



*Universidad Nacional del Nordeste*

*Facultad de Medicina*

*Cátedra de Bioquímica*

**2011**

## **HORMONAS PANCREATICAS**



**Dra. Brandan, Nora C.**

*Profesora titular.*

*Cátedra de Bioquímica.*

*Facultad de Medicina. UNNE.*

**Bqca. Llanos, Isabel Cristina**

*Jefa de Trabajos Prácticos.*

*Cátedra de Bioquímica.*

*Facultad de Medicina. UNNE.*

**Bqca. Miño, Claudia Alejandra**

*Jefa de Trabajos Prácticos.*

*Cátedra de Bioquímica.*

*Facultad de Medicina. UNNE.*

**Rodríguez, Andrea**

*Ayudante Alumna por Concurso.*

*Cátedra de Bioquímica.*

*Facultad de Medicina. UNNE.*

El páncreas humano es un órgano impar, constituido por dos tipos de células secretoras, ambas relacionadas con el manejo de los nutrientes. El 98% del páncreas está constituido por el páncreas exocrino, formado por numerosos conductos y acinos lobulares conectados por tejido conjuntivo y recubiertos por una delicada cápsula, cuya función es sintetizar, almacenar y secretar al duodeno, las enzimas necesarias para la digestión de los alimentos. El páncreas endocrino representa el 2% restante. Está constituido por los islotes de Langerhans en los que las diferentes células se organizan en una estructura tridimensional que permite la regulación paracrina de sus secreciones, con una enorme vascularización que facilita el intercambio rápido de metabolitos y hormonas entre el espacio intracelular y la sangre. Todo ello tiene como acción fundamental la homeostasis de la glucosa.

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>ONTOGENIA.....</b>	<b>2</b>
<b>RECUERDO ANATÓMICO E HISTOLÓGICO.....</b>	<b>2 - 3</b>
<b>INSULINA.....</b>	<b>4 - 7</b>
<b>GLUCAGÓN.....</b>	<b>7 - 9</b>
<b>EL TRANSPORTE DE LA GLUCOSA.....</b>	<b>9 - 10</b>
<b>SOMATOSTATINA.....</b>	<b>11 - 12</b>
<b>POLIPÉPTIDO AMILOIDE DE LOS ISLOTES.....</b>	<b>12 - 13</b>
<b>GHRELINA.....</b>	<b>13 - 14</b>
<b>INCRETINAS.....</b>	<b>14 - 16</b>
<b>CONCLUSIÓN.....</b>	<b>17</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>17</b>

---

## INTRODUCCIÓN

El páncreas del adulto es un órgano retroperitoneal de orientación transversal que se extiende desde el asa en "C" del duodeno hasta el hilio del bazo. Como promedio, este órgano mide 20 cm de longitud y pesa 90 g en los hombres y 85 g en las mujeres. La vascularización adyacente puede utilizarse para dividirlo en cuatro partes: cabeza, cuello, cuerpo y cola.

Es un órgano con doble función: El páncreas exocrino formado por células que forman acinos y conductos que secretan enzimas (proteasas, lipasas, amilasas y nucleasas) necesarias para la digestión y bicarbonato. Las células acinares son células epiteliales de forma piramidal, que adoptan una orientación radial alrededor de una luz central. Contienen gránulos de zimógeno rodeados por una membrana y cargados de enzimas digestivas.

El páncreas endocrino tiene alrededor de 1 millón de agregados de células, los islotes de Langerhans, que contienen cinco tipos principales y dos secundarios de células que se distinguen por las características ultraestructurales de sus gránulos y por su contenido hormonal.

Los cinco tipos principales son:

- Células  $\alpha$  o A: Secretan glucagón que produce hiperglucemia por su actividad glucogenolítica en el hígado.
- Células  $\beta$  o B: Producen insulina, única hormona hipoglucemiante.
- Células  $\delta$  o D: contienen somatostatina que suprime la liberación de insulina y de glucagón.
- Células PP o F: contienen un polipéptido pancreático exclusivo con diversas acciones digestivas como estimular la secreción de enzimas gástricas e intestinales e inhibir la motilidad intestinal.
- Células  $\epsilon$  o E: Secretan ghrelina.

Los dos tipos celulares secundarios son:

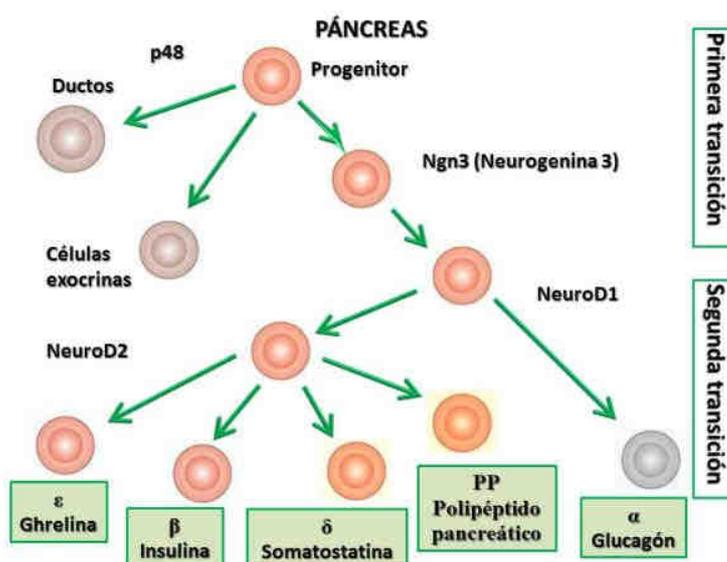
- Células D1: Sintetizan polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), una hormona que produce glucogenólisis e hiperglucemia, aunque también estimula la secreción de fluidos digestivos.
- Células enterocromafines: Sintetizan serotonina.

## ONTOGENIA

El sistema neuroendocrino está compuesto por células que presentan algunas similitudes con las células neuronales: producen neuropéptidos, neurotransmisores y neuromoduladores; presentan gránulos de secreción, y su desarrollo embrionario está modulado en parte por factores de transcripción comunes como Math1, NeuroD, Pax4, Pax6 y factores de la familia bHLH (*helix-loop-helix transcription factor*), pero carecen de axones y sinapsis. Expresan marcadores similares a las células del sistema nervioso central (SNC) como sinaptofisina, enolasa neuronal específica (NSE) y cromograninas y enzimas como tirosina hidroxilasa, fenilalanina metiltransferasa y CART (*cocaine- and amphetamine-regulated transcript*).

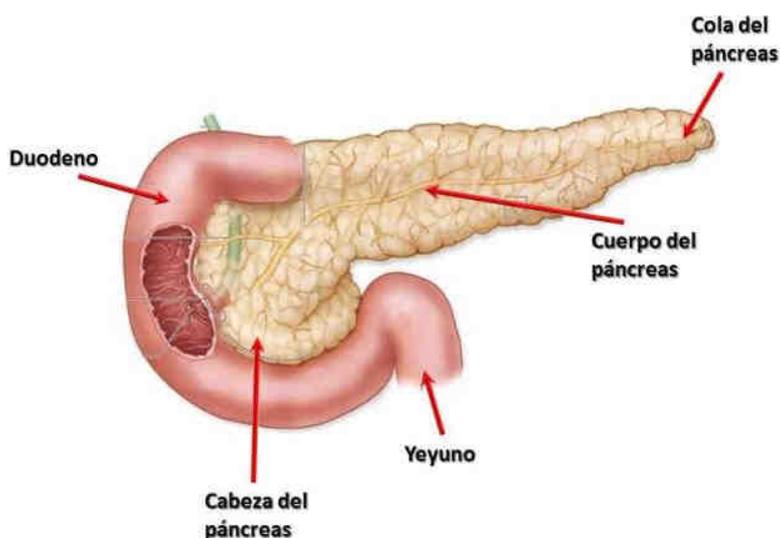
Las células neuroendocrinas del páncreas, estómago y aparato digestivo derivan del endodermo más que de la cresta neural.

Se postula que existen dos fases en la embriogénesis pancreática: la primera y la segunda transición. En la primera transición, a partir de células madre pluripotenciales del endodermo se inicia la diferenciación en células madre exocrinas, que formarán conductos y acinos, y en células madre precursoras de las células neuroendocrinas. En la segunda transición se inicia el proceso de diferenciación desde la célula pluripotencial neuroendocrina en los distintos tipos celulares endocrinos: células  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ , PP y  $\epsilon$ . Este proceso está modulado por factores de transcripción que favorecen la diferenciación endocrina (Pdx1, PAX, neurogenina 3) y otros que la bloquean (señales de Nocth).



## RECUERDO ANATÓMICO E HISTOLÓGICO

Hasta la 7ª semana de la vida fetal el páncreas está principalmente formado por células epiteliales, no diferenciadas, capaces de dar lugar a todas las células existentes en el páncreas adulto. A partir de la semana 9,5 se desarrollan estructuras ductales ramificadas, apareciendo células acinares y células endocrinas diferenciadas; estas últimas aparecen como pequeños



grupos celulares a lo largo de ductos y vasos sanguíneos, que confluyen en agregados celulares que representan los primeros islotes pancreáticos.

Los islotes de Langerhans o pancreáticos son estructuras muy numerosas, de tamaño variable, diseminadas por todo el parénquima pancreático, aunque son más numerosos en la cola del páncreas. Rodeando a los mismos se observa una capa de tejido colágeno, que los separa del páncreas exocrino circulante. Constituyen el 90% de las células endocrinas del páncreas y el resto se encuentran de forma aislada o formando pequeños grupos celulares.

Los diferentes tipos celulares presentan una organización tridimensional, que en los islotes del cuerpo y la cola del páncreas están constituidos por un núcleo central de células  $\beta$ , rodeado por una o dos capas de células  $\alpha$  separadas por una red profusa de vasos capilares de endotelio muy fenestrado. Las células  $\delta$  con unas prolongaciones citoplasmáticas relativamente largas, contactan con ambos tipos celulares y con los capilares, esto facilita el control paracrino que la somatostatina ejerce sobre la secreción de insulina y glucagón.

La organización tridimensional del islote tiene importancia fisiológica y los estudios experimentales demuestran que la disociación de las células  $\beta$  determina la pérdida de la función, que se recupera cuando se reagrupan las mismas. Las células del islote se encuentran reguladas de manera paracrina, ya que todas ellas reconocen las hormonas insulares como elementos del sistema de señales. Por otro lado, también existen microcanales intercelulares, denominados *gap junctions*, las cuales son uniones intercelulares tipo hendidura entre células tanto homólogas como heterólogas del islote que permiten el pasaje de dichas señales.

Cada una de las hormonas insulares del islote es capaz de influir en la secreción de las restantes. Así, la somatostatina (SST) suprime la secreción de las otras tres. La insulina suprime la secreción de glucagón. El glucagón estimula la secreción de insulina y SST y, cada una de ellas, es capaz de suprimir su propia secreción (acción autocrina).

Además de estas cuatro hormonas clásicas, los islotes de Langerhans también secretan otros péptidos con función endocrina como la amilina, la adrenomedulina, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, el péptido C, la pancreostatina, la secretoneurina, la ghrelina, la resistina, la urocortina y el factor relacionado con la corticotrofina.

El páncreas endocrino, aunque constituye sólo un 1% del tejido pancreático, recibe entre el 5 y el 15% del flujo sanguíneo, lo que indica la enorme vascularización del componente endocrino. Con frecuencia cada célula  $\beta$  se encuentra rodeada por dos o más capilares, cuyo endotelio fenestrado facilita un intercambio rápido de metabolitos y hormonas entre la sangre y el espacio intracelular, por lo que hoy día se acepta que es esta vía la principal ruta de intercomunicación entre las células del islote.

## INSULINA

### *Estructura*

La insulina es una proteína formada por dos cadenas peptídicas A y B de 21 y 30 aminoácidos (aa) unidas, mediante enlaces covalentes, por dos puentes disulfuro, y un puente intracatenario, y es segregada por las células  $\beta$  del islote pancreático.

Su importancia viene determinada por el papel determinante de esta hormona en la homeostasis de la glucemia y su relación con la diabetes mellitus (DM).

### *Biosíntesis y secreción. Regulación*

La insulina se sintetiza a partir de una molécula precursora, la preproinsulina, que penetra en el retículo endoplásmico rugoso (RER), donde una peptidasa escinde el péptido señal de la misma generando la molécula de proinsulina, que sufre un plegamiento que deja alineados los puentes disulfuro entre las cadenas A y B de la misma. Posteriormente la molécula de proinsulina se transporta al aparato de Golgi, donde se empaqueta en gránulos de secreción. Durante la maduración de los gránulos de secreción actúan dos endopeptidasas (PC1 y PC2, enzimas dependientes de calcio que precisan un pH ácido) y una carboxipeptidasa H que escinden la proinsulina en insulina y péptido C. PC1 y PC2 se sintetizan en las células del islote como preproteínas inactivas, las que se activan por proteólisis limitada que se inicia en el RER y finaliza en el compartimento de los gránulos inmaduros.

En el interior del gránulo la insulina cristaliza en hexámeros, para lo que necesita zinc y un medio ácido. El péptido C y los demás compuestos presentes en él no cristalizan, sino que determinan un halo característico alrededor de un núcleo compacto que es la insulina.

La insulina es secretada por las células  $\beta$  mediante exocitosis en cantidades equimolares con el péptido C, para ello los gránulos tienen que ser transportados a través del citoesqueleto de microfilamentos y microtúbulos existentes en ella hasta la superficie de la célula  $\beta$ .

El proceso de secreción de insulina está regulado mediante señales generadas por nutrientes, neurotransmisores y hormonas. Entre los nutrientes, la glucosa es el principal regulador fisiológico de la secreción de insulina. La glucosa penetra en la célula  $\beta$  mediante un transportador tipo GLUT 2, que permite la entrada rápida de la misma a concentraciones fisiológicas. En el interior de la célula sufre una fosforilación a glucosa-6-P mediante una glucoquinasa, esta enzima se considera el *verdadero sensor de glucosa* de la célula  $\beta$ , ya que su actividad es esencial para la estimulación de la secreción de insulina mediada por glucosa. La glucosa-6-P es el paso inicial del metabolismo de la glucosa, cuyo fin es la producción de ATP. El incremento ATP/ADP cierra los canales de potasio dependientes de ATP, de forma que el potasio se acumula en el interior de la célula, lo que produce la despolarización de la membrana celular con lo que se abren sus canales de calcio y la entrada de dicho catión en la célula, que es esencial para la secreción de insulina.

Además de la glucosa, los aa estimulan la secreción de insulina en ausencia de glucosa, si bien sus efectos son potenciados por esta.

Muchas hormonas tienen un efecto regulador de la secreción de insulina, entre ellas las otras hormonas secretadas por el islote mediante un efecto paracrino (que actualmente se piensa que es mínimo). Más importante es el efecto estimulador mediado por las hormonas gastrointestinales, denominado *efecto incretina*. Las dos hormonas gastrointestinales más relevantes son el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-

1), secretado por las células L del íleo y el colon, y el polipéptido inhibitorio gástrico (GIP), secretado por las células K de duodeno y yeyuno.

La somatostatina es un potente inhibidor de la liberación de insulina, sin embargo no tiene efecto sobre la biosíntesis de la proinsulina.

La secreción de insulina sigue un patrón pulsátil: aproximadamente un 50% se secreta en condiciones basales y el 50% restante en respuesta a la ingesta.

La secreción de insulina mediada por glucosa tiene dos fases: una primera fase de secreción rápida, que se produce por la liberación de insulina almacenada en los gránulos maduros cercanos a la membrana plasmática, y una segunda fase, que se produce si persiste la estimulación por glucosa, en la que se libera no sólo la insulina almacenada, sino también insulina de nueva síntesis.

El receptor de insulina tiene 4 subunidades como recordaremos brevemente: 2  $\alpha$  y dos  $\beta$ .

Ambos tipos de subunidades son glicoproteínas cuya parte de carbohidrato juega un importante papel, ya que la eliminación de galactosa y ácido siálico reduce su afinidad por la insulina.

La unión de la insulina a las subunidades  $\alpha$  del receptor provoca un cambio conformacional de las subunidades  $\beta$  (cambio que estimula la actividad kinasa del receptor), lo que induce la autofosforilación y la fosforilación de otros sustratos celulares llamados también proteínas señales.

El primer sustrato conocido fue el sustrato 1 del receptor de insulina (IRS1). Este sustrato es miembro de una familia de sustratos, los IRS-1, 2, 3, 4. Los miembros de esta familia de proteínas tienen funciones adaptadoras entre el IR y otras moléculas, algunas de ellas enzimas como la fosfatidil inositol-3-kinasa (PI3K). La familia IRS posee varios dominios:

- 1) Un dominio que se puede unir a fosfolípidos membrana.
- 2) Un dominio de fosfotirosinas que reconoce una región de la subunidad  $\beta$  del IR.
- 3) Varios dominios sitios de unión de otras proteínas adaptadoras distintas IRS, que poseen dominios *src-homology-2 (SH2)*, entre ellas el *growth factor receptor binding protein 10 (Grb10)*, el *src homologous and collagen protein (Shc)* y el *growth factor receptor bound 2 associated binding 1 (Gab1)*.

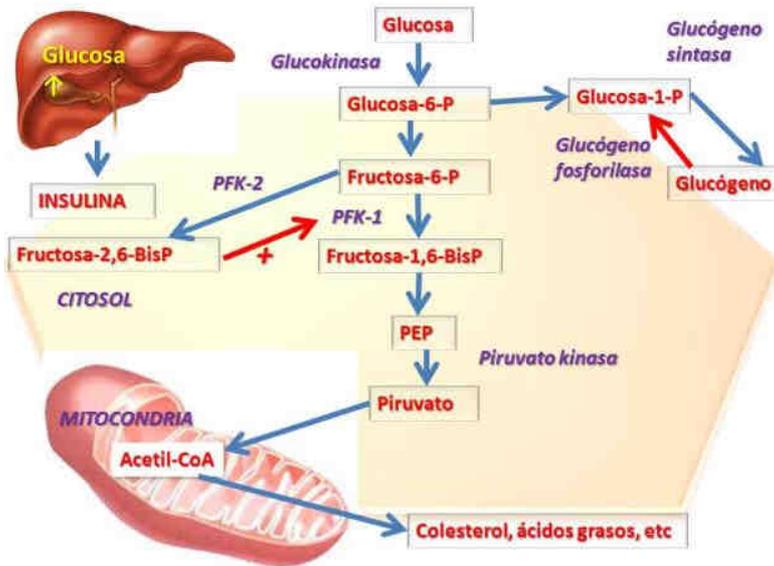
Estas proteínas adaptadoras también contienen dominios capaces de interactuar con fosfolípidos de membrana y, por otro lado, dominios-SH2, lo que les permite interactuar con tirosinas fosforiladas y así acoplarse tanto al IR como a los IRS. Se ha observado que la unión del Shc al IR dirige la señal de la insulina a inducir mitogénesis por un mecanismo que implica a la MAPK. El Gab1 puede ser sustrato para el IR y dirigir la señal de la insulina hacia la PI3K.

#### *Mecanismo de acción y acciones biológicas de la insulina*

La acción fundamental de la insulina es la homeostasis de la glucosa, para lo cual realiza sus acciones fundamentalmente en el tejido hepático, muscular y adiposo.

En el hígado:

- Incrementa la actividad y estimula la síntesis de glucocinasa, favoreciendo la utilización de la glucosa.
- Aumenta la vía de las pentosas que aporta NADPH al estimular a la Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
- Aumenta la glucólisis por estimulación de la glucocinasa, fosfofructocinasa I y de la piruvatocinasa.
- Favorece la síntesis de glucógeno estimulando la actividad de la glucógeno sintetasa (GS).

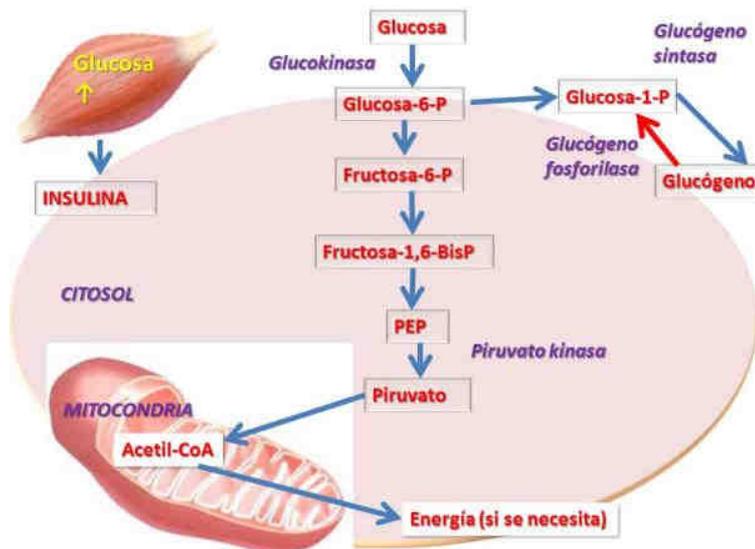


La GS existe en estado fosforilado y desfosforilado, la forma activa está desfosforilada (GSa) y puede ser inactivada a GSb por fosforilación, esto último por acción de una protein quinasa A, la cual es activada por AMPc. La insulina incrementa la actividad de la GS por desfosforilación de la misma. Además la GS es regulada alostéricamente por la glucosa-6-fosfato.

- Reduce la gluconeogénesis, al disminuir principalmente la síntesis de la fosfo-enol-piruvato-carboxi-kinasa (PEPCK).
- Estimula la síntesis de proteínas.
- Aumenta la síntesis de lípidos, al estimular la actividad de la ATP citrato liasa, acetil-CoA-carboxilasa, “enzima málica” y de la hidroximetil-glutaril-CoA reductasa.
- Inhibe la formación de cuerpos cetónicos.

En el tejido muscular:

- Estimula la entrada de glucosa (por translocación de los GLUT 4 hacia la membrana).
- Aumenta la glucólisis por estimulación de la fosfofructocinasa I y de la piruvatocinasa.
- Estimula la síntesis de glucógeno al estimular la actividad de la GS.
- Favorece la entrada de aminoácidos en la célula



y su incorporación a las proteínas, estimula la síntesis e inhibe el catabolismo de proteínas.

- Estimula la captación y utilización de los cuerpos cetónicos.
- La insulina estimula la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  lo que favorece la entrada de  $\text{K}^+$  a las células.

#### En el tejido adiposo:

- Estimula la captación (GLUT 4) y utilización de glucosa por el adipocito.
- Aumenta la vía de las pentosas que aporta NADPH al estimular a la Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
- Favorece la captación de ácidos grasos al estimular a la enzima lipoproteinlipasa 1, que degrada los triglicéridos contenidos en las lipoproteínas.
- Estimula la síntesis de triglicéridos (al promover la glucólisis y la vía de las pentosas) e inhibe los procesos de lipólisis, por lo que se favorece la acumulación de éstos en los adipocitos.

## GLUCAGÓN

### *Estructura*

Es un péptido de 29 aa secretados por las células  $\alpha$  del islote pancreático.

### *Biosíntesis y secreción*

Deriva del procesamiento de un precursor, preproglucagón, de 180 aa, de los que 20 constituyen el péptido señal y el resto la molécula de proglucagón.

La región transcrita del gen de preproglucagón está compuesta por seis exones que comprenden dominios de ARNm funcionalmente diferentes: una región 5' que no se traduce, la secuencia N-terminal de señal (característica de prohormonas que están destinadas a atravesar las membranas durante el proceso de biosíntesis), las secuencias que dan lugar a glucagón, GLP-1, GLP-2 y la región 3' que tampoco se traduce. Uniones alternativas de los exones originarían ARNm distintos, codificando cada uno glucagón o GLP.

Se han descrito cinco elementos de control de la transcripción de ADN en el promotor del gen: G1, G2, G3, G4, CRE e ISE. El primero confiere expresión específica del gen de glucagón en el páncreas, y G2 y G3 son activadores de la transcripción en las células de los islotes pancreáticos, pero no se restringen a ellas. CRE estimula la transcripción del gen de preproglucagón mediada por AMPc, e ISE es determinante para la expresión transcripcional del gen en células intestinales.

El ARNm del preproglucagón se expresa en páncreas e intestino humanos, así como en células del núcleo del tracto solitario. El procesamiento alternativo al que es sometido el preproglucagón, en los diferentes tejidos, parece ser el resultado de la expresión diferencial de un grupo de enzimas, llamadas *prohormona convertasas*, que tienen capacidad para romper la molécula en lugares específicos de la unión entre aminoácidos. En las células  $\alpha$  pancreáticas existen niveles elevados de PC 2 y ausencia de niveles significativos de PC 1, que liberan fundamentalmente glucagón.

La secreción de glucagón está regulada principalmente por nutrientes y hormonas; la glucosa y la insulina son los dos estímulos más importantes.

La secreción de glucagón e insulina por el páncreas insular depende, en gran medida, de la concentración de glucosa del líquido extracelular. La glucosa tiene un efecto directo en la secreción de glucagón y otro indirecto mediado por insulina. Durante el ayuno y el ejercicio se produce una caída de la glucemia que determina un aumento de la secreción de glucagón, asociada a una disminución de la secreción de insulina. Hoy día se sabe que la glucemia tiene un efecto directo no mediado por insulina sobre la secreción de glucagón.

Además de la regulación por glucemia, la secreción de glucagón en respuesta a la ingesta depende de factores gastrointestinales de carácter hormonal, ya sea que con efecto estimulador (colecistoquinina) o inhibidor (GLP-1) modulan la respuesta pancreática a la llegada de los nutrientes constituyendo el eje entero-insular.

Por último, existe un control neural mediado por neurotransmisores; así el sistema simpático inhibe la secreción de insulina (receptores  $\alpha$ ) y estimula la de glucagón (receptores  $\beta$ ).

#### Mecanismo de acción y acciones biológicas

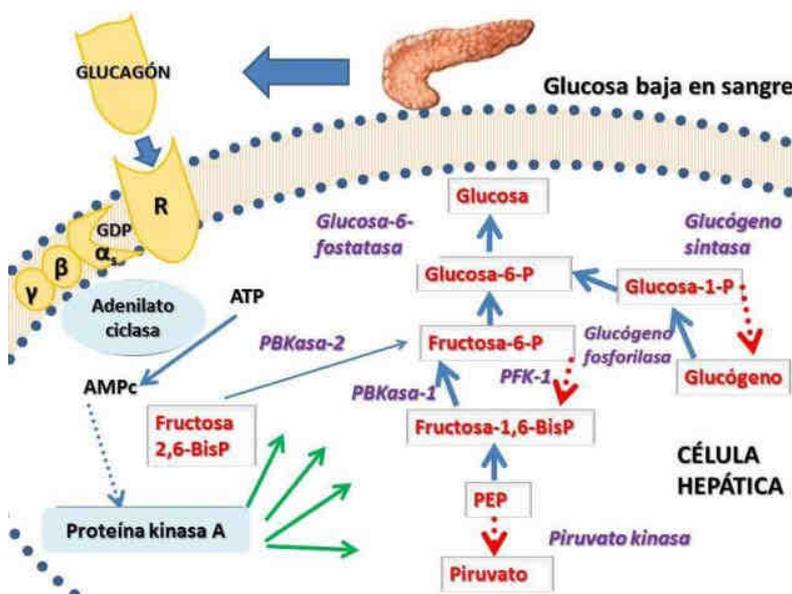
Las acciones biológicas del glucagón se inician con su unión a un receptor de membrana, que activando la adenilciclase produce un aumento del AMPc intracelular que determina la activación de una proteinquinasa que fosforilando enzimas claves pone en marcha todas las acciones biológicas del glucagón.

Además de esta vía a través del AMPc el glucagón determina un aumento del calcio citosólico que activa una proteinaquinasa C.

El glucagón tiene un papel importante como proveedor de glucosa al sistema nervioso central (SNC) en los períodos de ayuno.

En el estado no cetótico, los requerimientos de energía del SNC sólo pueden ser cubiertos por glucosa, sin la cual, la función cerebral se altera y se produce daño celular.

Las acciones del glucagón tienen lugar fundamentalmente en el hígado y tejido adiposo:



- Estimula la glucogenólisis: al fosforilar a la fosforilasa b (inactiva) y convertirla en fosforilasa a (activa). Esta es la enzima limitante de la glucógenolisis.
- Inhibe la glucogenogénesis: fosforilando la GSa, por lo que se convierte ésta en la forma b ó inactiva.
- Estimula la gluconeogénesis e inhibe la glucólisis: disminuyendo los niveles intracelulares de fructosa 2-6 difosfato, al fosforilar una enzima bifuncional, que dependiendo de su estado de fosforilación, puede actuar como:
  - 1) Fosfofructokinasa II que convierte fructosa-6-fosfato en fructosa 2-6 difosfato.
  - 2) Fructosa 2-6 difosfatasa que invierte la reacción convirtiendo fructosa 2-6 difosfato en fructosa-6-fosfato.

La fructosa 2-6 difosfato es un estimulador de la glucólisis y un inhibidor de la gluconeogénesis. El resultado de la depleción de fructosa 2-6 difosfato es un incremento de la producción de glucosa a partir de precursores no glucídicos y una disminución del piruvato, sustrato para la lipogénesis.

Se ha postulado la existencia de dos tipos de receptores en el hepatocito, uno acoplado a la fosfodiesterasa de inositol-fosfolípidos y otro a la adenilatociclasa.

La otra hipótesis es que existiría un receptor único actuaría a través de dos mensajeros distintos: AMPc y calcio.

- Inhibe la lipogénesis al reducir la concentración de malonil-CoA, el primer producto intermedio de la lipogénesis. El glucagón reduce los niveles de malonil-CoA por un doble mecanismo:
  1. Inhibiendo la glucólisis (limitando la producción de piruvato).
  2. Inhibiendo la acetil-CoA carboxilasa, la cual convierte la acetil-CoA en malonil-CoA.
- Favorece la cetosis. La reducción de los valores de malonil-CoA desinhiben la carnitina-palmitoil-transferasa (CPT), permitiendo que los ácidos grasos sean transportados a las mitocondrias, donde serán oxidados a cuerpos cetónicos. Los cuerpos cetónicos pueden convertirse así en combustibles del SNC en los estados cetósicos.

La secreción coordinada de insulina y glucagón por el islote determina el mantenimiento de la glucemia.

## **EL TRANSPORTE DE LA GLUCOSA**

Hay dos modelos fundamentales de transporte de glucosa al interior celular. Uno es el transporte activo secundario asociado al transporte de Na<sup>+</sup>, que es el que proporciona la energía necesaria, este transporte es característico de las células intestinales, corazón, las del túbulo renal y uniones neuromusculares. Se han descrito 3 transportadores de este tipo: SGLT1, SGLT2 y SGLT 3 (*Sodium dependent Glucose Transporters*).

El resto de las células utiliza sistemas de transporte mediante difusión facilitada. Existen al menos 14 transportadores diferentes, que se han ido numerando según su orden de descubrimiento. Estos acarreadores de glucosa son de tipo uniport, constituyen una familia de proteínas de membrana estructuralmente relacionados, que se encuentran en todos los tipos celulares, contienen de 442 a 524 aminoácidos con una estructura secundaria muy plegada y que cruzan 12 veces la membrana celular. Estas proteínas transportadoras se denominan GLUT.

<b>CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES DE LOS GLUTS Y SGLT</b>		
<b>Transportador</b>	<b>Transporta</b>	<b>Localización tisular</b>
<b>SGLT1</b>	Una glucosa o galactosa por 2 Na <sup>+</sup>	Intestino delgado, corazón, riñón
<b>SGLT2</b>	Una glucosa por un Na <sup>+</sup>	Túbulo contorneado proximal
<b>SGLT3</b>	Una glucosa por 2 Na <sup>+</sup>	Neuronas colinérgicas del intestino delgado, uniones neuromusculares
<b>GLUT1</b>	Glucosa y galactosa	Eritrocitos, células endoteliales del cerebro, neuronas, riñón, linfocitos
<b>GLUT2</b>	Glucosa	Células β pancreáticas, hígado, riñón, intestino delgado
<b>GLUT3</b>	Glucosa y galactosa	SNC, placenta, hígado, riñón, corazón, linfocitos
<b>GLUT4</b>	Glucosa	Tejidos sensibles a la insulina, linfocitos
<b>GLUT5</b>	Fructosa	Intestino delgado, testículo, riñón
<b>GLUT6</b>	Glucosa	Cerebro, bazo, leucocitos
<b>GLUT7</b>	Glucosa y fructosa	Intestino delgado, colon, testículo, próstata
<b>GLUT8</b>	Glucosa	Testículo y tejidos dependientes de insulina
<b>GLUT9</b>	Fructosa	Riñón, hígado, intestino delgado, placenta, pulmones, leucocitos
<b>GLUT10</b>	Glucosa	Hígado, páncreas
<b>GLUT11</b>	Glucosa y fructosa	Corazón, músculo esquelético, riñón, tejido adiposo, placenta, páncreas
<b>GLUT12</b>	Glucosa	Músculo esquelético, tejido adiposo, intestino delgado
<b>GLUT13</b>	Mioinositol acoplado a H <sup>+</sup>	Cerebro
<b>GLUT14</b>	Glucosa	Testículo

<b>EFFECTOS DE LA INSULINA Y EL GLUCAGÓN SOBRE EL METABOLISMO</b>		
<b>METABOLITOS</b>	<b>INSULINA</b>	<b>GLUCAGÓN</b>
<b>GLUCOSA</b>		
Transporte de glucosa	Aumenta el transporte de glucosa hacia el músculo esquelético y el tejido adiposo	
Síntesis de glucógeno	Aumenta la síntesis de glucógeno	Promueve la degradación de glucógeno
Gluconeogénesis	Reduce la gluconeogénesis	Aumenta la gluconeogénesis
<b>LÍPIDOS</b>		
Síntesis de TAG	Aumenta la síntesis de TAG	
Transporte de TAG en el tejido adiposo	Aumenta el transporte de AG hacia los adipocitos	Estimula la lipólisis en el tejido adiposo con liberación de AG y glicerol para su utilización en la gluconeogénesis
Activación de la LPL	Inhibe la LPL de los adipocitos, mientras que activa la LPL en las paredes capilares	Activa la LPL de los adipocitos
<b>PROTEÍNAS</b>		
Transporte de aa	Aumenta el transporte activo de aa hacia el interior de las células	Aumenta el transporte de aa hacia el interior de las células hepáticas
Síntesis de proteínas	Aumenta la síntesis de proteínas mediante el incremento de la transcripción de mRNA y la aceleración de la síntesis proteica por el rRNA	Aumenta la degradación de las proteínas con formación de aa para su utilización en la gluconeogénesis
Degradación de proteínas	Reduce la degradación de las proteínas mediante el incremento de la utilización de glucosa y AG como combustibles	Aumenta la conversión de aa en precursores de la glucosa

## **SOMATOSTATINA (SST)**

### *Estructura*

En 1973 Brazeu y cols., a partir de extractos hipotalámicos de oveja, aislaron y secuenciaron una molécula que llamaron Somatostatina (SST), porque tenía la propiedad de inhibir la secreción de la hormona de crecimiento (GH). La molécula purificada estaba formada por 14 aminoácidos con una estructura cíclica por la unión intramolecular de dos residuos de cisteína. Cuando más tarde se *sintetizó* la molécula lineal, se comprobó que tenía la misma actividad biológica que la forma cíclica.

En 1975 Schally y cols. aislaron y secuenciaron SST a partir de extractos de hipotálamo porcino, comprobándose que tenía la misma estructura que la somatostatina ovina, y describieron la presencia de otras formas de mayor peso molecular que eran también, inmunológica y biológicamente activas. La somatostatina circula en el plasma preferentemente en dos formas: SST14 (péptido de 14 aa) y SST28 (SST14 con una extensión de catorce aminoácidos en el segmento N-terminal). SST28 tiene muchas de las acciones de la SST14, pero difiere en potencia y en distribución.

### *Biosíntesis y secreción*

Se sintetiza en las células  $\delta$ , que constituyen el 5 al 10% de las células del islote pancreático pero también se sintetiza y secreta en células neuroendocrinas del SNC y la mucosa gastrointestinal, de hecho esta última es la mayor contribuyente a la SST circulante.

Proceden de un precursor común: la preprosomatostatina, que es procesada a presomatostatina, y posteriormente por vías alternativas a somatostatina-14 o somatostatina-28. La primera predomina en el páncreas y los nervios del intestino, mientras que la segunda lo hace en la mucosa digestiva; además ambas formas se encuentran en el cerebro.

La secreción pancreática de SST es estimulada por ciertos nutrientes (glucosa y aa), péptidos digestivos (CCK, secretina, gastrina, VIP, GIP y GLP-1), el glucagón y la acetilcolina y es inhibida por sí misma.

### *Mecanismo de acción y acciones biológicas*

Las acciones biológicas de la SST se encuentran mediadas por receptores, que son glucoproteínas y de los que existen 5 subtipos diferentes codificados por 5 genes que se localizan en cromosomas diferentes (sst1, sst2, sst3, sst4 y sst5). Todos ellos ligan SST-14 y SST-28 con alta afinidad, pero muestran especificidad de unión a diferentes agonistas de la SST. Los receptores de SST son receptores acoplados a proteína G que activan un complejo sistema de segundos mensajeros que incluye la inhibición de la adenilato ciclasa/ AMPc, la reducción del calcio intracelular, por efecto directo sobre los canales del calcio y la inhibición de la excitosis.

En el hipotálamo la SST inhibe principalmente la secreción de GH y TSH.

En el páncreas la SST inhibe la secreción de insulina, glucagón y polipéptido pancreático por una acción paracrina; también es capaz de autorregularse inhibiendo su propia secreción mediante una acción autocrina. Además tiene efecto sobre el páncreas exocrino, ya que disminuye la secreción de bicarbonato y enzimas digestivas.

La SST regula la secreción ácida del estómago por una acción directa sobre las células parietales y de manera indirecta reduciendo la liberación de secretagogos gástricos (gastrina e histamina). La gastrina y la disminución del pH gástrico son potentes estimuladores de la secreción de SST.

La SST disminuye también la motilidad del flujo sanguíneo gastrointestinal, lo que explica su efecto beneficioso en el tratamiento de las hemorragias digestivas.

En el SNC sus acciones son poco conocidas, pero se ha demostrado la existencia de receptores en el cerebro y en la médula espinal.

## **POLIPÉPTIDO AMILOIDE DE LOS ISLOTES**

La amilina es un péptido de 37 aminoácidos, que constituye el principal componente de los depósitos de amiloide detectados en los islotes pancreáticos de pacientes con DM tipo 2. Se trata de un péptido sintetizado y cosecretado por la célula  $\beta$  pancreática en respuesta a los mismos estímulos secretagogos. Presenta una homología estructural con los neuropéptidos CGRP-1 y CGRP-2 (calcitonin gene-related-peptides) sintetizados por las células C de la glándula tiroides como resultado de un splicing alternativo de los genes CALC.

La amilina es sintetizada a partir de un precursor prepropeptídico de 89 aminoácidos, la preproamilina. La escisión proteolítica del péptido señal en el RER libera la proamilina. Las modificaciones postraduccionales incluyen la liberación de amilina madura por la escisión proteolítica de la molécula con pérdida de los propéptidos amino terminal y carboxilo terminal. Estas modificaciones postraduccionales son fundamentales para la actividad biológica del péptido. El hecho de que la amilina esté colocalizada con la insulina en los gránulos de las células  $\beta$  y que la proinsulina sea procesada por la acción combinada de las proteasas PC2 y PC3 sugiere que estas endopeptidasas podrían ser también responsables del procesamiento de la proamilina.

El gen de la amilina está ubicado en el brazo corto del cromosoma 12.

El factor PDX 1 (*pancreatic and duodenal homeobox factor 1*) es una proteína expresada selectivamente en células del páncreas y duodeno. Es esencial para la diferenciación del páncreas y para la regulación de la transcripción de los genes de insulina y de amilina.

La amilina es cosecretada con la insulina en condiciones basales y en respuesta a los mismos estímulos secretagogos.

### *Acciones biológicas*

Las acciones biológicas son: la inhibición de la secreción de glucagón, el estímulo sobre el eje renina – angiotensina, el retraso del vaciamiento gástrico y la inhibición sobre los centros hipotalámicos reguladores del apetito.

La amilina puede actuar como hormona paracrina. Asimismo, el origen pancreático y el hecho de que sea cosecretada con la insulina indican que podría ejercer una función en la regulación del metabolismo de la glucosa. Además, su homología con la calcitonina y los neuropéptidos CGRP sugiere una acción hormonal en el metabolismo del calcio. Hasta la actualidad, se han descrito efectos biológicos de la amilina en el músculo esquelético, el hígado, el páncreas, el tracto gastrointestinal, el sistema nervioso central, el metabolismo óseo y el sistema cardiovascular.

La amilina actuaría como un inhibidor no competitivo de la insulina y disminuiría la acumulación de glucógeno inducida por esta hormona. Así, inhibe la síntesis de glucógeno y estimula la glucogenólisis, a través de la activación de la glucógeno sintasa y la inhibición de la glucógeno fosforilasa, respectivamente, produciéndose ambas acciones a través de mecanismos de fosforilización independientes del AMP cíclico. En condiciones fisiológicas la amilina no forma fibras de amiloide, sugiriendo que deben existir mecanismos en la célula  $\beta$  pancreática que mantenga la estructura nativa de la amilina. El nivel de pH y la concentración de calcio están altamente controlados en el gránulo de secreción para permitir la correcta maduración de la insulina y amilina. Alteraciones en ambos parámetros se han relacionado con anomalías en el proceso de formación de amiloide. Asimismo, estudios in vitro sugieren que una proporción molar normal entre amilina e insulina, proinsulina o péptido C protegería de la formación de fibras de amiloide, puesto que insulina y amilina pueden formar complejos estables que impiden el cambio a conformación  $\beta$ . Alteraciones en cualquiera de estos componentes del gránulo de secreción, que bien se puede dar en una situación de la disfunción de la célula  $\beta$  pancreática, podrían contribuir a la formación de fibras de amiloide.

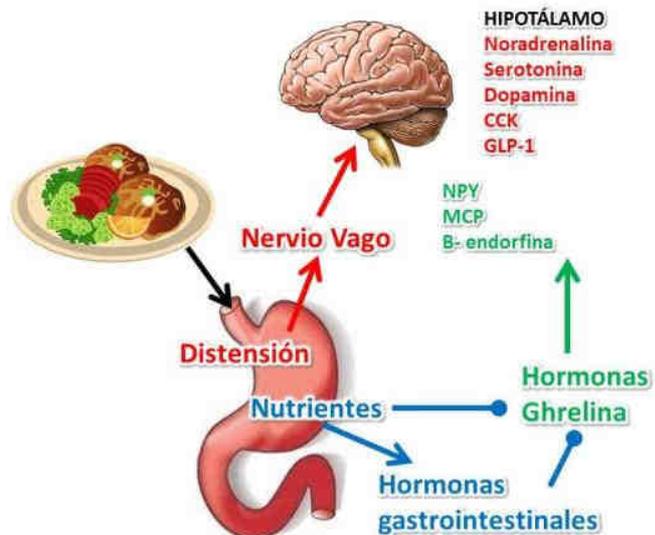
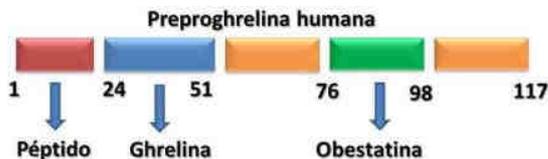
*La inhibición de la producción de amilina o de su agregación en forma de fibras podría constituir futuras estrategias terapéuticas para la diabetes mellitus tipo 2.*

## GHRELINA

La ghrelina es un péptido de 28 aa que se sintetiza fundamentalmente en el tubo digestivo (en su mayor parte en el fundus gástrico) y que ejerce varias acciones:

- 1) A nivel central estimula la secreción de GH, prolactina y ACTH, en una proporción mayor que el GHRH;
- 2) Estimula a neuronas que expresan el neuropéptido Y y las orexinas A y B, ejerciendo una acción orexígena (estimula la ingesta de alimentos y produce aumento de peso).

El gen de ghrelina humana codifica un prepro péptido de 117 residuos. Los primeros 23 residuos corresponden al péptido señal. Los residuos 24 a 51 se seccionan para dar lugar al péptido ghrelina. Los residuos 76 a 96 dan lugar a otro péptido denominado *obestatina*.



Además del tubo digestivo, se produce ghrelina en páncreas, riñón, y algunos otros órganos y células. La ghrelina se secreta de manera pulsátil, y varía notablemente durante el día, con niveles pico precediendo a la ingesta de alimentos.

Se ha demostrado que las concentraciones de ghrelina se incrementan antes de comenzar a comer, siendo una de las señales que iniciarían la ingesta de alimentos. También estimula la motilidad y acidez gástrica. Una vez que se produce la ingesta, sus concentraciones disminuyen.

En el hipotálamo, la relación entre el grupo de neurotransmisor/neuropéptidos anorexígenos (disminuyen la ingesta de alimentos) y el grupo de neuropéptidos orexígenos determina el hambre o la saciedad.

En general se ha observado una relación inversa entre los niveles circulantes de ghrelina con respecto a los de insulina y glucosa.



## INCRETINAS

Bajo condiciones fisiológicas, la secreción de insulina es potenciada en respuesta a un aumento de la glucemia. Sin embargo, cada hiperglucemia no estimula la secreción de insulina de la misma manera. Este fenómeno indica la existencia de un mecanismo estimulador adicional de la célula  $\beta$  el cual está asociado al tracto gastrointestinal y es independiente de los niveles de glucosa séricos. El "efecto incretina" consiste en el aumento de la secreción de insulina estimulada por glucosa por mediación de péptidos intestinales, los cuales se liberan en presencia de glucosa o nutrientes en el intestino.

Este efecto se lleva a cabo fundamentalmente por acción de dos hormonas: GIP (polipéptido insulino-trópico dependiente de glucosa) y GLP-1 (péptido relacionado al glucagón tipo 1). Estas hormonas son las que provocan el 50% de la secreción de insulina por el páncreas. Se liberan en el periodo postprandial e intervienen en la regulación de la glucemia estimulando la secreción de insulina y suprimiendo la de glucagón. Otras acciones conocidas de estas hormonas son la inhibición de la motilidad gástrica e intestinal y la reducción del apetito y la ingesta de alimentos.

### Estructura

El GLP-1 es un producto del mismo gen que codifica el glucagón. Es producida fundamentalmente por las células enteroendocrinas L íleo distal y del colon. También es segregada en pequeñas cantidades por el páncreas y el hipotálamo. Su forma biológicamente activa es el GLP-1 (7-36). Otras formas son GLP-1(7-37), GLP-1(1-36) y GLP-1(1-37), los cuales son secretados principalmente por el páncreas. La forma activa es el resultado del procesamiento enzimático del proglucagón a proglucagón. Esta reacción es catalizada por la proteína convertasa PC1/3.

Las incretinas una vez liberadas son rápidamente inactivadas por la acción de la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), por lo que tienen una vida media reducida a unos pocos minutos. Tanto el GIP como el GLP-1 ejercen sus acciones a través de receptores localizados en las células  $\alpha$  y  $\beta$  de los islotes pancreáticos y en tejidos periféricos, incluyendo SNC y periférico, el corazón, los riñones, los pulmones y el sistema gastrointestinal, lo que da lugar al aumento de la secreción de insulina, la supresión de la de glucagón, el enlentecimiento del vaciamiento gástrico y la disminución de la sensación de apetito y de la ingesta.

Los efectos sobre la secreción de insulina y glucagón son dependientes de glucosa y la respuesta contrarreguladora de glucagón a la hipoglucemia está plenamente conservada, incluso a concentraciones farmacológicas de GLP-1. Asimismo, estudios realizados tanto *in vivo* como *in vitro* han mostrado que el GLP-1 favorece la proliferación y la supervivencia de las células  $\beta$  y disminuye la apoptosis, así como también la producción de la glucosa hepática.

El GIP fue la primera incretina identificada, es sintetizado por las células K del intestino delgado proximal, duodeno y yeyuno. Estimula la liberación de insulina por un mecanismo dependiente de glucosa; sin

embargo, ejerce mínimos efectos sobre el vaciamiento gástrico y no tiene ningún efecto sobre la sensación de saciedad y el peso corporal.

Como ya se mencionó, el GLP-1 y el GIP son rápidamente degradados por la enzima DPP-4. Es una glicoproteína transmembrana que forma un homodímero, cada subunidad consiste en un gran dominio extracelular con cualidades proteolíticas, una cadena simple transmembrana y un pequeño fragmento intracelular. Esta enzima se expresa en la superficie de numerosas células, como los linfocitos, enterocitos, células endoteliales, en el hígado, pulmón, riñones y otros. Bajo la acción de la DPP-4, el GLP-1 es transformado en otras moléculas inactivas. La enzima no sólo actúa sobre el GLP-1, sino también sobre el neuropéptido Y, el péptido YY, el GIP, GHRH, y citoquinas.

Un mecanismo menos importante es la eliminación renal. Debido a este mecanismo eficiente de eliminación, especialmente por la actividad de DPP-4, la concentración de la forma activa del GLP-1 constituye sólo el 20% de su concentración total.

El GLP-1 es secretado en respuesta a la ingesta y alcanza su pico máximo de concentración plasmática dentro de los 10 minutos del consumo de alimentos. Otros estimulantes de la secreción de GLP-1 incluyen al GIP, el polipéptido liberador de gastrina (GRP), y la estimulación del nervio vago por la acetilcolina.

#### *El receptor de GLP-1*

El GLP-1 se une a un receptor específico denominado GLP-1 receptor (GLP-1R) el cual muestra una estructura similar al receptor del glucagón. Pertenece a la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G que tienen 7 pliegues transmembrana. La estimulación del receptor resulta en un aumento del cAMP y de la concentración de calcio, lo cual en las células  $\beta$  es una señal para la exocitosis de la insulina previamente sintetizada. Además, la activación de la PK A potencia la biosíntesis de insulina, modifica la expresión génica y tiene un efecto trófico y prometótico sobre las células  $\beta$ . El GLP-1R también se expresa en las células  $\alpha$  del islote, en el cerebro, en el SNC, tracto gastrointestinal, riñones, hígado y pulmones. Esta amplia distribución en los tejidos periféricos sugiere una actividad pleiotrópica de esta hormona intestinal.

**Efectos del GLP-1 en el páncreas:** incluyen un aumento de la secreción de insulina de las células  $\beta$ , dependiente de glucosa; un aumento de la secreción de somatostatina de las células  $\delta$  y una disminución de la secreción de glucagón de las células  $\alpha$ . Estas acciones contribuyen a la disminución de la producción de glucosa hepática.

**Efecto del GLP-1 en la célula  $\beta$ :** pueden ser agudos, subagudos y crónicos.

Efectos agudos: El GLP-1 incrementa la secreción de insulina dependiente de glucosa.

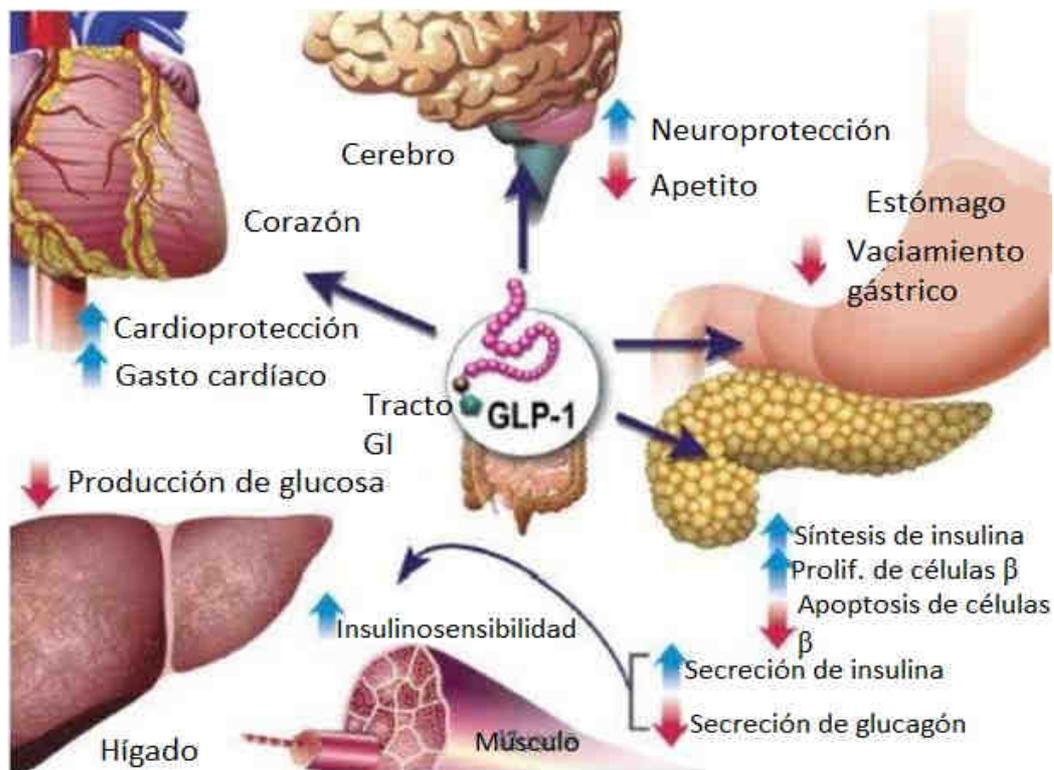
Efectos subagudos: Estimulación de la transcripción de proinsulina y estimulación de la biosíntesis de insulina.

Efectos crónicos: Estimulación de la proliferación y neogénesis de la célula  $\beta$  a partir de células ductales precursoras, además del aumento de la expresión de los transportadores GLUT2 y la glucocinasa, que regula la captación y el metabolismo de la glucosa pancreática.

En resumen, el descubrimiento de las incretinas ha generado un enorme interés como terapia para su uso en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

El GLP-1 y el GIP son las dos principales incretinas, hormonas que influyen positivamente en el control de la glucosa al estimular la liberación de insulina por las células beta de manera dependiente de la glucosa. En los pacientes con diabetes tipo 2, el efecto de las incretinas está disminuido, lo cual contribuye a la fisiopatología de la hiperglucemia.

Los inhibidores de la actividad enzimática de DPP-4 son pequeñas moléculas que actúan prolongando la vida media y elevando las concentraciones plasmáticas del GLP-1 y el GIP endógenos, lo que conlleva un aumento de la secreción de insulina, una reducción de la secreción de glucagón dependientes de glucosa y una preservación de la masa de células  $\beta$  a través del estímulo de la proliferación celular y la inhibición de la apoptosis; en contraste, no se asocian con enlentecimiento del vaciamiento gástrico o la pérdida de peso. Esto tiene importancia en Farmacología dado que existen incretinas sintéticas. Por consiguiente, aumentar los niveles de incretinas intactas con el uso de inhibidores de DPP-4 representa una nueva estrategia para mejorar el control de la glucemia.



## CONCLUSIÓN

El organismo debe mantener la glucemia dentro de límites estrechos, entre 70 y 110 mg/dL. Niveles inferiores pueden llevar a alteraciones en la función del sistema nervioso, mientras que niveles superiores predisponen a la glucosilación de las proteínas.

El microórgano capaz de regular los niveles de glucemia es el islote de Langerhans del páncreas, a través de la secreción de insulina, glucagón y somatostatina. Las células del islote productoras de estas hormonas no responden de forma independiente, sino coordinada, funcionando como una verdadera unidad acoplada. De esa manera, dirigen el flujo de nutrientes de forma tal que durante los periodos de sobrecarga, se almacena energía y, por otra parte, se movilizan de los depósitos cuando son necesarios.

## BIBLIOGRAFÍA

- Jara Albarrán A. coordinador. **Endocrinología**. 2° ed. Madrid: Médica Panamericana; 2011.
- Kumar V; Abbas A; Fausto N; Aster J. Robbins y Cotran. **Patología estructural y funcional**. 8° ed. Barcelona: Elsevier; 2010.
- Castrejón V; Carbó R; Martínez M. **Mecanismos Moleculares que Intervienen en el Transporte de la Glucosa**. REB 2007; 26(2): 49-57.
- Díaz Pérez JA. **Sistema neuroendocrino del páncreas y tracto gastrointestinal**. Endocrinol Nutr. 2009; 56(2):2-9.
- Del Rincón Jarero JP. **Ghrelina, un péptido modulador del metabolismo energético**. Rev Endocrinol Nutr, 2007; 15(3):138-148.
- Brandan NC; Llanos IC; Miño CA; Ruíz Díaz DA. **Hormonas Pancreáticas**. Apuntes de Cátedra. Año 2006: 1-13.
- Cummings DE; Shannon MH. **Roles for Ghrelin in the regulation of appetite and body weight**. Arch Surg 2003; 138: 389-396.
- Meier JJ, Nauck MA. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide/gastric inhibitory polypeptide. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2004; 18:587-606.
- Novials Sardà A; Casas Fontdevila S. **Capítulo 5: Amilina y Toxicidad Beta Pancreática**. En: Montanya E. coordinador. **El Islote Pancreático en el Desarrollo y Tratamiento de la Diabetes**. Madrid: Sociedad Española de Diabetes (SED); 2007. p. 79-90.
- Rojas I; Novials. **Amilina: Del Estudio Molecular a las Acciones Fisiológicas**. Endocrinol Nutr, 2001; 48(8): 234-245.
- Arechavaleta Granell R. **El Efecto Fisiológico de las Hormonas Incretinas**. Adv Estud Med 2006; 6(7A): S581-S585.