de la piel mejora la migración de queratinocitos, acelera la reepitelización y aumenta la reacción fibroblástica. La migración y diferenciación de queratinocitos inducida por insulina dependen del receptor de insulina, pero dependen del EGFR; además, este efecto está mediado por la vía PI3K-Akt-Rac1.¹⁸ El tratamiento tópico con insulina en la piel quemada mejora la deposición y maduración del colágeno, como lo demuestra el aumento de los niveles de hidroxiprolina.^{dieciséis}

Además de regular la reepitelización y las respuestas inflamatorias en los tejidos de las heridas, la insulina también ejerce un efecto angiogénico sobre las heridas. La insulina tópica aumenta la cantidad de vasos sanguíneos recién formados en los tejidos en curación.^{dieciséis} Además, la inyección subcutánea de insulina estimula la migración de células endoteliales microvasculares y la formación de tubos endoteliales. Estos efectos biológicos están asociados con la señalización PI3K-Akt-SREBP1.¹⁹ Además, cada vez hay más pruebas de que la insulina tópica tiene efectos proangiogénicos y de maduración de los vasos en las heridas diabéticas, probablemente al restaurar la señalización alterada de la insulina, como las vías PI3K/Akt y MAPK/ERK, y al aumentar la expresión de VEGF y angiopoyetina-1. ^{.20}

Evidencia de insulina tópica para la curación de heridas

La aplicación tópica de insulina para la cicatrización de heridas se remonta a los años 60 y 70.²¹ El uso de insulina tópica para curar heridas disminuyó después de esa época, pero se realizaron pocos estudios hasta finales de los años 90. Recientemente, se han utilizado con éxito soluciones, aerosoles, cremas y apósitos de insulina para tratar heridas diabéticas y no diabéticas.²² Además, la insulina tópica ha atraído continuamente la atención con el desarrollo de materiales más avanzados para la liberación a largo plazo de insulina bioactiva. La importancia de la insulina tópica en la cicatrización de heridas se resumió en [Figura 1](#).

Estudios con animales

Zhang et al (2007) identificaron que la inyección local de suspensión de insulina zinc de acción prolongada (0,25 U) acelera la cicatrización de heridas en el sitio del trasplante de piel sin causar efectos secundarios sistémicos.²³ Los autores inyectaron insulina en cinco sitios alrededor de la base de la herida cada dos días, y el

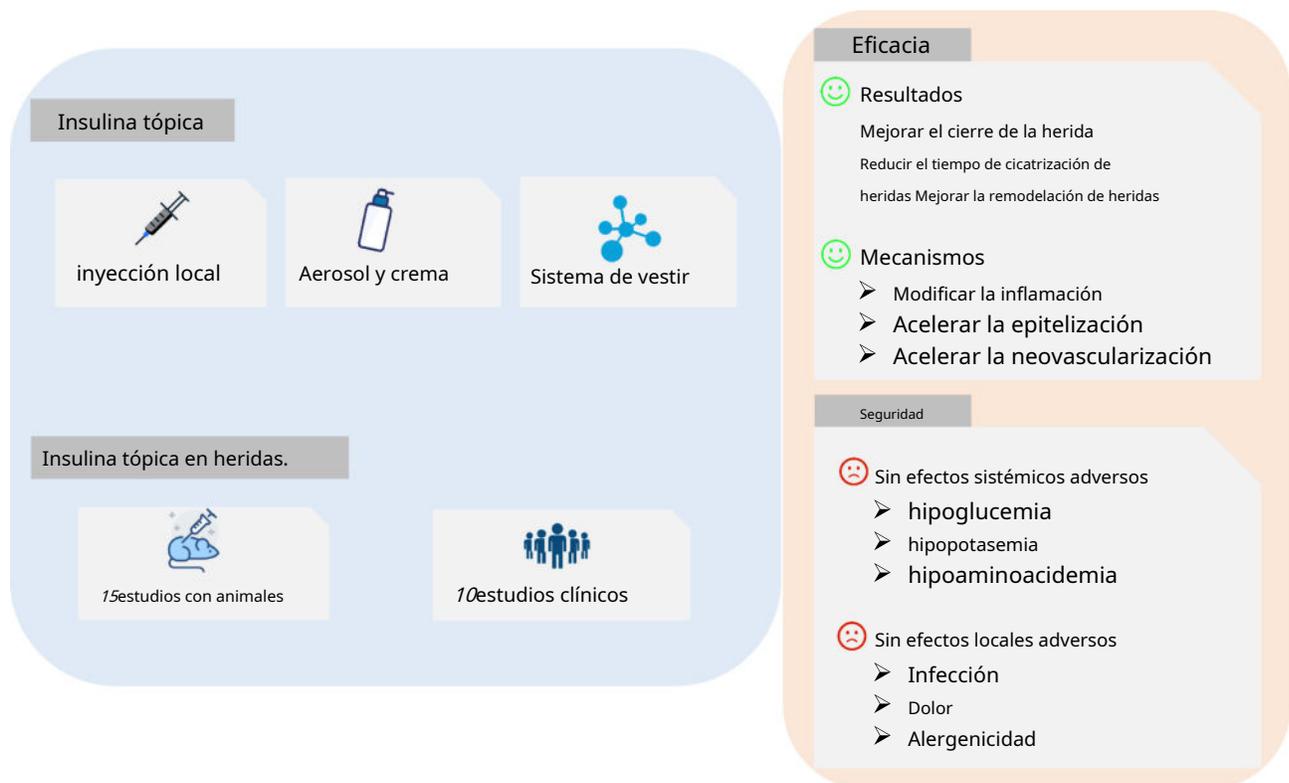


Figura 1 El resumen de la insulina tópica en la cicatrización de heridas. La aplicación de insulina tópica consiste en una inyección local, un aerosol y una crema de insulina y un sistema de administración de apósitos. Este estudio incluye 15 estudios en animales y 10 estudios clínicos de insulina tópica para heridas. Los resultados mostraron que la insulina tópica puede mejorar el cierre de la herida, reducir el tiempo de cicatrización y mejorar la remodelación de la herida modificando la inflamación, acelerando la epitelización y la neovascularización. No se observaron efectos sistémicos adversos (hipoglucemia, hipopotasemia, hipoaminoacidemia) ni efectos locales adversos (infección, dolor, alergenidad).

El tiempo de cicatrización de la herida fue de $11,2 \pm 2,3$ días, más rápido que el del grupo control ($15,1 \pm 4,1$ días; $p = 0,02$). De manera similar, Zagon et al (2007) administraron gotas para los ojos que contenían 1, 2 y 5 U de insulina a ratas diabéticas con abrasión corneal cuatro veces al día durante 7 días, lo que resultó en una reepitelización corneal más rápida y un tamaño de heridas más pequeño que en el grupo de control. , sin cambiar el nivel de glucosa sérica, el espesor corneal y la presión intraocular.²⁴ El estudio demostró que el tratamiento con insulina tópica promueve la curación del epitelio de la superficie ocular después de heridas corneales. Además, Cruz-Cazarim et al (2019) informaron que las micropartículas cargadas de insulina (50 μ L, 1 UI/mL de insulina) aplicadas diariamente en cada ojo durante 15 días normalizaron el volumen del líquido lagrimal, el espesor de la córnea y la morfología de las células corneales protegidas en ratas diabéticas. con síndrome de ojo seco y lesiones corneales.²⁵

Dado el costo y la fácil administración de la insulina, algunos estudios han evaluado la eficacia de la solución o crema de insulina en la cicatrización de heridas. Apikoglu et al (2010) demostraron que la aplicación de una solución de insulina dos veces al día durante 15 días mejora la cicatrización de heridas en ratas diabéticas y no diabéticas al acortar el tiempo necesario para la epitelización completa.²⁶

Negrini et al (2017) también demostraron que la solución de insulina promueve la curación en *Trachemys scripta elegans* con heridas de segunda intención.²⁷ Además, Chen et al (2012) informaron que el tiempo de cierre de la herida de escisión se redujo de 7 a 5 días en animales tratados con solución de insulina, y este hallazgo se asocia con una mejor respuesta inflamatoria, reepitelización y remodelación del colágeno en las heridas del grupo tratado con insulina.¹⁷

Asimismo, Lima et al (2012) informaron que la crema de insulina (0,5 U/100 g) aplicada diariamente durante 8 días reduce el tiempo de cicatrización de heridas en ratas diabéticas al revertir la transducción de señales defectuosa de AKT y ERK.²⁰ Además, el tratamiento también aumenta la expresión de VEGF y del factor 1α derivado de células estromales en el tejido herido. Azevedo et al (2016) también investigaron el efecto de la crema de insulina (0,5 U/100 g) aplicada diariamente durante 26 días en quemaduras de segundo grado en ratas control y diabéticas; Los resultados mostraron que la crema de insulina aumenta la infiltración de células inflamatorias y la deposición de colágeno en ratas diabéticas, mientras que las ratas no diabéticas no muestran tales efectos.²⁸

Para lograr una liberación sostenida y dinámica de insulina bioactiva, los biomateriales como apósitos para heridas han atraído

atención cada vez mayor en los últimos años. Zhao et al (2017) evaluaron la eficacia de hidrogeles que contienen insulina y fibroblastos como apósitos bioactivos para ratas diabéticas.⁸ En particular, la liberación de insulina de los hidrogeles se aceleró al aumentar el nivel de glucosa y disminuir el PH del medio. Los resultados revelaron que la aplicación de insulina e hidrogeles incorporados con fibroblastos mejora el proceso de curación de las heridas diabéticas el día 6 después de la herida que los hidrogeles incorporados con PBS con mayor neovascularización y deposición de colágeno. Además, Besson et al (2017) exploraron el efecto de la insulina (50 U) en complejo con ciclodextrinas en las heridas cutáneas por escisión.²⁹ La concentración más alta de insulina sérica se detectó a los cuatro y siete días en las heridas tratadas con el complejo, mientras que no se detectó insulina sérica en las heridas tratadas con gel de insulina. La insulina y los geles complejados estimularon significativamente la proliferación de queratinocitos después de cuatro días de tratamiento; sin embargo, este efecto se mantuvo durante siete días sólo en heridas tratadas con geles complejados. También encontraron que la neovascularización era más constante y prolongada con una liberación más lenta de insulina complejada.

Recientemente, los sistemas de administración de insulina, como las nanopartículas y los andamios nanofibrosos, son estrategias prometedoras para la curación de heridas. Abdelkader et al (2018) compararon la eficacia de la insulina en sus formas libre y nanoencapsulada en ratas diabéticas y no diabéticas con una herida recién extirpada.³⁰ Los resultados mostraron que la insulina encapsulada aumenta la tasa de curación en heridas no diabéticas, mientras que la insulina libre no muestra tal efecto. En la cohorte de diabéticos, tanto la insulina libre como la insulina nanoencapsulada mejoran la cicatrización de heridas, en comparación con los controles. Ehterami et al (2018) estudiaron el efecto de apósitos cargados con nanopartículas de insulina-quitosano en la curación de heridas cutáneas en ratas.³¹ Los resultados mostraron que las heridas cubiertas con este apósito alcanzaron un cierre casi completo, en comparación con aquellas cubiertas con gasa estéril, que mostraron sólo casi un 45% de reducción del tamaño de la herida. Este apósito para heridas cargado con nanopartículas no solo logra una liberación lenta de insulina sino que también mejora con éxito la proliferación de fibroblastos de ratón. De manera similar, Kaur et al (2019) informaron que las nanopartículas de plata con insulina aceleraron la curación de heridas diabéticas al modular el equilibrio de las citocinas pro y antiinflamatorias en el sitio de la herida.³² Lee et al (2019) informaron que los andamios nanofibrosos cargados de insulina núcleo-cubierta aceleraron la reparación de heridas diabéticas al promover la epitelización.³³ Además, Li et al (2019) informaron que la insulina conjugada con queratina del cabello humano promovió la cicatrización de heridas en ratas con heridas de espesor total al estimular

migración celular.³⁴ En conjunto, estos estudios indican que los apósitos cargados de insulina pueden mejorar la cicatrización de heridas mediante una liberación sostenida. Los estudios en animales antes mencionados se resumen en [tabla 1](#).

Estudios clínicos

Van Ort y Gerber (1976) realizaron un estudio piloto para evaluar el efecto de la insulina tópica en las úlceras de decúbito.³⁵ Seis sujetos experimentales fueron tratados con atención de enfermería de apoyo de rutina + insulina regular (10 U) dos veces al día durante 5 días, y ocho sujetos de control solo recibieron atención de enfermería de apoyo de rutina. Hubo una diferencia significativa en la tasa de curación de heridas entre los grupos de tratamiento y control al día 15, sin eventos adversos ni hipoglucemia. Los resultados sugirieron que la insulina es un agente seguro y eficaz para curar úlceras de decúbito pequeñas y sin complicaciones. Rezvani et al (2009) realizaron un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para determinar el efecto de la insulina tópica en 45 pacientes con heridas agudas y crónicas en las extremidades no infectadas.³⁶

A los sujetos se les administraron aleatoriamente aerosoles de insulina cristalina (10 U) o solución salina dos veces al día. La tasa media de curación fue de 46,09 mm²/día en el grupo de tratamiento y 32,24 mm²/día en el grupo de control (P = 0,029), independientemente del tamaño inicial de la herida. No se observaron signos ni síntomas de hipoglucemia en los grupos de tratamiento ni después de la aplicación de insulina. No se produjo ninguna infección de la herida ni sangrado incontrolado de la herida durante el período de tratamiento y ninguno de los sujetos tuvo dolor local. Estos resultados inconsistentes pueden deberse a la dosis y forma de la insulina.

Attia et al (2014) compararon la eficacia de la insulina cristalina regular tópica (que contiene zinc), la solución acuosa de cloruro de zinc y la solución salina para curar heridas cutáneas abiertas y sin complicaciones.³⁷ Noventa pacientes fueron divididos aleatoriamente en tres grupos: grupo de insulina regular (grupo I), grupo de solución acuosa de cloruro de zinc (grupo II) y grupo de solución salina (grupo III). Los grupos I y II muestran una mejor cicatrización de heridas en comparación con el grupo de control; sin embargo, la insulina regular muestra mayor eficacia que la solución acuosa de zinc. No hubo diferencias significativas en los niveles de glucosa antes y después de la aplicación. Además, Stephen et al (2016) realizaron un ensayo controlado aleatorio para comparar el efecto de una gasa impregnada de solución salina normal y un apósito de insulina sobre las úlceras por presión.³⁸ Cincuenta participantes fueron asignados al azar para recibir un vendaje de gasa con solución salina normal o un vendaje de insulina dos veces al día durante 7 días. Al séptimo día, el área media de la herida había disminuido de 9,61 ± 6,39 cm²(día 1) a

tabla 1 Las características de los estudios con animales incluidos

Tipo de herida	Forma de insulina	Dosis	Ruta de Solicitud	Observación Tiempo	Recomendaciones	Referencia
Heridas en la zona donante de piel	Insulina de acción prolongada-suspensión de zinc	0,25U, cada otro día	Local subcutáneo inyección	En los días 0 a días 12	La inyección local de insulina aceleró la cicatrización de heridas en el sitio del trasplante de piel sin causar efectos secundarios sistémicos.	[23]
córnea diabética abrasión	insulina bovina solución	20µL, 4 veces al día durante 7 días	Actual	A los 16, 24, 40 horas y 14 días después de la lesión	La insulina tópica redujo el tamaño de la herida al mejorar la epitelización sin riesgo de hipoglucemia.	[24]
Ojo seco diabético síndrome y córnea lesiones	quitosano micropartículas con recombinante humano insulina	50µL, diariamente durante 15 días	Actual	Los días 0, 5, 10 y 15	La insulina tópica normalizó el volumen del líquido lagrimal, el espesor de la córnea y la morfología de las células corneales protegidas.	[25]
Diabéticos y no cutáneo diabético heridas	humano normal insulina	20µL, dos veces al día durante 15 días	Actual	A los 15 días postheridas	La insulina tópica aceleró la cicatrización de heridas en ratas con o sin diabetes.	[26]
Segunda intención heridas	insulina porcina solución diluida en glicerol	5 UI/mL, diariamente durante 7 días	Actual	Los días 2, 7, 14, 21 y 28	La insulina tópica modificó la respuesta inflamatoria y promovió la cicatrización de heridas.	[27]
Heridas por escisión	insulina bovina	0,03U diluidos en 20 ml de solución salina, diariamente durante 7 días	Actual	Los días 1, 2, 3, 5 y 7	La insulina tópica mejoró la epitelización y la remodelación del colágeno.	[17]
Escisión diabética heridas	humano regular crema de insulina	0,5 U/100 g, diariamente durante 8 días	Actual	En los días 4 y 8	La insulina tópica redujo el tiempo de curación de las heridas de ratas diabéticas.	[20]
Quemadura diabética	humano regular crema de insulina	0,5 U/100 g, diariamente durante 26 días	Actual	En los días 7, 14, y 26	La crema de insulina disminuyó la infiltración de células inflamatorias y aumentó el colágeno. Deposición en ratas diabéticas.	[28]
Heridas cutáneas de espesor total para diabéticos	Hidrogel con solución de insulina	0,5 ml, diariamente durante 18 días	Actual	En los días 6, 12, y 18	Hidrogel con insulina promovió la neovascularización y la deposición de colágeno y, por lo tanto, mejoró la cicatrización de las heridas diabéticas.	[8]
Heridas cutáneas por escisión	Humano insulina recombinante complejado con ciclodextrinas	50U, diariamente durante 14 días	Actual	Los días 4, 7, 10 y 14	Insulina complejada con Las ciclodextrinas estimularon la epitelización y Neovascularización de la cicatrización de heridas cutáneas en ratas.	[29]
Diabéticos y no heridas extirpadas diabéticos	Nanopartículas con humano recombinante insulina	5,2 × 10 ⁻³ µM, liberación sostenida	Actual	Los días 12 y dieciséis	La insulina nanoencapsulada mejoró la cicatrización de heridas en ratas con heridas diabéticas y no diabéticas.	[30]
Heridas por escisión de espesor total	cargado de insulina quitosano	Liberación sostenida	Actual	Los días 7 y 14	El apósito de quitosano cargado de insulina aceleró el cierre de la herida.	[31]

(Continuado)

Tabla 1 (Continuado).

Tipo de herida	Forma de insulina	Dosis	Ruta de Solicitud	Observación Tiempo	Recomendaciones	Referencia
Heridas de escisión de espesor total para diabéticos	Nanopartículas con recombinante humano insulina	50 µl, sostenido liberar	Actual	En los días 5 y 11	La insulina tópica promovió la remodelación de la herida al Modular el equilibrio de las citoquinas inflamatorias en el sitio de la herida.	[32]
Heridas de escisión de espesor total para diabéticos	Nanofibros andamios con glargina	1 ml, sostenido liberar	Actual	Los días 3, 7 y 14	La insulina tópica promovió la reparación de heridas diabéticas a través de epitelización	[33]
Heridas por escisión de espesor total	conjugado con queratina hidrogel de insulina	0,1 U/ml, sostenida liberar	Actual	En los días 7, 14 y 21	queratina del cabello humano La insulina conjugada promovió la cicatrización de heridas al estimular la migración celular.	[34]

6,24±4,33cm²(P <0,01) en el grupo de insulina, y de 11,79±8,97cm²(día 1) a 11,43 ± 9,06 cm²en el grupo de solución salina (P = 0,566). No se observaron eventos adversos ni cambios en los niveles de glucosa en ambos grupos. Estos estudios evaluaron efectos sistémicos adversos como hipoglucemia, hipopotasemia, hipoaminoacidemia, vértigo y dolor de cabeza, así como efectos locales adversos como infección de heridas, sangrado, alergenidad y dolor relacionados con la administración de insulina. En conjunto, estos estudios sugirieron que el tratamiento con insulina tópica es seguro y eficaz para las heridas no diabéticas.

Varios estudios han explorado el efecto de la insulina tópica en la cicatrización de heridas en diabéticos. Lima et al (2012) realizaron un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo para evaluar el efecto de la insulina tópica en 22 pacientes con heridas diabéticas.²⁰ Los sujetos fueron asignados aleatoriamente para recibir tratamiento con crema de insulina (n=11) o crema de placebo (n=11) durante 8 semanas. Al final de la octava semana, los 10 pacientes que recibieron crema de insulina presentaron una mejora significativa en la cicatrización de las heridas, mientras que el grupo placebo no mostró tal efecto. Martínez et al (2013) investigaron el efecto de la administración local de insulina en 8 pacientes diabéticos con heridas diabéticas agudas y crónicas.³⁹ La mitad de la superficie de la herida de cada paciente se trató con insulina (10 U) al día durante 14 días, mientras que la otra mitad no se trató con insulina. Hubo diferencias significativas en el número de vasos, el porcentaje de fibrosis y la temperatura media entre los grupos tratados con insulina y los tratados con placebo. Cinco años después, el grupo de Martínez realizó un estudio similar en 10 pacientes con heridas agudas de espesor total.⁴⁰ Una diferencia significativa en el nuevo buque.

se observó crecimiento en el sitio tratado con insulina, en comparación con el sitio tratado con solución salina; sin embargo, no hubo diferencias significativas en el porcentaje de fibrosis entre las dos zonas.

Además, Zhang et al (2016) exploraron el efecto de la inyección local de insulina sobre el nivel de glucosa en sangre sistémica y la cicatrización de heridas en pacientes con úlcera del pie diabético.⁴¹ Los autores inyectaron la mitad de la dosis de insulina calculada en la base de la úlcera y la otra mitad por vía subcutánea en el abdomen del grupo experimental (n=18), mientras que al grupo de control (n=14) se le inyectó por vía subcutánea la dosis completa. dosis de insulina en el abdomen dos veces al día durante 7 días. El grupo de insulina mostró una formación significativamente mayor de tejido de granulación y nuevos vasos, en comparación con el grupo de control; sin embargo, el nivel de glucosa en sangre en ayunas en ambos grupos no fue significativamente diferente.

Recientemente, se han investigado exhaustivamente los sistemas de administración de insulina, como el gel de quitosano liposomal, aplicado en la cicatrización de heridas. Bhattani et al (2019) realizaron un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo para evaluar el efecto de la insulina tópica en 110 pacientes con úlceras del pie diabético.⁴² Los sujetos fueron asignados para recibir tratamiento con apósitos de gasa con insulina (n=55) o apósitos de gasa con solución salina (n=55) durante 2 semanas. Al final de la segunda semana, el diámetro medio de la herida fue de 2,46 ± 0,57 cm en el grupo de insulina tópica, mientras que fue de 3,90 ± 0,76 cm en el grupo de solución salina (P = 0,022). Dawoud et al (2019) exploraron el efecto del gel liposomal mucoadhesivo de insulina en pacientes con heridas crónicas en diferentes partes del cuerpo.⁴³ Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir tratamiento con gel de quitosano liposomal cargado de insulina (n = 10) o gel liposomal de quitosano.

Tabla 2 Las características de los estudios clínicos incluidos

Tipo de herida	Número de sujetos		Intervención	Control	Resultados	Referencia
	Intervención	Control				
Úlceras de decúbito	6	8	Rutina apoyo cuidados de enfermería + insulina tópica	Rutina apoyo cuidado de enfermera	La insulina es un agente seguro y eficaz para las úlceras de decúbito pequeñas y no complicadas.	[35]
No infectados agudo y crónico heridas en las extremidades	23	22	Insulina tópica	Salina	La insulina tópica fue un tratamiento seguro y eficaz para las heridas agudas y crónicas de las extremidades no infectadas.	[36]
Abierto sin complicaciones heridas cutáneas	30	60	tópico regular insulina cristalina (que contiene zinc)	zinc acuoso cloruro solución, Salina	La solución de insulina y zinc mejoró la cicatrización de heridas que el grupo de solución salina, especialmente el grupo de insulina.	[37]
Grado 2 o 3 úlcera de presión	25	25	aderezo de insulina	aderezo salino	La insulina tópica redujo el tamaño de las úlceras por presión.	[38]
Úlceras diabéticas	11	11	crema de insulina	Placebo	La crema tópica de insulina mejoró notablemente la cicatrización de heridas	[20]
Agudo y crónico heridas diabeticas	4	4	Insulina tópica	Placebo	La insulina tópica mejoró la formación de nuevos vasos sanguíneos y aumentó la fibrosis.	[39]
De espesor total heridas agudas	5	5	Atención estándar + insulina tópica	Cuidado estándar + solución salina	La insulina tópica mejoró la angiogénesis en heridas agudas.	[40]
Úlcera del pie diabético	18	14	inyección local	Salina	La inyección local de insulina promovió la cicatrización de heridas al mejorar el crecimiento del tejido de granulación.	[41]
pie diabético úlceras	55	55	Insulina tópica	Placebo	Los apósitos de gasa con insulina redujeron el tamaño de las úlceras del pie diabético.	[42]
Heridas crónicas	10	5	cargado de insulina quitosano liposomal gel	liposomal gel de quitosano	La insulina tópica promovió la tasa de curación de heridas sin hipoglucemia.	[43]

gel de quitosano (n=5) diariamente durante 8 semanas. Los resultados mostraron una mejora significativa en la tasa de curación de heridas en el grupo de prueba ($36,67 \pm 12,179$ mm²/día) que el grupo control ($2,27 \pm 1,034$ mm²/día), con magnífica reducción del eritema de la úlcera y sin signos de hipoglucemia. Los estudios clínicos antes mencionados se resumen en [Tabla 2](#).

Conclusión

En conjunto, estos estudios clínicos y en animales respaldan que la insulina tópica mejora la cicatrización de heridas a través de varios mecanismos sin causar efectos secundarios. Además, varios apósitos para heridas aceleran la cicatrización de las heridas con una administración controlada y sostenida de insulina bioactiva. Por lo tanto, la insulina tópica ha sido apreciada en el campo de la cicatrización de heridas y

Se necesitan más estudios para mejorar nuestra comprensión del papel de la insulina en la curación de diversas heridas.

Abreviaturas

ECM, matriz extracelular; MCP-1, proteína quimiotáctica de monocitos-1; TGF- β , factor de crecimiento- β ; TGF- α , factor de crecimiento α ; VEGF, factor de crecimiento epidérmico vascular; IL-10, interleucina-10.

Expresiones de gratitud

Agradecemos sinceramente a todos los autores por sus contribuciones a este artículo. Especialmente, agradecemos a Honghong Liu por su orientación.

Fondos

El apoyo fue proporcionado por subvenciones de los Fondos Nacionales de Ciencias Naturales de China (Nos. 81760168) y los Fondos de Investigación de la Comisión de Salud del Departamento Provincial de Jiangxi de China (Nos. 20185092 y 20185077).

Divulgación

Los autores informan que no existen conflictos de intereses en este trabajo.

Referencias

- Sen CK, Gordillo GM, Roy S, et al. Heridas en la piel humana: una amenaza importante y creciente para la salud pública y la economía. *Regenerador reparador de heridas*.2009;17(6):763–771. doi:10.1111/wrr.2009.17.número-6
- Hassan WU, Greiser U, Wang W. Papel de las células madre derivadas del tejido adiposo en la cicatrización de heridas. *Regenerador reparador de heridas*.2014;22(3):313–325. doi:10.1111/wrr.12173
- Barrientos S, Brem H, Stojadinovic O, Tomic-canic M. Aplicación clínica de factores de crecimiento y citoquinas en la cicatrización de heridas. *Regenerador reparador de heridas*.2014;22(5):569–578. doi:10.1111/wrr.12205
- Nie C, Yang D, Xu J, Si Z, Jin X, Zhang J. Las células madre derivadas del tejido adiposo administradas localmente aceleran la cicatrización de heridas mediante la diferenciación y la vasculogénesis. *Trasplante de células*.2011;20(2):205–216. doi:10.3727/096368910X520065
- Oryan A, Alemzadeh E. Efectos de la insulina en la cicatrización de heridas: una revisión de evidencias animales y humanas. *Ciencias de la vida*.2017;174:59–67. doi:10.1016/j.lfs.2017.02.015
- Wang L, Yang B, Jiang H, et al. El estudio del mecanismo molecular de la insulina para promover la cicatrización de heridas en condiciones de alto contenido de glucosa. *Bioquímica de células*.2019;120(9):16244–16253.
- Kakanj P, Moussian B, Gronke S, et al. La insulina y TOR envían señales en paralelo a través de FOXO y S6K para promover la cicatrización de heridas epiteliales. *Comuna Nacional*.2016;7:12972. doi:10.1038/ncomms12972
- Zhao L, Niu L, Liang H, Tan H, Liu C, Zhu F. Hidrogeles inyectables de respuesta dual de pH y glucosa con insulina y fibroblastos como apósitos bioactivos para la cicatrización de heridas en diabéticos. *Interfaces ACS Appl Mater*.2017;9(43):37563–37574. doi:10.1021/acsami.7b09395
- Vatankhah N, Jahangiri Y, Landry GJ, Moneta GL, Azarbal AF. Efecto del tratamiento con insulina sistémica sobre la cicatrización de heridas en diabéticos. *Regenerador reparador de heridas*.2017;25(2):288–291. doi:10.1111/wrr.2017.25.edición-2
- Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Eficacia de la insulina tópicamente en la cicatrización de heridas: una revisión sistemática preliminar y un metanálisis de ensayos controlados aleatorios. *Regenerador reparador de heridas*.2017;25 (2):279–287. doi:10.1111/wrr.2017.25.edición-2
- Hrynyk M, Neufeld RJ. Insulina y cicatrización de heridas. *Quemaduras*.2014;40 (8): 1433–1446. doi:10.1016/j.burns.2014.03.020
- Pakyari M, Farrokhi A, Maharloei MK, Ghahary A. Papel fundamental del factor de crecimiento transformante beta en diferentes fases de la cicatrización de heridas. *Cuidado avanzado de heridas*.2013;2(5):215–224. doi:10.1089/herida.2012. 0406
- Su Y, Richmond A. Regulación de quimiocinas de la infiltración de neutrófilos en heridas cutáneas. *Cuidado avanzado de heridas*.2015;4(11):631–640. doi:10.1089/ herida.2014.0559
- Behm B, Babilas P, Landthaler M, Schremel S. Citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento en la cicatrización de heridas. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 ;26(7):812–820. doi:10.1111/jdv.2012.26.issue-7
- Greaves NS, Ashcroft KJ, Baguneid M, Bayat A. Comprensión actual de los mecanismos moleculares y celulares en la fibroplasia y la angiogénesis durante la cicatrización de heridas agudas. *J Dermatol Sci*.2013;72 (3):206–217. doi:10.1016/j.jdermsci.2013.07.008
- Dhall S, Silva JP, Liu Y, et al. La liberación de insulina del apósito de alginato PLGA estimula la curación regenerativa de heridas por quemaduras en ratas. *Ciencia clínica*.2015;129(12):1115–1129. doi:10.1042/CS20150393
- Chen X, Liu Y, Zhang X. La aplicación tópica de insulina mejora la curación al regular la respuesta inflamatoria de la herida. *Regenerador reparador de heridas*.2012;20(3):425–434. doi:10.1111/wrr.2012.20.edición-3
- Liu Y, Dhall S, Castro A, Chan A, Alamat R, Martins-Green M. La insulina regula múltiples vías de señalización que conducen a la quimiotaxis de monocitos/macrófagos en el tejido de la herida. *Biol Abierto*.2018;7:1. doi:10.1242/bio.026187
- Liu Y, Petreaca M, Martins-Green M. Mecanismos celulares y moleculares de la angiogénesis inducida por insulina. *J Cell Mol Med*.2009;13(11--12):4492–4504. doi:10.1111/jcmm.2010.13.issue-11-12
- Lima MH, Caricilli AM, de Abreu LL, et al. La insulina tópicamente acelera la cicatrización de heridas en la diabetes al mejorar las vías AKT y ERK: un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo. *Más uno*. 2012 ;7(5):e36974. doi:10.1371/journal.pone.0036974
- Pablo TN. Tratamiento mediante aplicación local de insulina de una herida infectada en un diabético. *Lancet (Londres, Inglaterra)*.1966;2 (7463):574–576. doi:10.1016/S0140-6736(66)93041-8
- Hrynyk M, Martins-green M, Barron AE, Neufeld RJ. Arquitectura de esponja de alginato-PEG y papel en el diseño de apósitos de liberación de insulina. *Biomacromoléculas*.2012;13(5):1478–1485. doi:10.1021/bm300186k
- Zhang XJ, Wu X, Wolf SE, Hawkins HK, Chinkes DL, Wolfe RR. La inyección local de insulina y zinc acelera la cicatrización de heridas en la zona donante de piel. *J Surg Res*.2007;142(1):90–96. doi:10.1016/j.jss.2006.10.034
- Zagon IS, Klocek MS, Sassani JW, McLaughlin PJ. Uso de insulina tópicamente para normalizar la curación del epitelio corneal en la diabetes mellitus. *Arco Oftalmol*.2007;125(8):1082–1088. doi:10.1001/archophth.125.8.1082
- Cruz-cazarim ELC, Cazarim MS, Ogunjimi AT, Petrilli R, Rocha EM, López RFV. Prospectivos sistemas de administración oftálmica basados en insulina para el tratamiento del síndrome del ojo seco y lesiones corneales. *Eur J Pharm Biofarmacia*.2019;140:1–10. doi:10.1016/j.ejpb.2019.04.014
- Apikoglu-rabus S, Izzettin FV, Turan P, Ercan F. Efecto de la insulina tópicamente en la cicatrización de heridas cutáneas en ratas con o sin diabetes aguda. *Clínica Exp Dermatol*.2010;35(2):180–185. doi:10.1111/ced.2010.35.issue-2
- Negrini J, Mozos E, Escamilla A, et al. Efectos de la insulina tópicamente en la cicatrización de heridas por segunda intención en la tortuga de orejas rojas (*Trachemys scripta elegans*): un estudio controlado. *Res. veterinaria de BMC*. 2017;13(1):160. doi:10.1186/s12917-017-1082-8
- Azevedo F, Pessoa A, Moreira G, et al. Efecto de la insulina tópicamente sobre quemaduras de segundo grado en ratas diabéticas. *Biol Res Enfermería*.2016;18 (2):181–192. doi:10.1177/1099800415592175
- Besson JCF, Hernandez L, Campos JM, Morikawa KA, Bersaniamado CA, Matíoli G. La insulina complejada con ciclodextrinas estimula la epitelización y la neovascularización de la cicatrización de heridas en la piel en ratas. *Lesión*.2017;48(11):2417–2425. doi:10.1016/j.injury.2017. 08.046
- Abdelkader DH, Tambuwala MM, Mitchell CA, et al. Mejora de la curación de heridas cutáneas en ratas después de la administración tópicamente de nanopartículas cargadas de insulina incrustadas en hidrogeles de poli (alcohol vinílico) -borato. *Drug Deliv Transl Res*.2018;8(5):1053–1065. doi:10.1007/s13346-018-0554-0
- Ehterami A, Salehi M, Farzamfar S, et al. Estudio in vitro e in vivo de apósitos PCL/COLL cargados con nanopartículas de insulina-quitosano sobre la cicatrización de heridas cutáneas en modelos de ratas. *Int J Biol Macromol*.2018;117:601–609. doi:10.1016/j.ijbiomac.2018.05.184
- Kaur P, Sharma AK, Nag D, et al. La nueva formulación de nanoinsulina modula la secreción y remodelación de citocinas para acelerar la cicatrización de heridas en personas diabéticas. *Nanomedicina*.2019;15(1):47–57. doi:10.1016/j.nano.2018.08.013
- Lee CH, Hung KC, Hsieh MJ, et al. Andamios de nanofibras cargados de insulina con núcleo y cubierta para reparar heridas diabéticas. *Nanomedicina*. 2019 ;24:102123. doi:10.1016/j.nano.2019.102123

34. Li W, Gao F, Kan J, Deng J, Wang B, Hao S. Síntesis y fabricación de un hidrogel de insulina conjugada con queratina para mejorar la cicatrización de heridas. *Coloides Surf B Biointerfaces*. 2019;175:436–444. doi:10.1016/j.colsurfb.2018.12.020
35. Van Ort SR, Gerber RM. Aplicación tópica de insulina en el tratamiento de las úlceras de decúbito: un estudio piloto. *Res. de Enfermería*. 1976;25(1):9–12.
36. Rezvani O, Shabbak E, Aslani A, Bidar R, Jafari M, Safarnezhad S. Un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para determinar los efectos de la insulina tópica en la cicatrización de heridas. *Manejo de heridas de ostomía*. 2009;55(8):22–28.
37. Attia EA, Belal DM, El Samahy MH, El Hamamsy MH. Un ensayo piloto que utiliza insulina cristalina regular tópica frente a una solución acuosa de zinc para la cicatrización de heridas cutáneas sin complicaciones: impacto en la calidad de vida. *Regenerador reparador de heridas*. 2014;22(1):52–57. doi:10.1111/wrr.12122
38. Stephen S, Agnihotri M, Kaur S, Randomized A. Ensayo controlado para evaluar el efecto de la insulina tópica versus solución salina normal en la curación de las úlceras por presión. *Manejo de heridas de ostomía*. 2016;62(6):16–23.
39. Martínez-Jiménez MA, Aguilar-García J, Valdés-Rodríguez R, et al. Uso local de insulina en heridas de pacientes diabéticos: aumento de temperatura, fibrosis y angiogénesis. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132(6):1015e–9e. doi:10.1097/PRS.0b013e3182a806f0
40. Martínez-jiménez MA, Valadez-castillo FJ, Aguilar-garcía J, et al. Efectos del uso local de insulina sobre la cicatrización de heridas en pacientes no diabéticos. *Cirugía Plástica*. 2018;26(2):75–79. doi:10.1177/2292550317740688
41. Zhang Z, Lv L. Efecto de la inyección local de insulina sobre la vascularización de heridas en pacientes con úlcera del pie diabético. *Exp. Ther Med*. 2016;11(2):397–402. doi:10.3892/etm.2015.2917
42. Bhattani MK, Rehman M, Altaf HN, Altaf OS. Eficacia de los apósitos tópicos de insulina en el tratamiento de las úlceras del pie diabético. *Cirugía Mundial J*. 2019. doi:10.1007/s00268-019-05321-3
43. Dawoud MHS, Yassin GE, Ghorab DM, Morsi NM. Gel liposomal mucoadhesivo de insulina para la cicatrización de heridas: una formulación con liberación sostenida y estabilidad extendida utilizando un enfoque de calidad por diseño. *AAPS Pharm Sci Tech*. 2019;20(4):158. doi:10.1208/s12249-019-1363-6

Diabetes, síndrome metabólico y obesidad: objetivos y terapia

Palomaprensa

Publica tu trabajo en esta revista.

Diabetes, síndrome metabólico y obesidad: objetivos y terapia es una revista internacional de acceso abierto, revisada por pares, comprometida con la publicación rápida de los últimos hallazgos clínicos y de laboratorio en los campos de la diabetes, el síndrome metabólico y la investigación de la obesidad. Investigación original, revisión, informes de casos, formación de hipótesis, opinión de expertos.

y los comentarios se consideran todos para su publicación. El sistema de gestión de manuscritos está completamente en línea e incluye un sistema de revisión por pares muy rápido y justo, que es fácil de usar. Visite <http://www.dovepress.com/testimonials.php> para leer citas reales de autores publicados.

Envíe su manuscrito aquí: <https://www.dovepress.com/diabetes-metabolic-syndrome-and-obesity-targets-and-therapy-journal>