

1. Fisiología de la secreción de insulina y glucagón

*Dr. Álvaro José Fortich Revollo
Médico Internista. Endocrinólogo. Miembro
de Número de la Asociación Colombiana de
Endocrinología. Cartagena.*

El control y la regulación de la glucosa en el organismo dependen sustancialmente de la interacción entre las hormonas pancreáticas glucagón e insulina secretadas por las células α y β , respectivamente; sus acciones son antagónicas a nivel del metabolismo energético y son claves para mantener un equilibrio de oferta y demanda, en especial de la glucosa. El glucagón aumenta sus niveles sanguíneos y la insulina los disminuye al ayudar a ingresar esta molécula al interior de las células. La insulina tiene como tejidos efectores principales al músculo estriado, el hígado y el tejido graso, ejerciendo acciones anabolizantes de almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno o utilización de la misma en la fosforilación oxidativa. El glucagón, por el contrario, actúa activando principalmente la glucogenólisis y la gluconeogénesis en asocio con el cortisol, una alteración en la producción de estas dos hormonas (exceso de glucagón y déficit de insulina) puede generar diabetes mellitus⁽¹⁾.

Secreción de insulina

Los islotes de Langerhans fueron descritos por primera vez en 1869 por Paul Langerhans, sin embargo, no se les asignó una función endocrina hasta 1889, cuando los clásicos experimentos de Minkowsky y Von Mering establecieron la relación entre éstos y el metabolismo de los hidratos de carbono y la diabetes. En el páncreas existen alrededor de un millón de islotes que representan sólo el 2% de la masa de células pancreáticas. Dentro de los islotes se distinguen cuatro tipos celulares: células A o α , células B o β , células D o δ y células PP o F, que presentan una organización tridimensional con un núcleo central de células β rodeado por el resto de las células endocrinas. En ellos hay alrededor de 1.000 a 3.000 células, siendo las β alrededor del 60%, las α un 20-25% y menos de 10 % restante corresponden a células generadoras de somatostatina y polipéptido pancreático δ (delta y PP)^(1,2); hay contacto directo entre células β y las demás células de los islotes, generándose una interacción autocrina entre ellas⁽³⁾. Cada una de las hormonas insulares es capaz de influir en la secreción de las restantes. Así, la somatostatina (SS) suprime la secreción de las otras tres.

La insulina suprime la secreción de glucagón. El glucagón estimula la secreción de insulina y SS y, cada una de ellas, es capaz de suprimir su propia secreción (acción autocrina). La actividad celular se controla y regula por la acción de nutrientes, otros péptidos y señales paracrin, igualmente una inervación simpática y parasimpática también ejerce acciones sobre el islote⁽⁴⁾.

Insulina

Biosíntesis, acciones y mecanismos

La insulina es una hormona polipeptídica que es secretada por las células β de los islotes pancreáticos. Se sintetiza como una sola cadena polipeptídica en el retículo endoplásmico rugoso: la preproinsulina. Esta proteína se encierra en microvesículas en las cisternas del retículo endoplásmico, donde sufre algunas modificaciones en su estructura, con el plegamiento de la cadena y la formación de puentes disulfuro^(5,6). Se forma así la molécula de proinsulina que se transporta al aparato de Golgi, donde se empaqueta en gránulos de secreción⁽⁷⁾.

Durante la maduración de estos gránulos, la proinsulina es atacada por enzimas proteolíticas que liberan la molécula de insulina y el péptido C. Estos gránulos que contienen cantidades equimolares de insulina y péptido C, además de una pequeña proporción de proinsulina sin modificar, son expulsados por un complejo sistema de microtúbulos y microfilamentos hacia la periferia de las células β . Cuando se fusiona la membrana del gránulo con la membrana celular se disuelven ambas en el punto de contacto y se produce la exocitosis del contenido del gránulo^(7,8).

Las células β de los islotes pancreáticos funcionan como un sensor energético en general y de la glucemia en particular, lo que les permite integrar simultáneamente señales de nutrientes y moduladores.

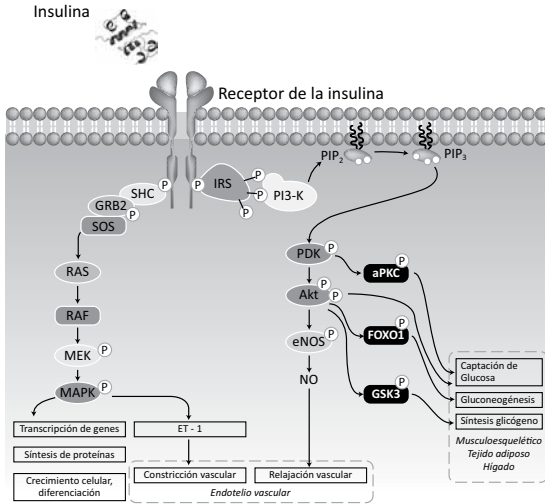
La llegada del alimento al tubo digestivo y su posterior absorción se acompaña de numerosas señales que son: aumento de los niveles de glucosa y de otros metabolitos en plasma, secreción de algunas hormonas gastrointestinales, activación de nervios parasimpáticos, etc. Todas estas señales controlan la secreción de insulina^(9,10).

Acciones de la insulina

La insulina actúa a nivel celular, uniéndose a su receptor de membrana, una multisubunidad transmembrana de tipo glicoproteína que contiene actividad de tirosina cinasa estimulada por la insulina⁽¹¹⁾ (**figura 1**).

El contenido de receptores de insulina es variable, su número aumenta en células de respuesta al metabolismo energético: músculo, hígado y tejido adiposo. El receptor fue identificado y su ADN clonado en 1985, y su estructura proteínica determinada en 1994^(10,11).

FIGURA 1. VISIÓN GENERAL DE LAS VÍAS DE TRADUCCIÓN INTRACELULAR DE LA INSULINA.



Adaptado de: Muniyappa. *Endocr Rev.* 2007.

Resumen de las acciones de la insulina:

En el hígado:

- Incrementa la actividad y estimula la síntesis de la 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).
- Reduce la gluconeogénesis, al disminuir principalmente la síntesis de la fosfo-enol-piruvato-carboxi-cinasa (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 a 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 Na^+/K^+ , lo que favorece la entrada de 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 lipoproteína lipasa 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.

Péptido tipo 1 similar al glucagón (GLP-1)

El péptido tipo 1 similar al glucagón (GLP-1, por sus siglas en inglés) hace parte de las moléculas denominadas incretinas, es un péptido que consta de una cadena de 30 aminoácidos, producido por las células L del intestino a través de un proceso de diferenciación del proglucagón y liberado a partir de la ingestión de alimentos. El actual conocimiento de la regulación de la expresión del gen de proglucagón, el cual es expresado en estas células, y el impacto a nivel intestinal y cerebral ha sido objetivo de exhaustiva revisión⁽¹²⁻¹⁸⁾.

El GLP-1 es metabolizado de forma extraordinariamente rápida e inactivado por la enzima dipeptidil peptidasa IV aun antes de que la hormona sea liberada completamente al tracto digestivo^(19,20); lo cual hace evaluar la posibilidad de que la acción de GLP-1 esté mediada a través de neuronas sensitivas en el intestino y receptores hepáticos para GLP-1.

Se han observado efectos diferenciales *in vivo*, en comparación con los efectos en células aisladas en laboratorio. De este modo, en células múridas aisladas, la acción de GLP-1 llevó a producir un efecto estimulante en la secreción de glucagón, producto de la interacción del péptido con los receptores acoplados a proteína G que activan la adenilato ciclasa, con un consecuente incremento en los niveles de AMPc⁽²¹⁾, de tal forma que el mecanismo responsable del efecto supresor de GLP-1 es un mecanismo paracrino al parecer⁽²²⁾. Sin embargo, el GLP-1 también puede actuar a través de una interacción con el sistema nervioso autónomo modificando la función celular.

El GLP-1 también ha sido implicado como regulador fisiológico del apetito y de la ingesta, ya que una disminución en la secreción de GLP-1 puede contribuir con el desarrollo de obesidad y una secreción exagerada puede ser responsable de episodios de hipoglucemia reactiva postprandial⁽²³⁾.

A partir del GLP-1 se incrementa la producción de insulina y se inhibe, de igual manera, la liberación de glucagón. Debido a estas características de acción dual, el GLP-1 es un potencial blanco terapéutico en el manejo de los pacientes diabéticos que cursan con deficiencia de insulina en presencia de estados de hiperglucagonemia⁽¹⁸⁾.

El efecto incretina

Una de las funciones más importantes de GLP-1 es su efecto endocrino. El “efecto incretina” reside en la amplificación final de la secreción de insulina, producto del efecto de las hormonas del tracto gastrointestinal: GLP-1 y GIP. El GLP-1, además de inducir la liberación de insulina, produce un efecto supresor de la liberación de glucagón, adicionalmente enlentece el vaciamiento gástrico, aumenta la sensibilidad a la insulina y disminuye el consumo total de alimentos.

Otros mensajeros extracelulares

Otro regulador celular es la amilina o polipéptido amiloide del islote pancreático (IAPP, por sus iniciales en inglés). Esta hormona es un polipéptido de 37 aminoácidos, principalmente sintetizado en la célula β . Es cosecretado por exocitosis con la insulina y tiene un efecto inhibitorio tanto de las concentraciones basales de glucagón como de aquellos niveles que se incrementan tras el estímulo de la arginina. Este efecto glucagonostático ha sido evidenciado a nivel plasmático en múridos, células pancreáticas e islotes intactos. Igualmente disminuye la secreción de insulina y somatostatina, generándose una regulación negativa importante sobre las células β ⁽²⁴⁾.