

INSULINA, GLUCAGON Y DIABETES MELLITUS.

Química, síntesis y metabolismo de las hormonas pancreáticas.

La insulina y el glucagón se sintetizan en los islotes de Langerhans. El páncreas se compone de dos tipos de tejidos: 1) los acinos, que secretan jugos digestivos al duodeno a través del conducto pancreático (función exocrina), y 2) los islotes de Langerhans, que descargan sus secreciones a la sangre (función endocrina). En la especie humana existen entre 1 y 2 millones de islotes de Langerhans, que contienen al menos cuatro tipos celulares:

- 1- Células beta, que constituyen aproximadamente el 60% y secretan insulina.
- 2- Células alfa, que representan aproximadamente el 25% y son la fuente de glucagón.

La secreción de las hormonas pancreáticas en la vena porta a través de la vena pancreática supone su concentración mucho mayor en el hígado que en los tejidos periféricos; esto está relacionado con los importantes efectos metabólicos de la insulina y el glucagón en el hígado.

La insulina y el glucagón se sintetizan como la mayoría de las hormonas peptídicas. Tanto la insulina como el glucagón se sintetizan como grandes prohormonas. En el aparato de Golgi, las prohormonas se empaquetan en gránulos y después se escinden en hormonas libres más fragmentos peptídicos. La insulina es un polipéptido que contiene dos grandes cadenas de 21 y 30 aminoácidos, respectivamente unidas por puentes disulfuro. El glucagón es una cadena lineal de 29 aminoácidos. Tanto la insulina como el glucagón circulan sin unirse a proteínas transportadoras y tienen una corta semivida, entre 5 y 10 minutos.

LA INSULINA Y SUS EFECTOS METABÓLICOS.

La insulina es una hormona asociada con la abundancia de energía. La insulina se secreta como respuesta a la presencia de nutrientes en la sangre y permite la utilización de estos nutrientes por los tejidos para la obtención de energía y en procesos anabólicos. En presencia de insulina aumentan las reservas de hidratos de carbono, proteínas y grasas.

Efecto de la insulina sobre el metabolismo de los hidratos de carbono.

En el músculo, la insulina favorece la captación y el metabolismo de la glucosa. Un efecto importante de la insulina en el músculo es que facilita la difusión de la glucosa según su gradiente de concentración desde la sangre hasta las células. La mayor cantidad de glucosa que se transporta a las células musculares sufre glucólisis y oxidación, y se almacena en forma de glucógeno. Como la entrada de glucosa en las células musculares es por lo general muy dependiente de la insulina, la captación de glucosa por estas células está restringida al período cuando se secreta insulina.

En el hígado, la insulina induce la captación y el almacenamiento de glucosa, e inhibe su producción. En el hígado, la insulina producirá los siguientes efectos:

- 1- Aumento del flujo de glucosa al interior de las células. Esto se consigue no por el aumento del número de transportadores de glucosa en las membrana celulares, sino por la inducción de glucocinasa, que incrementa la fosforilación de glucosa a glucosa-6-fosfato
- 2- Aumento de la síntesis de glucógeno cintaza
- 3- Dirección del flujo de glucosa a través de la glucólisis por aumento de la actividad de las enzimas glucolíticas
- 4- Disminución de las salidas hepáticas de glucosa: la insulina entorpece la glucogenólisis mediante la inhibición de la glucógeno fosforilasa. También disminuye la salida de glucosa del hígado por la inhibición de la glucosa-6-fosfatasa y finalmente la insulina inhibe la gluconeogénesis disminuyendo la captación de aminoácidos al interior del hígado
- 5- Incremento de la síntesis de ácidos grasos

En el tejido adiposo, la insulina facilita la entrada de glucosa en las células. Esto se consigue de una forma muy parecida a como la insulina induce la captación de glucosa por las células musculares, aumentando los transportadores de glucosa en la membrana celular.

La insulina tiene un efecto reducido sobre la captación y utilización de glucosa por el cerebro. Como las células cerebrales son bastante permeables a la glucosa y dependen en gran medida de este sustrato para la obtención de energía es esencial que las concentraciones de glucosa sanguínea se mantengan en concentraciones normales. Si la concentración de glucosa desciende demasiado, aparecerán los síntomas de shock hipoglucémico, tales como síncope, crisis convulsivas e incluso coma.

Efecto de la insulina sobre el metabolismo de las grasas.

En el tejido adiposo, la insulina favorece el almacenamiento de los ácidos grasos e inhibe su movilización. Este efecto de la insulina se lleva a cabo de varias formas:

- La insulina inhibe la acción de la lipasa. Esto disminuye la tasa de la lipólisis de los triglicéridos y la liberación a la circulación de los ácidos grasos almacenados.
- La insulina induce la lipoproteína lipasa. Esta enzima está presente en la pared capilar y fracciona los triglicéridos circulantes en ácidos grasos, lo que constituye un requisito para su transporte al interior de las células adiposas.

En el hígado, la insulina induce la síntesis de los ácidos grasos e inhibe su oxidación. Como se ha visto previamente, la insulina induce la síntesis de ácidos grasos en el hígado a partir de glucosa

Efecto de la insulina sobre el metabolismo de las proteínas.

La insulina es una hormona anabólica. Incrementa la incorporación de varios aminoácidos desde la sangre a las células mediante la estimulación del transporte a través de la membrana celular; esto limita la elevación de las concentraciones plasmáticas de ciertos aminoácidos tras una comida con abundantes proteínas. Además, la insulina induce la síntesis de proteínas al estimular la transcripción génica y la traducción del ARNm. Finalmente, la insulina inhibe el catabolismo de las proteínas y por tanto, disminuye la liberación de aminoácidos del músculo.

Control de la secreción de insulina

La glucosa es el controlador más importante de la secreción de insulina. Aunque hay varios factores que pueden aumentar o disminuir la secreción de insulina, el principal mecanismo de control es un efecto de retroacción de la glucosa sanguínea sobre las células beta del páncreas. Cuando la glucemia aumenta de forma repentina, también lo hace la secreción de insulina. Como resultado de los efectos posteriores de la insulina para estimular la captación de glucosa por el hígado y los tejidos periféricos, la glucemia vuelve a valores normales. Esto significa un importante mecanismo de retroacción negativa para el control de la concentración de glucosa en la sangre.

EL GLUCAGÓN Y SUS FUNCIONES.

En dosis fisiológicas, los efectos primarios del glucagón se producen en el hígado y son opuestos a los de la insulina. La unión del glucagón a los receptores hepáticos produce la activación de la adenilciclase y la generación del segundo mensajero AMP cíclico, que a su vez activa la proteína cinasa A y conduce a las fosforilaciones que desembocan en la activación o desactivación de muchas enzimas.

El glucagón produce hiperglucemia de diversas formas.

- 1- El glucagón estimula la glucogenólisis. El glucagón tiene efectos intensos e inmediatos sobre el hígado para incrementar la glucogenólisis y la liberación de glucosa en la sangre. Este efecto se consigue mediante la activación de la glucógeno fosforilasa y la inhibición simultánea de la glucógeno sintasa
- 2- El glucagón estimula la gluconeogénesis. El glucagón aumenta la extracción hepática de aminoácidos del plasma e incrementa la actividad de las enzimas gluconeogénicas, como piruvato carboxilasa y fructosa 1,6 difosfatasa.

Control de la secreción de glucagón

La glucosa es el controlador más importante de la secreción de glucagón. La glucosa es el controlador más importante de la secreción tanto de glucosa como de insulina; sin embargo, la glucosa tiene efectos opuestos sobre estas dos hormonas. La hipoglucemia aumenta la secreción de glucagón; la acción hiperglucémica de este último devuelve la glucemia a sus valores normales. Por el contrario, si la glucemia aumenta, la secreción de glucagón desciende; el glucagón y la insulina constituyen mecanismos importantes, aunque opuestos, para regular la concentración de glucosa en la sangre.

Tras la ingestión de proteínas se estimula la secreción de insulina y de glucagón, pero la respuesta del glucagón resulta inhibida si al mismo tiempo se ingiere glucosa. La respuesta del glucagón a una comida con abundante proteínas es importante, porque sin sus efectos hiperglucémicos, la mayor secreción de insulina produciría hipoglucemia.

El ayuno y el ejercicio estimulan la secreción de glucagón. En estas circunstancias, el estímulo de la secreción de glucagón contribuye a impedir grandes descensos de la concentración de la glucosa sanguínea. La secreción de glucagón puede estar mediada en parte por el estímulo del sistema nervioso simpático.

DIABETES MELLITUS

En la diabetes mellitus, el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas se ve alterado debido a la deficiente respuesta a la insulina. Hay dos formas de diabetes mellitus:

- 1) La diabetes de tipo I, también denominada diabetes mellitus insulino dependiente (DMID), se debe a una falta de secreción de insulina.
- 2) La diabetes mellitus de tipo II, también denominada diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID) está producida por la resistencia de los tejidos diana a los efectos metabólicos de la insulina.

La diabetes de tipo I está producida por falta de secreción de insulina por las células beta del páncreas. A menudo, la diabetes de tipo I es el resultado de la destrucción autoinmunitaria de las células beta, pero también puede producirse por la pérdida de estas debido a infecciones víricas. La diabetes de tipo I suele aparecer en la infancia, por lo que se denomina diabetes juvenil.

La mayoría de las características fisiopatológicas de la diabetes de tipo I pueden atribuirse a los siguientes efectos de la falta de insulina.

- Hiperglucemia como resultado de la alteración de la captación de glucosa por los tejidos y el aumento de la producción de glucosa en el hígado (mayor gluconeogénesis).
- Disminución de las proteínas debida a un descenso en su síntesis y un mayor catabolismo.

Como resultado de estas alteraciones fundamentales, se producen los siguientes efectos:

- Glucosuria, diuresis osmótica, hipovolemia, hipotensión
- Hiperosmolaridad sanguínea, deshidratación y polidipsia
- Hiperfagia pero pérdida de peso; falta de energía
- Acidosis que deriva hacia el coma diabético; respiración rápida y profunda.
- Hipercolesterolemia y enfermedad vascular aterosclerótica

La resistencia a los efectos de la insulina caracteriza a la diabetes mellitus de tipo II. La diabetes de tipo II es mucho más común que la de tipo I y está generalmente asociada con la obesidad. Esta forma de diabetes se caracteriza por la incapacidad de los tejidos diana para responder a los efectos metabólicos de la insulina, lo que se conoce como resistencia a la insulina.

La diabetes de tipo II se presenta generalmente en personas mayores, por lo que se denomina también diabetes del adulto.