

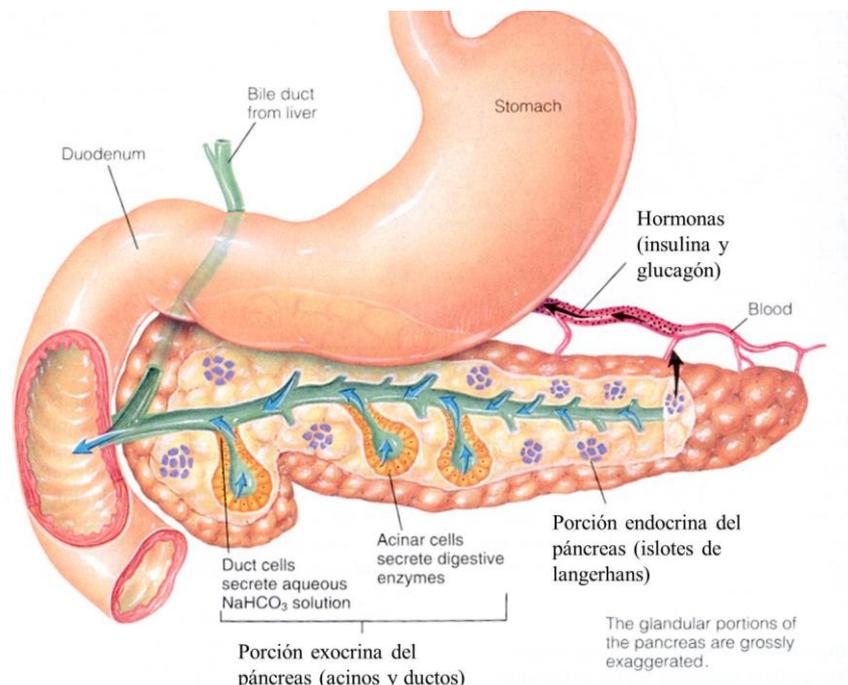
# TEMA 14

## Fisiología del páncreas endocrino: Insulina, glucagón y somatostatina. Glucemia

1. Introducción
2. Insulina
  - 2.1 Síntesis
  - 2.2 Liberación / secreción
  - 2.3 Incretinas
  - 2.4 Mecanismo de acción
  - 2.5 Funciones
3. Glucagón
  - 3.1 Síntesis
  - 3.2 Funciones
4. Insulina y glucagón
5. Somatostatina (GHIH).
6. Glucemia
  - 6.1 Origen y destino de la glucemia
  - 6.2 Regulación de la glucemia
    - 6.2.1 Factores Endocrinos
    - 6.2.2 Factores físico-químicos
    - 6.2.3 Factores nerviosos

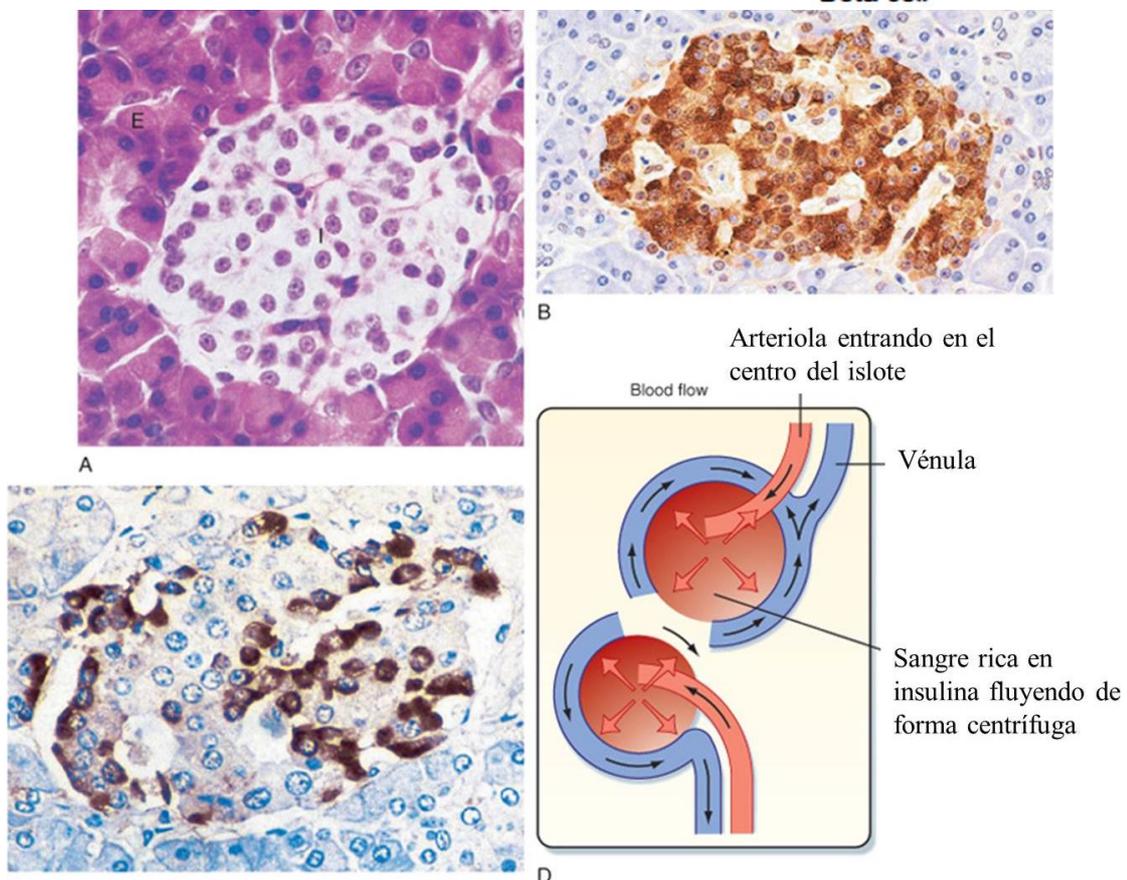
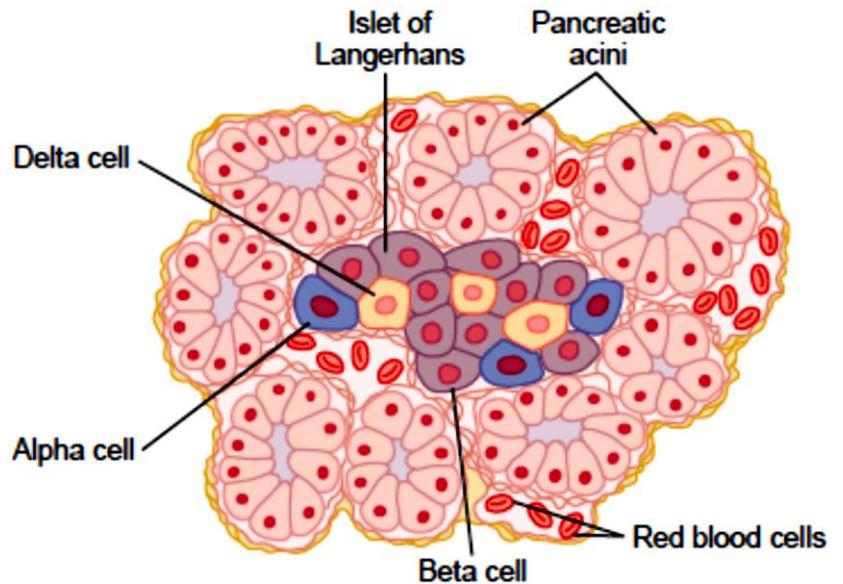
# 1. Introducción

- El parénquima del páncreas está compuesto por dos tipos de tejido, en función de si este secreta hormonas exocrinas, o endocrinas. Dicho esto encontramos (Fig.1.):
  - **Páncreas exocrino** que conforma el 99% del parénquima pancreático.
  - **Páncreas endocrino** que conforma el 1%.
    - Además este está constituido por islotes de Langerhans, que incluye 4 tipos celulares que cada uno secretan distintas hormonas:
      - Células Beta: productoras de **insulina**
      - Células Alfa: productoras de **glucagón**
      - Células Delta: productoras de **somatostatina**
      - Células PP: productoras de **polipéptido pancreático**
    - En este tema nos vamos a centrar en el funcionamiento del páncreas endocrino
- La insulina y el glucagón se secretan en forma de **prohormonas**, y se activan por escisión de una parte de su estructura peptídica. En concreto, la insulina se desprende del llamado  **péptido C**, el cual tiene una acción hormonal también, y lo utilizamos como una marca de producción de la insulina por parte del páncreas.
- Desde el páncreas, se secretan las hormonas a la vena pancreática, y de esta a la vena porta, la cual desemboca en el hígado, por lo tanto este órgano recibe mas insulina y glucagón que el resto de tejidos.
- Insulina y glucagón son hormonas peptídicas, y no requieren de la unión a proteínas plasmáticas para realizar su función.



**Fig.1.** Esquema del complejo duodeno-pancreático. Observamos la distribución aleatoria y por todo el órgano, de acinos productores de hormonas exocrinas, y de islotes de Langerhans productores de hormonas endocrinas.

*Fig.2. Estructura de un islote de Langerhans.*  
Llama la atención la enorme vascularización de los islotes.



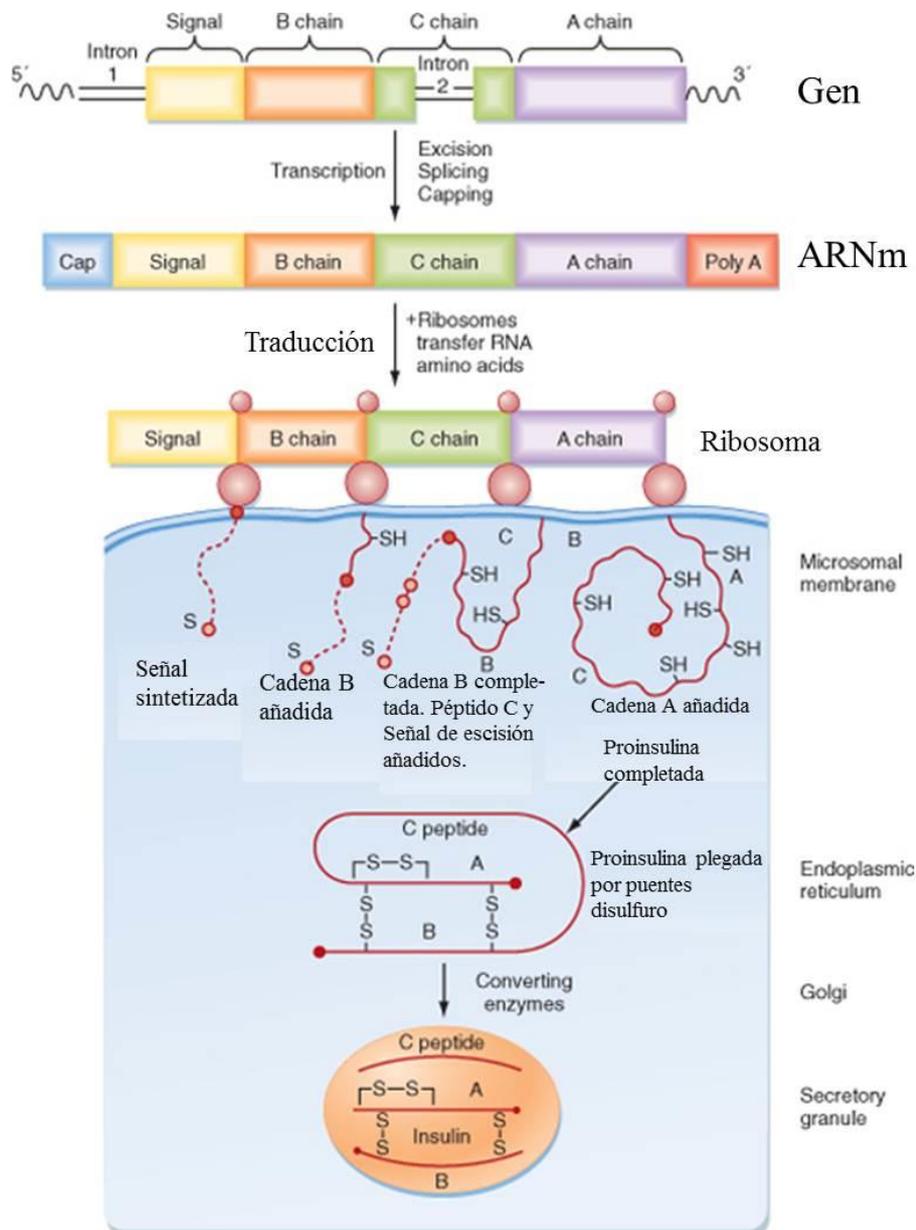
*Fig.3. Tejido pancreático en los que destacan los islotes de Langerhans en varias tinciones.*

En la Fig. 3, en la imagen de la esquina inferior derecha, en cada islote la desembocadura arterial es siempre central, de manera que existe una especie de mecanismo de “lavado”, de forma que la producción hormonal (insulina y otras hormonas) siempre fluye de forma **centrífuga**, desde el centro a la periferia, donde suele estar el sistema venoso, con el fin de recoger la mayor parte de la producción de hormonas.

## 2. Insulina

Como ya le he comentado, la insulina es una hormona peptídica producida en los islotes de Langerhans, y que su principal función es la regulación de la glucemia.

### 2.1 Síntesis



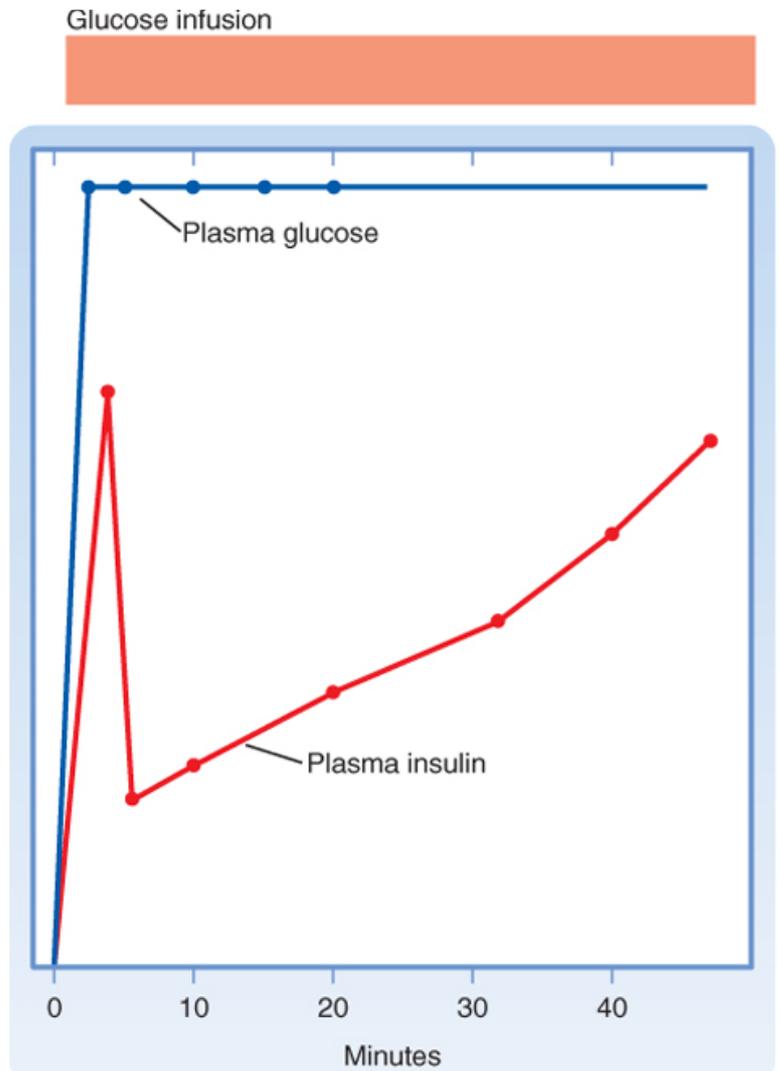
**Fig. 4.** Esquema de la síntesis de insulina

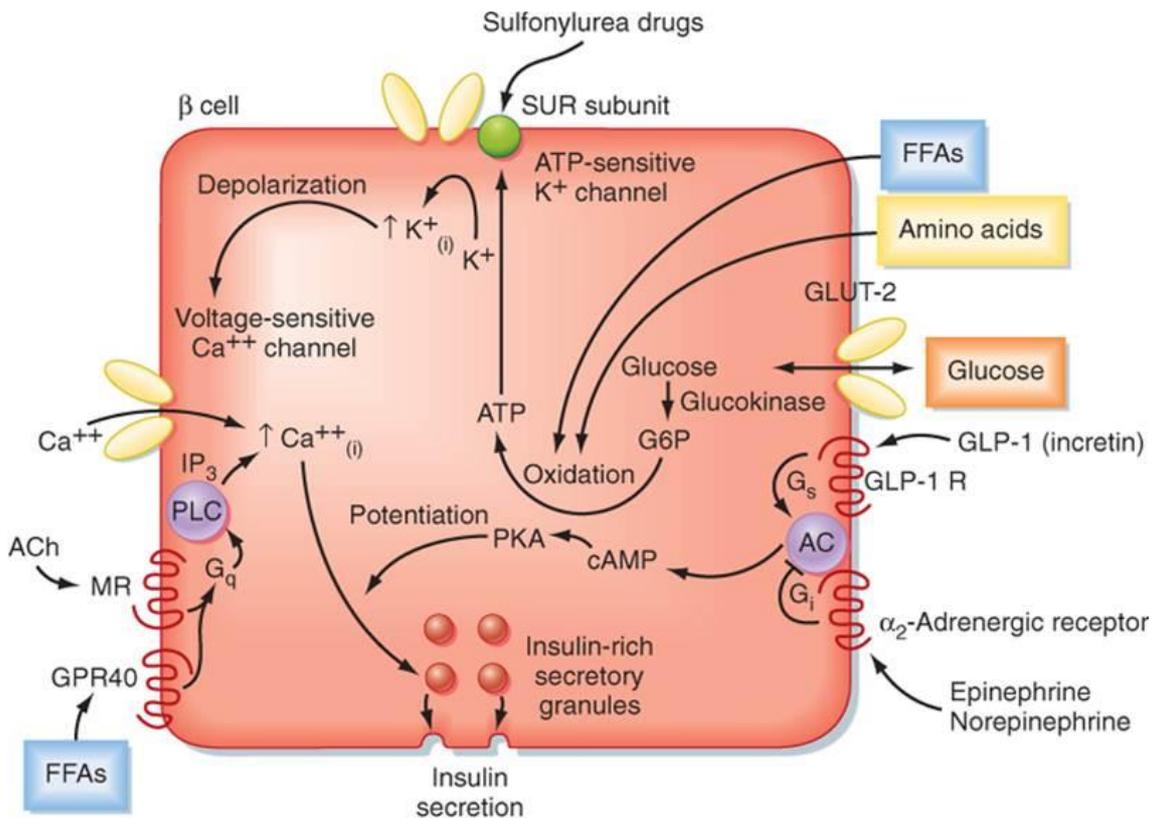
- Antes de empezar con esto es importante comentar que la proinsulina está formada por tres cadenas peptídicas: **cadena A**, **cadena B**, y **el péptido C**.
- Ya conocemos el proceso de síntesis proteica. En primer lugar los genes se transcriben y se unen todos en una única cadena de ARNm, que posteriormente se traduce gracias a la acción de ribosomas pasando directamente al retículo endoplasmático.

- La insulina se pliega gracias a los **3 puentes disulfuro** intramoleculares, los cuales se mantienen cuando unas enzimas producen la **escisión del péptido C**, de tal manera que la forma final de la hormona, son las **dos cadenas peptídicas A y B unidas por los enlaces disulfuro**.

## 2.2 Liberación / secreción

- Para explicar cómo responde el organismo ante el aumento de la glucemia, observaremos el gráfico que tiene a su derecha. En el cual a simple vista observamos una línea azul, que es la glucemia (nivel de glucosa en plasma); y una línea roja, que se refiere a la insulinemia (niveles de insulina en plasma).
- Cabe destacar, que cinéticamente, en la secreción, existen dos fases de respuesta: Fase precoz y fase tardía.
- Llegados a este punto, imagínese que hiciésemos una infusión de glucosa a un animal. En cuanto la concentración de glucosa empezase a subir, tendría lugar una liberación masiva de insulina, reflejada en la gráfica con un pico. Esto recibe el nombre de **fase precoz**.
- Si mantuviésemos un nivel de glucosa estable, los islotes de Langerhans seguirían produciendo insulina, que iría aumentando o disminuyendo su concentración, en función de la glucemia presente. Podemos observar lo en la gráfica, como empieza a aumentar la insulemia a medida que mantenemos la glucemia. Es lo que denominamos **fase tardía**.





*Fig. 5. Liberación de insulina a nivel de la célula  $\beta$*

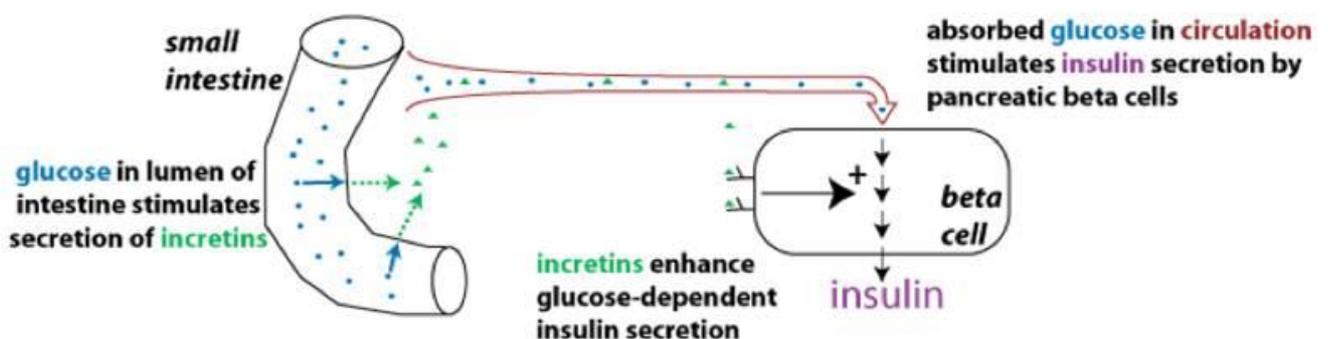
La insulina se libera a partir de las células  $\beta$ . La señal de liberación, como usted sospechaba, es la presencia de **glucemia** y la necesidad de regular su concentración. El mecanismo de liberación de insulina (Fig. 5.) es el siguiente:

1. A medida que aumenta la concentración de glucosa, esta va entrando en la célula- $\beta$  mediante los transportadores de glucosa (**GLUT2**).
  2. A continuación se **fosforila** generando glucosa-6-fosfato (G6P), esta se **degrada** vía glucólisis, generando un incremento de **ATP**.
  3. El cual, actúa sobre los **canales de K<sup>+</sup> ATP-sensibles**, abriéndolos, por lo que aumenta la concentración de K<sup>+</sup> intracelular.
  4. Debido a la carga eléctrica del potasio, se genera una discreta **despolarización**, que provoca la activación del **canal de Ca<sup>2+</sup> voltaje sensible**, de forma que se abre, y entra Ca<sup>2+</sup> al interior celular.
  5. Este aumento de la concentración intracelular de Ca<sup>2+</sup> va a provocar la **aproximación de las vesículas** a la membrana plasmática, y la posterior **liberación** del contenido.
- Cabe señalar, que existen otros mecanismos que estimulan la liberación de insulina por parte de la célula  $\beta$ , como son la disponibilidad de **aminoácidos y ácidos grasos libres (FFAs)**, los cuales se oxidan dentro de la célula produciendo ATP, y siguiendo el mecanismo citado. Por tanto, en momentos en los que existe una abundancia de nutrientes, se libera insulina.

- Debido al mecanismo voltaje dependiente de la célula  $\beta$ , un **estímulo eléctrico** también puede favorecer la liberación de dicha hormona.
- Otro factor que influye en la secreción de insulina, es el **estímulo adrenérgico**. Ya que en la membrana de la célula  $\beta$  hay un receptor  $\alpha_2$  adrenérgico. Este, al activarse por la llegada de adrenalina, es capaz de provocar la aparición de una proteína G inhibidora que impida la liberación.
- Las **incretinas**, una serie de hormonas que se producen en el intestino en respuesta a la ingesta de alimentos, tienen un receptor en la célula  $\beta$  (GLP-1), el cual al activarse, libera una proteína G estimuladora, que incrementa la actividad de la adenina ciclasa, la cual transforma el AMP-5' en AMPc, que se une a la proteína quinasa A (PKA) o proteína quinasa AMPc dependiente, la cual potencia la actividad del  $\text{Ca}^{+2}$  intracelular, provocando la aproximación de las vesículas a la membrana plasmática.
- La célula  $\beta$  también responde al **estímulo colinérgico**, que a través de una proteína G acoplada a fosfolipasa C (PLC) es capaz de movilizar fosfolípidos de membrana, y en último caso provocar la aparición del inositol fosfato 3 (IP3), que aumentara la concentración de  $\text{Ca}^{+2}$  permitiendo la apertura de varios de sus canales. Por lo que favorece la liberación de insulina.
- Por último comentar muy por encima que hay un efecto reservado a ácidos grasos libres específicos, y que algunos medicamentos (como la sulfonilurea) puede actuar sobre los canales de  $\text{K}^{+}$  provocando su apertura, generando una despolarización. Por lo que ambos efectos favorecen la liberación de insulina.

## 2.2 Incretinas

- Como ya hemos comentado, las incretinas son hormonas producidas por la **pared intestinal** (Fig. 6.) que a través de la sangre llegan hasta las células B, y aquí son capaces de provocar la liberación de insulina.



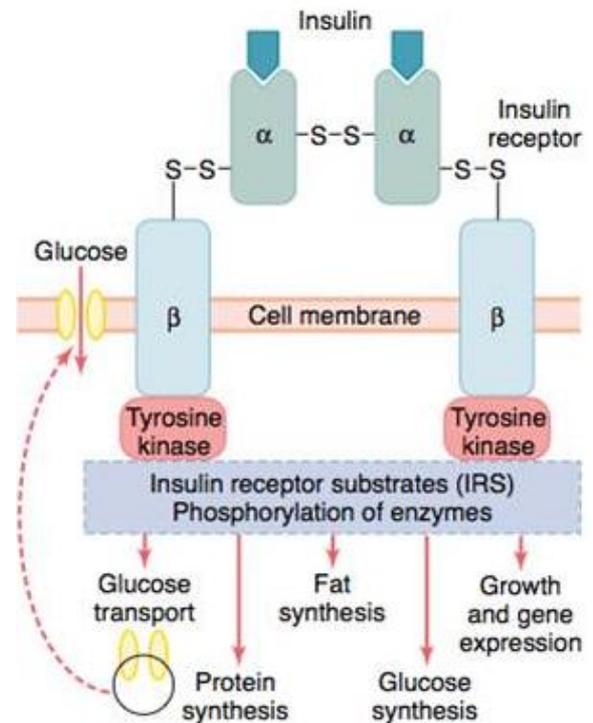
*Fig. 6. Esquema de la liberación de incretinas por el duodeno y posteriores efectos.*

- Hacer una administración vía intravenosa de glucosa, no es lo mismo que una administración oral de glucosa, en cuanto a lo que cada administración desencadena. Ya que la glucosa, en una administración intravenosa, al no pasar por el intestino, no produciría incretinas. Lo que no pasa si la administrásemos vía oral, provocando así un aumento de la insulinemia. Por lo que la ingesta de alimentos tiene un **mecanismo adicional** para la regulación de la glucemia, incluso antes de que esta glucemia haya aumentado excesivamente.
- Esto está siendo utilizado por las farmacéuticas para producir fármacos antidiabéticos orales, de forma que estos sean capaces de provocar liberación de incretinas o que impidan su degradación, produciendo un aumento o un mantenimiento de los niveles de insulinemia, respectivamente.

## 2.3 *Mecanismo de acción*

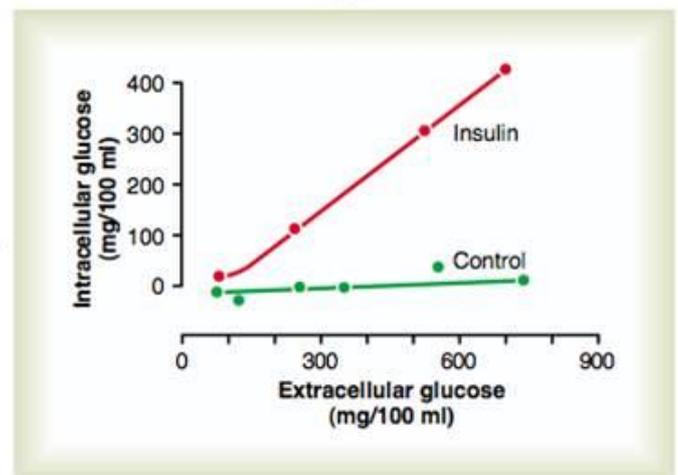
- La insulina circulante pasa rápidamente de los capilares al líquido intersticial extravascular, y contacta con las **células tisulares insulina-dependientes** y se une al **receptor de la membrana**, ejerciendo sus efectos a 2 niveles:
  - En la **membrana celular**:
    - Permite el transporte de glucosa (y de otros hidrocarburos como la galactosa o xilosa) al interior celular.
    - Facilita el transporte de aminoácidos y  $K^+$ . En concreto, los aminoácidos se emplean en el anabolismo celular.
  - **Dentro de la célula** (mediante la cascada de transducción de señal) provoca el incremento de la acción de una enorme cantidad de enzimas del metabolismo que van a encargarse de almacenar o metabolizar todo lo que ha entrado.

- La insulina tiene receptores llamados receptores tirosina quinasa (Fig. 7.)
- Estos poseen un dominio extracelular, con la expresión de diferentes cadenas peptídicas unidas por puentes disulfuro.
- Cuando se le une la insulina, el receptor desencadena una serie de respuestas:
  - Aumento del **transportador de glucosa** en la membrana plasmática
  - **síntesis proteica**
  - **síntesis de grasa**
  - **síntesis de glucosa**
    - Todo lo que suponga **anabolismo celular**



*Fig.7. Receptor de insulina y sus efectos*

- Si comparamos (Fig. 8.) la **ausencia de insulina** (primer punto verde) con la concentración extracelular e intracelular de glucosa (línea roja), observamos que si no hay insulina por mucho que aumente la concentración extracelular de glucosa, esta no entra en las células insulina-dependientes.
- En cambio, cuando hay **presencia de insulina** (demás puntos verdes), sucede que a mayor concentración extracelular, mayor cantidad de glucosa entra en la célula, y por consiguiente mayor concentración intracelular.



*Fig. 8. Comparación de la concentración de glucosa extracelular e intracelular en base a la presencia o ausencia de insulina.*

- El receptor de insulina, cuando esta se le une, desencadena un proceso para aumentar la cantidad de transportadores de glucosa (GLUT-4) en la membrana plasmática y así permitir el paso de mucha más glucosa (Fig. 9).
- El mecanismo es muy sencillo, los transportadores de glucosa están ya **sintetizados dentro de la célula incluidos en una vesícula**. Lo único que hace la tirosina quinasa es, siguiendo las vías necesarias, **movilizar dicha vesícula a la membrana plasmática**.

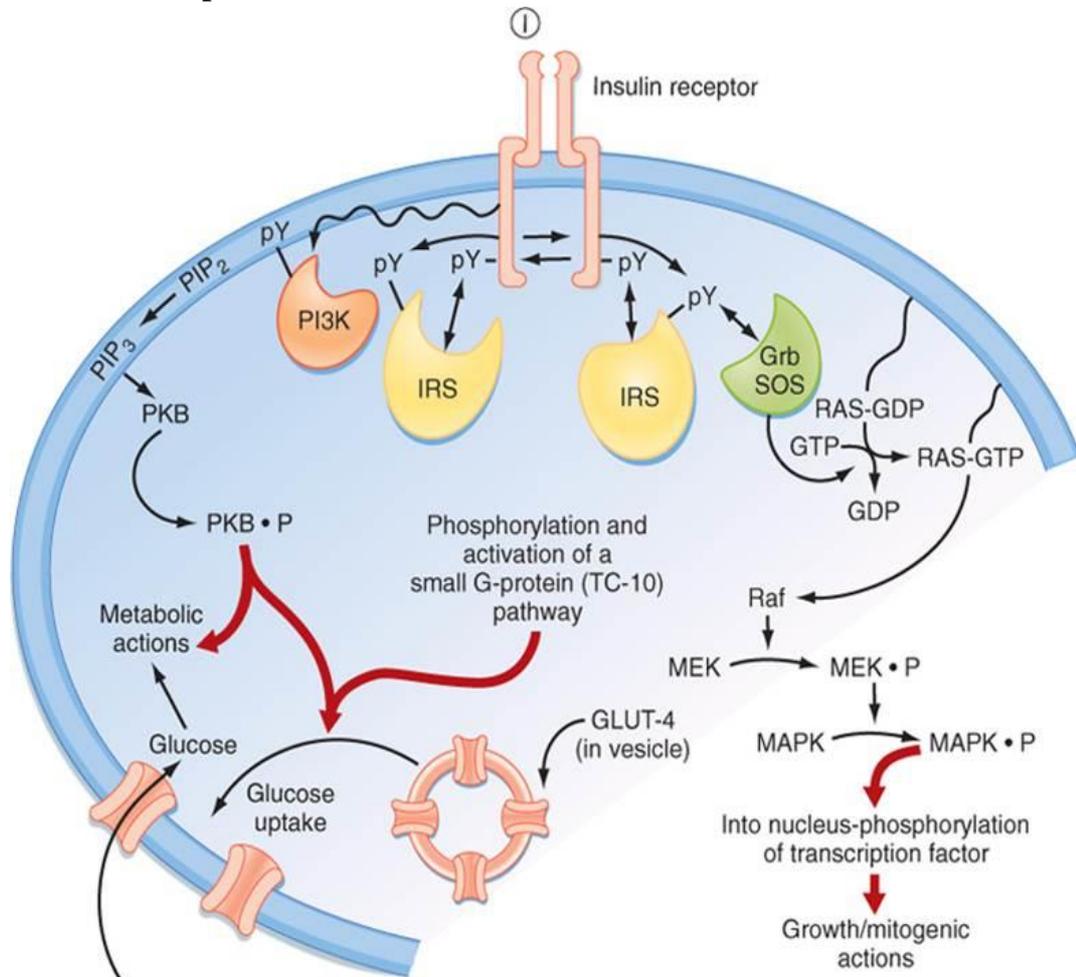


Fig. 9. Mecanismos asociados al receptor de insulina

## 2.5 Funciones

- La insulina es una hormona asociada a la **abundancia de energía**: se secreta al llegar los nutrientes y ayuda a que se utilicen (produciendo energía) y a almacenarlos si hay exceso (anabolismo)
- La insulina tiene efectos rápidos, medios, y lentos:
  - **Efectos rápidos** (ocurren en segundos): aumento de la captación de glucosa y aminoácidos por las células
  - **Efectos medios** (ocurren en minutos): activación de enzimas

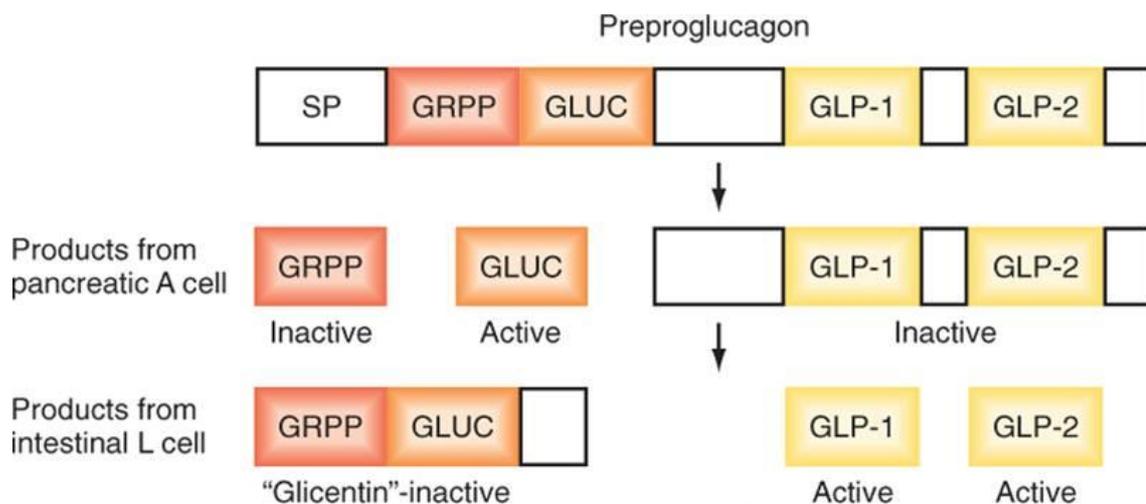
- **Efectos lentos** (ocurren en horas): aumento de la transcripción de ADN y síntesis de proteínas necesarias para el anabolismo de glucosa (entre otros hidrocarburos), grasas y proteínas.
- La insulina produce distintas respuestas sobre el metabolismo de hidrocarburos dependiendo del tejido al que afecte.
  - En el tejido muscular: Estimula la **captación y metabolismo** de glucosa, es decir, **utilización y almacenamiento** en forma de glucógeno del exceso.
  - En los hepatocitos: se estimula la **captación**, y posterior **almacenaje** en forma de glucógeno. Además se inhibe el proceso de gluconeogénesis por el hígado y se estimula la síntesis de ácidos grasos.
  - En el tejido adiposo: Estimula la **captación** de glucosa, y favorece la **síntesis** y almacenamiento en forma de lípidos.
  - En el cerebro: las neuronas son de las pocas células donde la insulina tiene **poco efecto**. La glucosa, como principal combustible del cerebro, entra continuamente por difusión en las células cerebrales.
- También tiene un efecto regulador sobre el metabolismo de grasas:
  - Aumenta la **captación de glucosa**, y la **síntesis y almacenamiento de grasas** en forma de **triglicéridos** en el tejido adiposo.
  - Activa la lipoproteína lipasa, una enzima que degradaba los triglicéridos de la sangre en ácidos grasos libres, y favorece la **entrada** de estos en el adipocito para su consiguiente **almacenamiento** en forma de triglicéridos.
  - En el hígado favorece la **síntesis** de ácidos grasos e **inhibe su oxidación**.
  - Inhibe la lipasa sensible a insulina, la cual **impide la hidrólisis** de triglicéridos.
- En su acción sobre el metabolismo de proteínas, cabe destacar que:
  - Aumenta la **captación** de aminoácidos.
  - Aumenta la **síntesis proteica** mediante la transcripción de los genes y traducción del ARNm.
  - **Disminuye** el **catabolismo** de proteínas.
- La insulina es muy importante para el crecimiento, al igual que la hormona del crecimiento.
- En conclusión, **la insulina es una hormona con una ACCIÓN GENERAL ANABÓLICA**.

### 3. Glucagón

- El glucagón es una hormona peptídica que actúa sobre en el metabolismo del glucógeno.

#### 3.1 síntesis

- El glucagón es sintetizado por las células  $\alpha$  del páncreas, y al igual que la insulina, también se sintetiza en forma de **prohormona**.



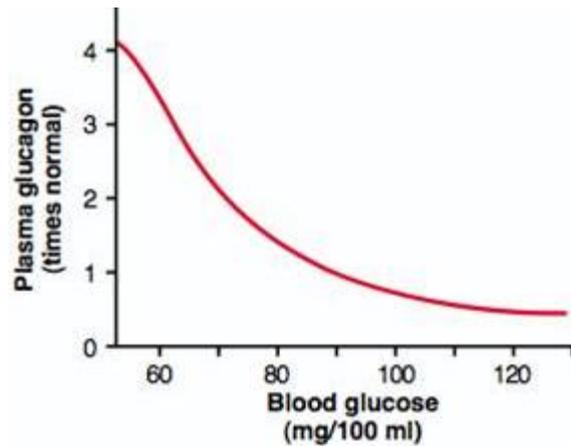
*Fig. 10. Esquema de la síntesis del glucagón*

- Lo que sale de la transcripción y traducción de los genes es una secuencia con varias unidades, llamada **preproglucagón** (Fig. 10.)
- Las células pancreáticas  $\alpha$  la descomponen secretando el glucagón activo (GLUC).
- Las células del intestino, también secretan glucagón, pero este está unido a una secuencia GRPP que lo inactiva, es lo que conocemos como **glicentina**, pero sí que secreta unas proteínas similares al glucagón (GLP, peptide like glucagon) que realizan una función muy parecida.

#### 3.2 Funciones

- El glucagón, básicamente, hace lo contrario a la insulina
- Los principales efectos del glucagón se producen en el **hígado**.
- Aumenta los niveles de glucosa en sangre cuando descienden por debajo de lo normal, por lo que tiene un claro **EFECTO HIPERGLUCEMIANTE**. Para ello:
  - Aumenta la conversión de glucógeno en glucosa (**glucogenolisis**).
  - Aumenta formación de glucosa a partir de ácido láctico y de aminoácidos (**gluconeogénesis**).
  - **Inhibe la glucólisis**.

- Aumenta **liberación** de **glucosa** en sangre.
- La concentración de glucagón es dependiente de la concentración de glucosa. Como podemos observar en la Fig. 11, a medida que baja la glucemia, aumenta la liberación de glucagón.



*Fig. 11. Grafica de comparación de la concentración en plasma de glucagon, junto con la de glucosa.*

## 4. Insulina y glucagón

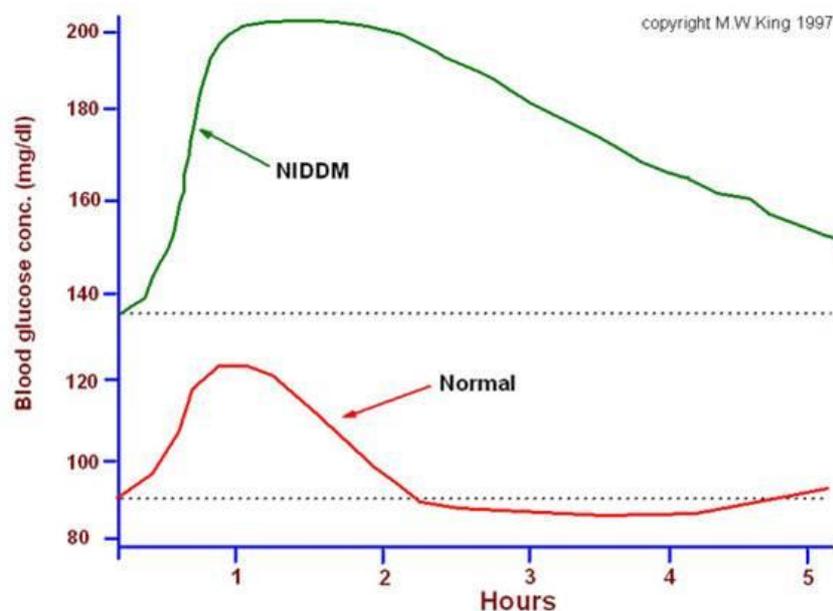
- La regulación de la liberación de insulina y glucagón es **combinada**, siempre que tenemos una disminución de glucemia, se estimulan las células  $\alpha$  y se produce glucagón, generándose un incremento de la glucemia. Si esta es excesiva, se estimulan las células  $\beta$  y producen insulina, disminuyendo así la glucemia.
- Lo que determina la actividad de los enzimas y lo que ocurre en cada momento en el organismo, es la razón insulina/glucagón. Es decir, que no es que haya de una y de la otra no, siempre hay de las dos, en menor, o mayor cantidad.

## 5. Somatostatina (GHIH).

- Es sintetizada por las **células delta** del páncreas, el intestino e hipotálamo.
- Su función principal es **inhibir la secreción** hipofisaria de la **hormona del crecimiento (GH)**. Pero además también:
  - Disminuye la secreción de **insulina y glucagón**.
  - Enlentece la **motilidad del tubo digestivo** (estómago, duodeno y vesícula biliar).
  - Reduce la **secreción y absorción** en el tubo digestivo.
    - En conclusión de todo esto, el efecto general es una **ampliación del tiempo de asimilación de los nutrientes en la sangre**, prolongando su disponibilidad, e impidiendo su rápido consumo.
- la secreción de esta hormona, está regulada de la siguiente forma: aumenta su secreción al aumentar la cantidad de nutrientes (aumento de glucemia, aminoácidos, ácidos grasos) y secreción de varias hormonas gastrointestinales, es decir, se libera con la **llegada de alimento** al tubo digestivo.

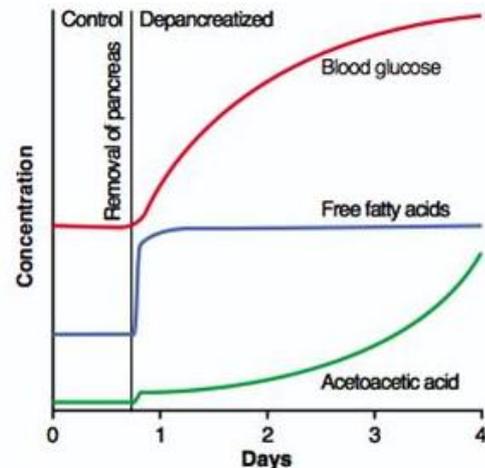
## 6. Glucemia

- Definición de glucemia: (muy importante)
  - En condiciones normales de glucosa (**normoglucemia**) y en la persona sana, la glucemia en ayuno oscila entre **80-100 mg glucosa/100ml sangre**. Después de **comer** se eleva hasta **120-140 mg glucosa/100ml sangre**. A las 2 horas vuelve a los anteriores niveles: 80-100 mg glucosa/100 ml sangre.
- La glucemia es de los niveles mejor controlados en el organismo, ya que la glucosa es el único nutriente habitual del encéfalo, retina y epitelio germinal de las gónadas.
- En la Fig. 12. se refleja una sobrecarga oral de glucosa. Dicha prueba consiste en administrar una cantidad de glucosa conocida en un momento determinado. En nuestra grafica tenemos dos gráficas, una verde que corresponde a un individuo enfermo de NIDDM (diabetes mellitus no insulina dependientes) o diabetes tipo 2, y una roja que corresponde a un sujeto sano.
  - En el individuo sano, observamos un aumento de la glucemia, seguida de una caída de esta. A las dos horas, nuestro sujeto posee una glucemia menor que la glucemia basal.
  - Veamos ahora lo que pasa en un sujeto diabético tipo 2. Para empezar observamos que tiene una glucemia basal alta. A continuación, cuando le damos glucosa, la glucemia asciende, pero no desciende de una forma tan brusca como la del sujeto sano, y tarda en recuperar la glucemia basal. Por lo tanto, su páncreas sí que secreta insulina, pero su acción no es adecuada, bien por escasez de producción, o por tener resistencia vascular periférica.



*Fig. 12. Sobrecarga oral de glucosa en un individuo sano, y un sujeto con NIDDM.*

- Si atendemos a la Fig. 13, cuando a un sujeto se le extirpa el páncreas (productor de insulina, glucagón y somatostatina), a partir de ese momento se convierte en diabético, por tanto se genera un aumento de la concentración de cuerpos cetónicos (cetoacidosis), de los niveles de ácidos grasos libres y de la glucemia.



*Fig. 13. Efecto de la extirpación del páncreas en un sujeto*

## 6.1 Origen y destino de la glucemia

- La glucemia tiene **dos orígenes**: uno endógeno, y otro exógeno.
  - Origen exógeno: La glucemia incrementa cuando comemos, es decir, por la **dieta**, en forma de glucosa, galactosa y fructosa (400 g/día).
  - Origen endógeno: Es la contribución de nuestros órganos a la glucemia, fundamentalmente del **hígado**. El cual libera glucosa por glucogenolisis, o por gluconeogénesis.
- El **destino** de esta glucosa son los órganos donde se **utiliza** para producir ATP (glucólisis) para **almacenarla** en forma de glucógeno o lípidos.

## 6.2 Regulación de la glucemia

- La glucemia se regula acorde a tres factores:
  - Factores endocrinos.
  - Factores físico-químicos.
  - Factores nerviosos.

### 6.2.1 Factores Endocrinos

- Los factores endocrinos de regulación de la glucemia, son 2 sistemas opuestos: uno hipoglucemiante, y otro hiperglucemiante.
  - Sistema hipoglucemiante: Es el encargado de la disminución de la glucemia. El mecanismo de este es competencia de la hormona **insulina**.

- Sistema hiperglucemiante: encargado de aumentar la glucemia. Esta función se reparte entre varias hormonas: **Glucagón, catecolaminas, glucocorticoides y hormonas hipofisarias.**
  - Las **catecolaminas**, (adrenalina y noradrenalina) se liberan si la glucemia baja de 50-60 mg/100 ml de sangre, lo que ocurre en el ayuno prolongado o estrés. La acción de estas es aumentar la glucogenolisis y gluconeogénesis. El efecto es muy rápido por lo que frente a un **shock hipoglucémico**, se administra **adrenalina**.
  - Los **glucocorticoides (GC)**, se liberan en el ayuno prolongado, provocando una disminución en la tasa de utilización de glucosa, y un aumento en la de lípidos.
  - Dentro de las **hormonas hipofisarias**, encontramos:
    - ⊗ La **hormona del crecimiento (GH)** que realiza el mismo efecto que el cortisol (glucocorticoide)
    - ⊗ La **hormona adrenocorticotrópica (ACTH)** aumenta la secreción de glucocorticoides. Por lo que su efecto se reduce al de estos últimos.
  - Incluso las hormonas tiroideas indirectamente, al liberarse, capaces de aumentar la glucemia. Pero no están catalogadas como hormonas hiperglucemiantes.
    - ◆ Llama la atención que el sistema hipoglucemiante lo regula solo una hormona, mientras que el hiperglucemiante lo hacen varias. Esto es debido a la importancia de disponer de glucosa para sobrevivir, por lo que el mecanismo se garantiza por muchos procedimientos.

## 6.2.2 Factores físico-químicos

- Aquí entra en juego la autorregulación de la glucosa, que consiste en que ante un ambiente de hiperglucemia se **disminuye la liberación de glucosa**, aumenta formación de **glucógeno** y se libera el exceso por orina (**glucosuria**).

## 6.2.3 Factores nerviosos

- El sistema nervioso también interviene en la regulación de la glucemia.
  - Ante un ambiente hipoglucémico:
    - Hay una **estimulación simpática**, y se da una liberación de **catecolaminas**.
    - En el **hipotálamo**, se libera **ACTH**, y esta induce que se liberen **glucocorticoides**.
    - Existe un **centro glucostato** sensible a variaciones de glucosa. Este aumenta la secreción de **glucagón y catecolaminas**, y reduce la de insulina.
  - Ante un ambiente hiperglucémico, se produce una inhibición de todo lo anterior, y una inversión se las secreciones reguladas por el centro glucostato.