

Cuestión de hormonas: el papel de las hormonas del páncreas en la salud y en la diabetes



El desequilibrio de los delicados mecanismos que controlan los niveles de glucosa en la sangre puede hacer que aparezca la diabetes mellitus, que se caracteriza por el mal funcionamiento del metabolismo de los nutrientes.

Marcia Hiriart y Román Vidaltamayo

INTRODUCCIÓN

A partir de la reciente década se empezó a prestar atención a la importancia de lo que comemos, para nuestra salud. Comenzamos a entender que la clásica torta de tamal con champurrado, y refresco familiar para aliviar la sed, no son el recurso más saludable para alimentarnos. Aunque esto empiece a ser parte del saber popular, para entender qué es lo que estas “bombas” de carbohidratos ocasionan en el organismo es necesario analizar cómo funcionan los mecanismos corporales que procesan los alimentos. En este artículo revisaremos principalmente la participación de las hormonas del páncreas en el metabolismo de los nutrientes.

El metabolismo consiste en el conjunto de reacciones químicas que ocurren en el organismo. Estas reacciones son de dos tipos: las

que fragmentan una molécula en partes más pequeñas, conocidas como reacciones de degradación o catabólicas, y las reacciones de síntesis o anabólicas, en las que a partir de moléculas sencillas se forman moléculas más complejas.

Entre las reacciones metabólicas más importantes están aquellas mediante las cuales las células de los organismos obtienen la energía necesaria para mantener la vida. Estas reacciones se llevan a cabo de manera constante, por lo cual requieren un suministro continuo y estable de nutrientes. Dado que no estamos comiendo todo el tiempo, en el organismo existen mecanismos que aseguran la disposición constante de energía utilizable, a pesar de la entrada intermitente de alimentos. Esto se logra consumiendo en las comidas más energía de la que se utiliza de manera inmediata y almacenando una parte para utilizarla entre las comidas.

En los humanos, hay dos formas principales para almacenar energía, que permiten su posterior movilización rápida. Una es el almacenamiento del azúcar glucosa en forma de glucógeno (compuesto formado por moléculas de glucosa unidas entre sí), principalmente en el hígado y en los músculos. Sin embar-

go, esta forma de almacenamiento de energía es limitada. Por otro lado, una cantidad casi ilimitada de energía puede almacenarse en forma de compuestos llamados triglicéridos, en el tejido graso.

Los humanos ingerimos alimentos tres o cuatro veces al día, de acuerdo con los requerimientos de la actividad física (aunque estos hábitos también están determinados, al menos en parte, por la cultura). La regulación de la ingestión de comida no tiene que ser medida muy finamente día con día, ya que el organismo tiene energía suficiente almacenada para sobrevivir entre las comidas.

El almacenamiento y la liberación de nutrientes en el cuerpo son regulados de manera importante por las hormonas producidas por los islotes del páncreas. Por ejemplo, después de la comida aumenta la concentración de glucosa en la sangre, lo cual estimula a las células β de los islotes pancreáticos a secretar la hormona insulina, que promueve la entrada de glucosa en diversos tipos de células del organismo, denominadas *células blanco*. Dentro de las células, la glucosa se aprovecha inmediatamente, o bien se almacena, principalmente en el hígado, en los músculos y en el tejido graso. Al entrar la glucosa en las células, su concentración en la sangre disminuye, y cesa por tanto el estímulo que inició la liberación de insulina.

Durante el ayuno, los nutrientes almacenados se liberan en forma de compuestos como glucosa, aminoácidos, ácidos grasos y glicerol, lo cual es regulado por otra hormona pancreática, el glucagon, junto con otras hormonas como las catecolaminas, los glucocorticoides y la hormona del crecimiento, denominadas *contrarreguladoras de la insulina*.

El desequilibrio de los delicados mecanismos que controlan los niveles de glucosa en la sangre puede dar como resultado que aparezca la diabetes mellitus, enfermedad que se caracteriza por el mal funcionamiento del metabolismo de los nutrientes. Este defecto puede deberse a la falta total de insulina, en cuyo caso la diabetes se denomina tipo 1 (antes llamada diabetes juvenil o dependiente de insulina), o bien, a que los tejidos que normalmente responden a la insulina dejan de hacerlo, es decir, se vuelvan resistentes, como ocurre en la diabetes tipo 2 (antes llamada del adulto o no dependiente de insulina). Los pacientes que sufren este último tipo de diabetes también pueden presentar a la larga cierta disminución en la cantidad de insulina que circula en su sangre. Ambos tipos tienen como consecuencia la incapacidad de nuestro organismo para apro-



vechar los nutrientes, especialmente los carbohidratos (azúcares y almidones). Dicho de otro modo, la diabetes es una enfermedad metabólica.

Como se puede apreciar en el artículo “La diabetes y el mexicano: un reto para la salud pública” de este número de *Ciencia*, la diabetes mellitus es un problema grave de salud pública en el mundo y en México. Para entender a fondo esta enfermedad, es necesario comprender cómo se regula el metabolismo de los nutrientes en el organismo, así como la fisiología de las hormonas pancreáticas.

LA FÁBRICA DE HORMONAS PANCREÁTICAS

El páncreas de los mamíferos es una glándula de secreción mixta (Figura 1). La mayor parte está formada por el llamado *tejido acinar*, que

Los dos tipos de diabetes influyen en la incapacidad de nuestro organismo para aprovechar los nutrientes

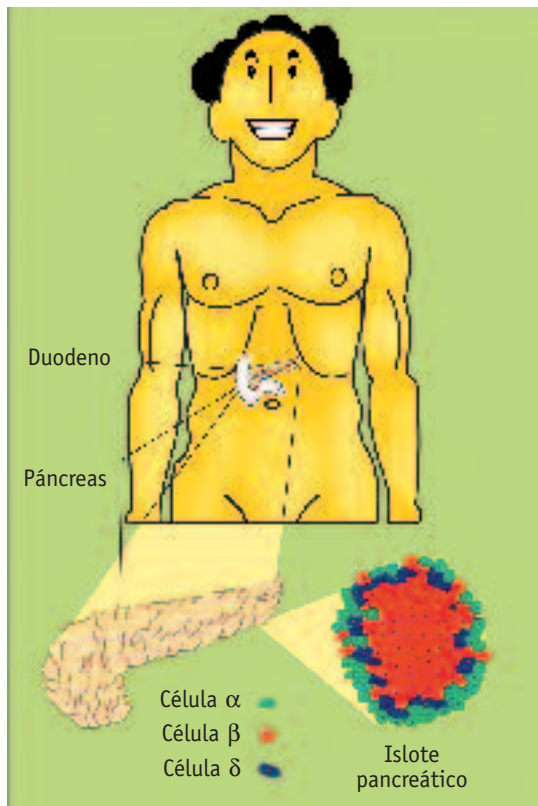


Figura 1. Esquema del páncreas y esquema de un islote pancreático (véase la explicación en el texto).

La actividad de las células de los islotes pancreáticos es regulada también por el sistema nervioso

produce enzimas digestivas y bicarbonato, que son liberados al conducto pancreático y al duodeno. Distribuidos entre el tejido acinar hay células organizadas en grupos, llamados islotes pancreáticos o islotes de Langerhans, que constituyen sólo cerca del 2% del volumen total de la glándula. En el páncreas humano adulto hay cerca de un millón de islotes.

Las células de los islotes pancreáticos secretan sus hormonas hacia la sangre, por donde éstas viajan hasta alcanzar los órganos sobre los cuales actúan (sus *órganos blanco*).

En la Figura 1 se esquematiza un islote pancreático de rata: las células β , que secretan *insulina* y constituyen cerca del 70% del volumen de los islotes, se encuentran predominantemente en el centro. En la periferia del islote se encuentran las células α , que secretan la hormona *glucagon* y, en menor proporción, las células δ , que secretan otra hormona llamada *somatostatina*.

En los islotes, las células hacen contacto y se comunican entre sí a través de estructuras llamadas uniones comunicantes. Estas uniones permiten el intercambio de moléculas pequeñas, así como la sincronización de la actividad eléctrica entre las células β (lo cual se comentará más adelante).

Los islotes pancreáticos cuentan con abundante riego sanguíneo, y a través de la sangre llegan al islote pancreático los nutrientes y las hormonas que, a su vez, regulan la secreción de las hormonas pancreáticas. La sangre que sale del páncreas llega al hígado a través de la vena porta. Una buena parte de la insulina secretada se queda en el hígado.

La actividad de las células de los islotes pancreáticos es regulada también por el sistema nervioso, a través de nervios provenientes de los sistemas simpático y parasimpático, que llegan al páncreas y terminan cerca de los islotes.

Las fibras nerviosas simpáticas liberan *adrenalina* y *noradrenalina*, que inhiben la secreción de insulina y aumentan la de glucagon. Este tipo de regulación es muy importante en la respuesta a situaciones de estrés, en las que también participa la adrenalina, que se produce en la médula de las glándulas suprarrenales.

Si usted va caminando tranquilamente por la calle, y de pronto sale un perro y lo sorprende con sus ladridos, usted tiene dos posibilidades: una, enfrentarlo y darle, por ejemplo, una patada; la otra, huir, echándose a correr, o alcanzando la altura de un árbol. En estas situaciones se produce aumento en la concentración de glucosa en la sangre (o hiperglucemia), que asegura que haya suficiente glucosa disponible para el cerebro y los músculos.

El mecanismo que produce tal aumento de la glucosa en la sangre es controlado en este caso por la adrenalina y la noradrenalina, que por un lado estimulan la salida de glucosa de los tejidos hacia la sangre y estimulan la secreción de glucagon —que tiene un efecto similar—, y por otro lado abaten la secreción de insulina, lo cual impide que la glucosa liberada se almacene inmediatamente en los tejidos.

Las fibras del nervio vago liberan el neurotransmisor *acetilcolina*, que también regula la secreción de las hormonas pancreáticas. Por ejemplo, durante la fase cefálica de la digestión, es decir, aquella que se inicia antes de que los alimentos lleguen al estómago y, por lo tanto, antes de que aumente la glucosa en la sangre, se libera acetilcolina, la cual estimula ligeramente la secreción de insulina y prepara al organismo para recibir los alimentos.

LA SECRECIÓN DE GLUCAGON POR LAS CÉLULAS α AUMENTA LA CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA EN LA SANGRE

El glucagon es una proteína pequeña, formada por una sola cadena de 29 aminoácidos y producida por las células α pancreáticas, que se libera cuando disminuye la concentración de glucosa en la sangre (por ejemplo, durante el ayuno).

La hipoglucemia (disminución de la concentración de glucosa en la sangre) y la activación de los nervios simpáticos aumentan directamente la secreción de glucagon. Por el contrario, la hiperglucemia (aumento de la glucosa en la sangre) suprime la secreción de esta hormona, cuyas células blanco son principalmente las células del hígado (hepatocitos), en las que induce la liberación de los carbohidratos que se encuentran almacenados en ellas. Asimismo, puede inducir la producción de glucosa a partir de proteínas, con todo lo cual se produce una hiperglucemia transitoria. Ésta es la razón por la cual el glucagon es una de las hormonas contrarreguladoras de la insulina.

En algunos casos, el glucagon estimula que las células hepáticas formen las sustancias llamadas *cuerpos cetónicos* a partir de productos derivados de las grasas. Esta vía metabólica se puede activar durante el ayuno, y es un combustible para los tejidos periféricos y para el cerebro. Sin embargo, cuando hay deficiencia grave de insulina, y las grasas se utilizan más que los carbohidratos, como ocurre en la diabetes mellitus descompensada, la sobreproducción de estas sustancias, por su carácter ácido, puede provocar la aparición de la condición llamada *cetoacidosis*, y posiblemente, si no se atiende con rapidez, la muerte del enfermo.

El glucagon es una de las hormonas contrarreguladoras de la insulina



LA SECRECIÓN DE INSULINA POR LAS CÉLULAS β DISMINUYE LA CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA EN LA SANGRE

La síntesis de la insulina

La estructura de la insulina se ha conservado a través de la evolución. Como se muestra en la Figura 2b, la forma madura de la insulina está compuesta por dos cadenas de aminoácidos: la cadena A, constituida por 21 aminoácidos, y la cadena B, que contiene 30 aminoácidos. Estas dos cadenas polipeptídicas se encuentran unidas entre sí. La estructura tridimensional compacta de la insulina es importante para su función.

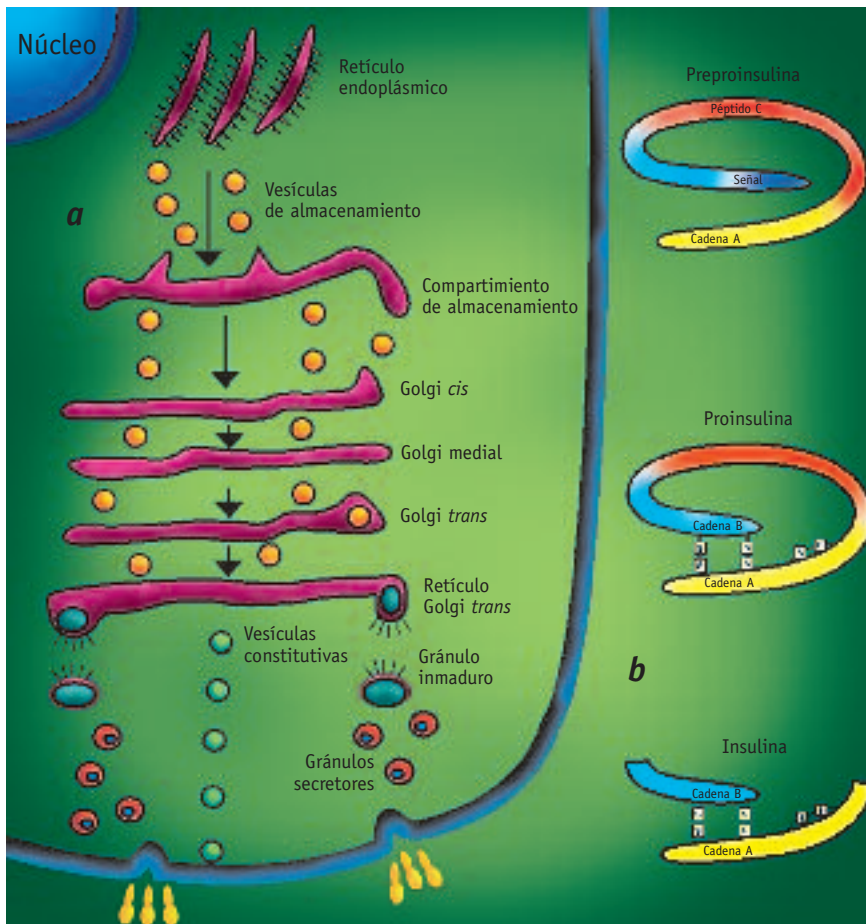


Figura 2. Biosíntesis de la insulina. (Véase la explicación en el texto.) (Modificada del esquema de Bailyes, Guest y Hutton, 1992.)

La fabricación de la insulina es estimulada por la glucosa. Como se observa en la Figura 2b, la insulina se forma a partir de una molécula más grande, la *preproinsulina*, la cual es sintetizada como una sola cadena de proteína, codificada en el humano por un solo gene que se encuentra localizado en el cromosoma 11.

La preproinsulina contiene, además de las cadenas A y B, dos secuencias extra de aminoácidos que unen a estas dos cadenas, una llamada *péptido C*, y la otra *péptido líder*. Este último sirve para dirigir a la preproinsulina hacia el retículo endoplásmico rugoso de la célula β (Figura 2a).

En el retículo endoplásmico, el péptido líder de la preproinsulina es cortado. La molécula resultante es la *proinsulina*. Además, se forman las uniones entre las cadenas A y B de la insulina. La proinsulina continúa su tránsito hacia el aparato de Golgi, organelo celular donde es almacenada en gránulos de secreción (Figura 2a). Dentro de los gránulos, la proinsulina se convierte en insulina, lista para ser secretada. Cuando la célula es estimulada, la insulina madura se secreta junto con el péptido C, resultante de su procesamiento, así como con otros componentes de los gránulos, que se explican más adelante.

La secreción de la insulina

La molécula que estimula la secreción de insulina de manera más potente es la glucosa: a mayor concentración de glucosa, mayor secreción de insulina.

Sin embargo, se ha observado que la glucosa ingerida estimula más la secreción de insulina que la glucosa inyectada por vía intravenosa. Esto se debe a que por la vía digestiva la estimulación de la secreción de insulina por la glucosa absorbida en el intestino es potenciada por hormonas que se secretan durante la digestión de los alimentos.

La concentración plasmática de glucosa en ayuno, es decir, en condiciones basales, es de alrededor de 60 a 110 mg/dl. Al aumentar la concentración de glucosa plasmática, por ejemplo, después de comer, la secreción de insulina aumenta de cinco a diez veces.

Cuando la concentración de glucosa aumenta rápidamente, por ejemplo, si se inyecta por la vena una concentración elevada de glucosa, se observa aumento rápido y transitorio de la secreción, conocido como *primera fase de la secreción de insulina*, como se muestra en la Figura 3a. Si la concentración de glucosa persiste alta durante varios minutos, la primera fase es seguida por un nuevo ascenso gradual y sostenido de la secreción, llamado *segunda fase de la secreción*. No se sabe a qué se

deben estas dos fases. Ha sido propuesto que el almacenamiento de la hormona no es homogéneo y que la hormona sintetizada recientemente se libera de manera preferente sobre la almacenada.

Los mecanismos de acoplamiento entre la estimulación con glucosa y la secreción de insulina por las células β son complejos, y se esquematizan en la Figura 3c. La glucosa que entra en la célula tiene que ser metabolizada en ella para poder ejercer su acción estimuladora. En dicho proceso intervienen los siguientes factores:

a) *El transporte de glucosa en la célula β .* La glucosa entra en la célula β por un mecanismo llamado *difusión facilitada*, utilizando una proteína que transporta glucosa desde el medio extracelular. Este transportador es similar al del hígado, que lleva glucosa hasta que su concentración dentro de la célula es similar a la de afuera.

b) *El metabolismo de la glucosa.* Éste aumenta en proporción directa a la concentración de glucosa fuera de las células. La ruta metabólica seguida por la glucosa en la célula β es similar a la de otros tejidos: glucólisis, ciclo del ácido cítrico y la fosforilación oxidativa, y en estos procesos se sintetiza *adenosín trifosfato (ATP)*, molécula que almacena la energía en la célula.

c) *La actividad eléctrica de las células β .* Las células β presentan actividad eléctrica como consecuencia del funcionamiento de diversas proteínas especializadas de la membrana llamadas *canales iónicos*, que permiten el paso de partículas cargadas eléctricamente, denominadas *iones*. Cuando la concentración de glucosa extracelular es baja, las células se encuentran en reposo. Si se mide la diferencia de potencial del interior de la célula con respecto al medio extracelular, se halla que las células están polarizadas, siendo el interior negativo con respecto al exterior, a lo cual se denomina *potencial de reposo*, que es de alrededor de -70 milivoltios. Cuando aumenta la concentración de glucosa, las células presentan un patrón de actividad eléctrica característico que está directamente relacionado con la secreción hormonal, lo cual se muestra en la Figura 3b. [Los lectores interesados en la electrofisiología de la célula β , pueden encontrar información detallada en Ashcroft y Rorsman (1991)].

La actividad de los iones responsables de la actividad eléctrica en las células β aún no está totalmente entendida. El

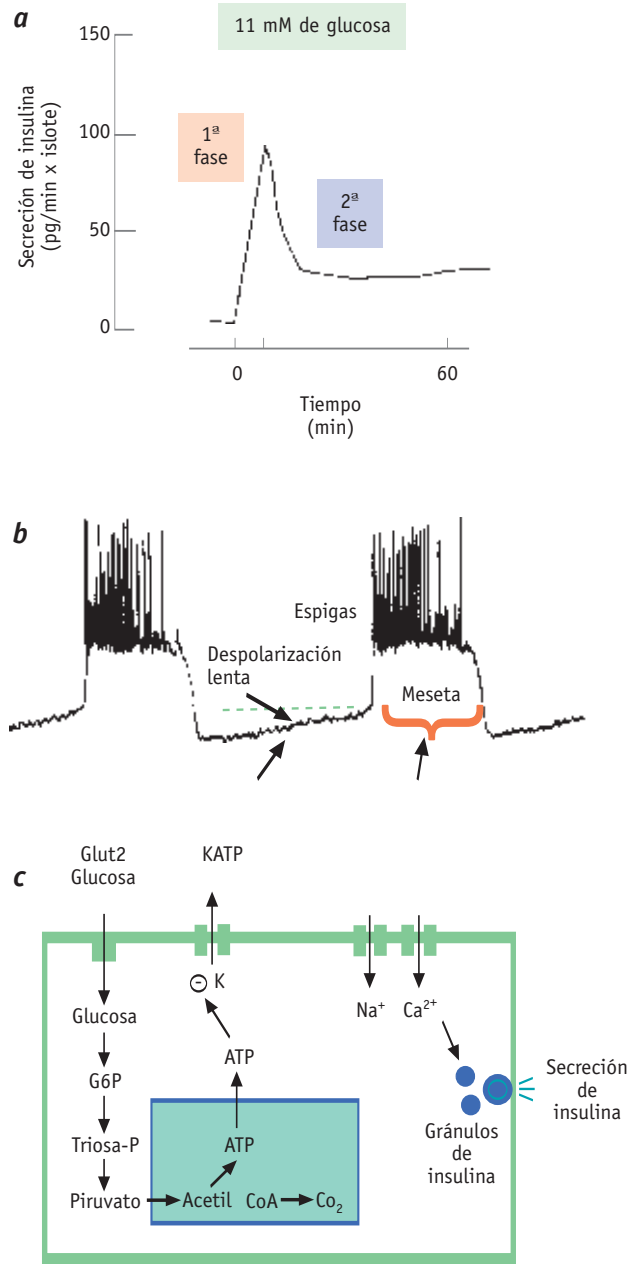


Figura 3. La secreción de insulina. **a.** La secreción de insulina en respuesta a la glucosa es bifásica (véase la explicación en el texto). **b.** Actividad eléctrica de células β de ratón, estimuladas con glucosa. Cuando la concentración de glucosa es estimuladora, la célula presenta una despolarización lenta; le sigue una despolarización rápida hasta un nivel de meseta, en el cual se superponen trenes de potenciales de espigas. Posteriormente, la célula se repolariza. Si la concentración de glucosa sigue siendo elevada, se inicia otro ciclo de actividad eléctrica. **c.** Acoplamiento entre el estímulo con glucosa y la secreción de insulina (véase la explicación en el texto).

potencial de reposo es resultado de la actividad de un canal que deja pasar potasio y que es sensible al ATP. Cuando aumenta la concentración extracelular de glucosa y el metabolismo de ésta en el interior de la célula, se genera ATP. Al parecer el paso inicial en la actividad eléctrica registrada es el cierre del canal de potasio sensible al ATP. Esto produce que la polaridad de la membrana cambie y se invierta —proceso denominado *despolariza-*

ción de la membrana—, lo cual activa canales iónicos que son sensibles al voltaje y que dejan pasar sodio o calcio. La entrada de calcio en la célula a través de estos últimos produce determinado aumento de calcio en el citoplasma, aumento que desencadena la secreción de la insulina.

La insulina secretada viaja por la sangre y actúa sobre diversos órganos blanco, como el hígado, el músculo esquelético, el tejido graso, etcétera.

El receptor de insulina y la regulación de la glucosa sanguínea

Para actuar en sus células blanco, la insulina se une a una proteína especializada que se localiza en la membrana de sus células blanco: el receptor de insulina. El gene humano que codifica al receptor de insulina está localizado en el brazo corto del cromosoma 19.

Como se muestra en la Figura 4, el receptor de insulina está incrustado en la membrana y la atraviesa de lado a lado. Cuando la insulina se une al receptor, activa una cascada de señales dentro de la célula (proceso llamado *transducción de señales*), que es indispensable para que la insulina tenga efectos en sus tejidos blanco. En gran medida, la resistencia a la insulina observada en la diabetes tipo 2 se debe a fallas en este sistema de transducción de señales.

La insulina aumenta la entrada de glucosa en las células y provoca que el número de ciertas proteínas especializadas en el transporte de glucosa (el transportador de glucosa tipo 4) aumente en la membrana de sus células blanco, como los adipocitos (células del tejido adiposo) y las células del músculo esquelético.

Cuando alguno de los componentes de este sistema de respuesta a insulina falla, la glucosa no puede entrar en las células, por lo que su concentración en el plasma permanece elevada (una de las características de la diabetes). Sin embargo, durante el ejercicio aumenta el transporte de glucosa a los músculos sin que intervenga la insulina, lo cual mejora los cuadros diabéticos.

Uno de los fármacos modernos que se están desarrollando para tratar la diabetes es capaz de cruzar la membrana plasmática y activar el sistema de transducción de señales. La ventaja de este tratamiento radica en que el nuevo fármaco (conocido con el número 1-783,281) puede ser administrado oralmente, y evita así las constantes inyecciones que sufren los pacientes diabéticos que requieren insulina.

La estructura tridimensional compacta de la insulina es importante para su función

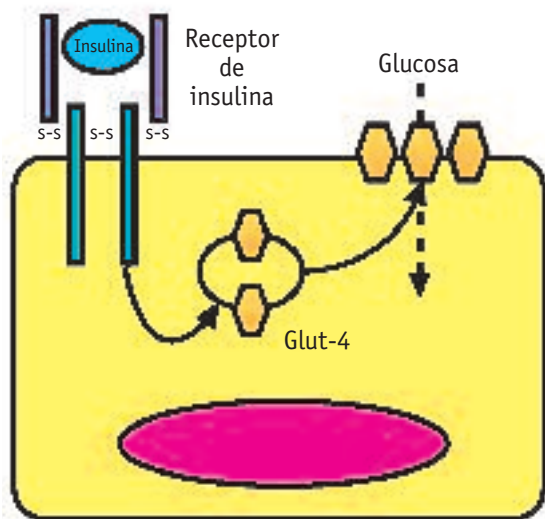


Figura 4. El receptor de insulina y la vía de transducción de señales. El receptor de insulina es una proteína transmembranal constituida por cuatro subunidades (dos α y dos β). Cada subunidad α se encuentra unida a una subunidad β , y una pareja α - β se enlaza con otra. (La vía de transducción de señales del receptor de insulina se explica en el texto.) (Modificada de Lodish, et al., 1992.)

Efectos de la insulina en sus células blanco

La insulina tiene efectos a corto y a largo plazos sobre diversos tipos de células. Entre los efectos de la insulina están los siguientes:

a) Aumenta la entrada de glucosa de la sangre en los adipocitos y en las células musculares, y modula la actividad de diversas enzimas implicadas en el metabolismo de la glucosa. Estos efectos ocurren en minutos, por lo que no requieren la fabricación de proteínas nuevas. Después de unos minutos de exponer los adipocitos a la insulina, la tasa de transporte de glucosa aumenta de 10 a 20 veces, predominantemente por cierto aumento en el número de transportadores de glucosa en la membrana de los adipocitos y de las células musculares, como se afirmó en el subtema anterior.

b) En el hígado, la insulina aumenta la síntesis y el almacenamiento de glucógeno, la síntesis de proteínas y de triglicéridos, así como de lipoproteínas de muy baja densidad. Asimismo, inhibe la ruptura de glucógeno y la formación de glucosa a partir de proteínas (*gluconeogénesis*).

c) En las células musculares aumenta la síntesis de proteínas y de glucógeno.

d) En el tejido adiposo aumenta el almacenamiento de triglicéridos e inhibe la degradación de grasas.

LA CÉLULA β PRODUCE OTRAS HORMONAS

El GABA en el islote pancreático

Las células β sintetizan ácido γ -aminobutírico (GABA), un neurotransmisor inhibitorio que abunda en el sistema nervioso central. El GABA es sintetizado a partir del ácido glutámico en una reacción catalizada por la enzima descarboxilasa del ácido glutámico (GAD). En la célula β , de manera similar a lo que ocurre en las neuronas, el GABA se almacena en microvesículas de tipo sináptico, y la GAD se localiza predominantemente en la vecindad de las mismas.

A la fecha no es clara la función del GABA en el islote. Estudios *in vitro*, utilizando diversas preparaciones de células insulares, han encontrado que el GABA puede o no afectar la secreción de insulina. Existen también resultados contradictorios sobre el efecto del neurotransmisor sobre la secreción de glucagon y somatostatina. Ha sido propuesto que el GABA liberado por las células β podría inhibir la secreción de glucagon; sin embargo, no se ha podido demostrar esta liberación *in vivo*.

En la pasada década muchos grupos enfocaron sus estudios hacia la expresión de la GAD que se expresa en el islote, conocida como GAD₆₅. La razón es que se ha encontrado la presencia de autoanticuerpos contra esta forma de la GAD en el suero de pacientes con diabetes mellitus dependiente de insulina (tipo 1). En este caso, se han detectado anticuerpos hasta en el 80% de los pacientes con diagnóstico reciente de la enfermedad. En algunos casos, estos anticuerpos pueden ser detectados hasta varios años antes de que se manifieste la pérdida de células β .

La amilina producida en las células β participa en la diabetes tipo 2

La *amilina* es una proteína pequeña, de 37 aminoácidos, que ha sido localizada en las células β de todas las especies estudiadas. La amilina es almacenada y secretada junto con la insulina, en respuesta a los mismos estímulos de esta última, aunque la proporción de amilina secretada es mucho menor (5 al 10%) que la de insulina.

No son claras las acciones de la amilina en los tejidos periféricos, pero se ha sugerido que podría disminuir la velocidad del vaciado gástrico, ser una señal de saciedad en el sistema nervioso, disminuir la secreción de insulina, o modular la acción de la insulina sobre el músculo esquelético.

Las células β sintetizan GABA, un neurotransmisor inhibitorio que abunda en el sistema nervioso central

Tal vez el mayor interés en la amilina se ha puesto en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2, ya que en cerca del 90% de los páncreas provenientes de estos pacientes existen depósitos o placas de un material *amiloideo* (parecido a almidón). No se ha podido establecer el papel que desempeñan estas placas en el desarrollo de la diabetes, porque no es posible hacer biopsias en distintos tiempos de la evolu-

Con el ejercicio aumenta el transporte de glucosa a los músculos sin que intervenga la insulina, lo cual mejora los cuadros diabéticos

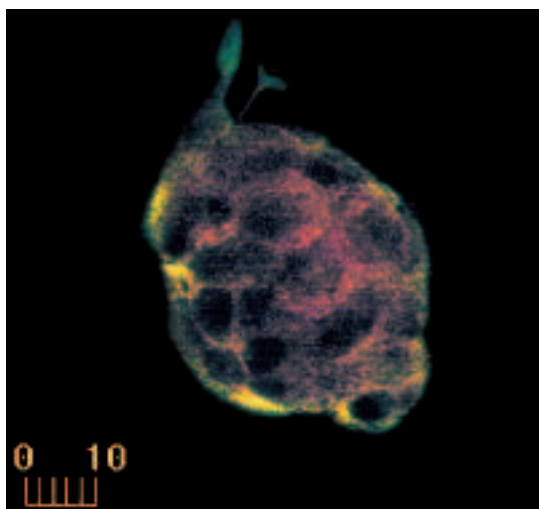


Figura 5. Las células β expresan factor de crecimiento neuronal. Células β de rata cultivadas fueron teñidas específicamente para insulina (en verde) y para factor de crecimiento neuronal (en rojo). Las zonas que tienen las dos hormonas aparecen amarillas. Es claro que todas las células β contienen insulina y factor de crecimiento neuronal.

ción de la enfermedad. Sin embargo, las placas amiloideas se encuentran con mayor frecuencia en los páncreas de pacientes diabéticos que requerían insulina, es decir, que habían progresado a formas más severas de la enfermedad.

No existe a la fecha una explicación satisfactoria para la formación de las placas amiloideas. Se acepta que el mal funcionamiento de las células β en la diabetes es genético y que puede tener influencia del medio ambiente. Una posible explicación se basa en la observación de que en las etapas tempranas de la resistencia a la insulina, los tejidos periféricos liberan mayor cantidad de insulina y de amilina, lo cual puede ocasionar que se liberen formas inmaduras de esta última. Es posible que la amilina inmadura sea menos soluble, de donde se ocasiona la formación de fibrillas insolubles que se depositan y acumulan fuera de las células β . Si además hay destrucción de células, los depósitos amiloideos crecen y acaban ocupando el lugar de las células insulares.

Las placas amiloideas tienen otros materiales grasos que contribuyen a la estabilización del material insoluble. Una dieta alta en grasas puede empeorar la situación y favorecer su formación.

Por todo lo anterior, resulta necesario continuar el estudio de esta molécula para señalar qué determina la formación de estos depósitos amiloideos y cómo se podría prevenir.

EL FACTOR DE CRECIMIENTO NEURONAL

Recientemente hemos observado que las células β sintetizan y secretan factor de crecimiento neuronal (NGF, *nerve growth factor*), como se muestra en la Figura 5, y que su secreción es regulada de manera similar a la de insulina. Este factor debe su nombre a los efectos que tiene sobre el desarrollo y la supervivencia de ciertas poblaciones neuronales. Sin embargo, posteriormente se ha documentado que también actúa sobre algunas células de los sistemas inmunitario y endocrino.

La posible importancia del NGF en las células β radica en que éstas tienen receptores del NGF; por lo tanto, su funcionamiento podría ser automodulado por este factor de crecimiento.

Hemos observado en células β aisladas y cultivadas, que el tratamiento con NGF aumenta la secreción de insulina. Esto puede ser explicado, al menos en parte, porque el NGF aumenta la densidad de las corrientes de sodio y de calcio.

La secreción de NGF endógeno, estimulada por glucosa, también podría ser importante en la regulación de la secreción de insulina, ya que si bloqueamos la actividad de los receptores

del NGF, o si lo neutralizamos, la secreción de insulina estimulada con una concentración alta de glucosa disminuye en 40%.

El NGF secretado también podría alcanzar la circulación y actuar sobre sistemas periféricos. En apoyo de esta posibilidad está la observación de que en pacientes diabéticos, así como en modelos de animales diabéticos existen trastornos en la expresión de NGF y de sus receptores. Se ha detectado que existe cierta disminución de NGF circulante en pacientes con diabetes mellitus tipo 2; este trastorno ha sido relacionado con la aparición de la neuropatía diabética, caracterizada por deficiencias en el control del movimiento y en la sensación de dolor (*nocicepción*).

La pérdida de la nocicepción y de los reflejos contribuye a la aparición de ulceraciones, complicación seria en los diabéticos que podría ser prevenida con la administración de NGF.

CONCLUSIÓN

Como hemos visto, las hormonas secretadas por el islote pancreático cumplen diversas funciones relacionadas principalmente con el aprovechamiento de los nutrientes. A la fecha, todavía no entendemos enteramente cómo funciona cada uno de los componentes de este complejo sistema. Sin embargo, este conocimiento es necesario para entender la fisiopatología de la diabetes y para poder ofrecer nuevas y mejores opciones para su tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Aguilar-Bryan, L., y J. Bryan (1999), "Molecular biology of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels", *Endocrine Rev.*, 20:101-135.
- Ashcroft, F. M., y P. Rorsman (1991), "Electrophysiology of the pancreatic β cell", *Prog. Biophys. Molec. Biol.*, 54:87-143.
- Baillyes, E. M., P. C. Guest y J. C. Hutton (1992), "Insulin synthesis", en F. M. Ashcroft y S. J. H. Ashcroft (comps.), *Insulin. Molecular Biology to Pathology*, cap. 3, 1ª ed., Nueva York, IRL Press, Oxford University Press, pp. 64-92.
- Faradji, V., y J. Sotelo (1990), "Low serum levels of nerve growth factor in diabetic neuropathy", *Acta Neurol. Scand.*, 81:402-406.
- Kahn, S. E., S. Andrikopoulos y C. B. Verchere (1999), "Perspectives in diabetes islet amyloid a long-recognized but underappreciated pathological feature of type 2 diabetes", *Diabetes*, 48:241-253.

Lodish, H., D. Baltimore, A. Berk, S. L. Zipursky, P. Matsudaira y J. Darnell (1992), "The insulin receptor and regulation of blood glucose", en H. Lodish, D. Baltimore, A. Berk, S. L. Zipursky, P. Matsudaira y J. Darnell (comps.), *Molecular Cell Biology*, cap. 20, 3ª ed., Nueva York, Scientific American Books, pp. 907-911.

Pipeleers, D., y Z. Ling (1992), "Pancreatic β cells in insulin-dependent diabetes", *Diabetes Met. Rev.*, 8:209-227.

Rosenbaum, T., R. Vidaltamayo, C. Sánchez-Soto, A. Zentella y M. Hiriart (1998), "Pancreatic β cells synthesize and secrete nerve growth factor", *Proc. Natl. Acad. Science, USA*, 95:7784-7788.

Solimena, M., y P. de Camilli (1991), "Autoimmunity to glutamic acid decarboxylase (GAD) in Stiff-Man syndrome and insulin-dependent diabetes mellitus", *Trends Neurosci.*, 14:452-457.

Unger, R., y D. Foster (1998), "Diabetes mellitus", en J. D. Wilson, D. Foster, H. M. Kronenberg y P. R. Larsen (comps.), *Williams Textbook of Endocrinology*, 9ª ed., Filadelfia, W. B. Saunders, cap. 21, pp. 973-1059.

Marcia Hiriart es médica cirujana (UNAM) y doctora en ciencias en fisiología y biofísica (Cinvestav). Trabaja en el Instituto de Fisiología Celular de la UNAM desde 1988, actualmente como investigadora titular en el Departamento de Biofísica. Pertenece al SNI y es profesora de fisiología humana en el Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la UNAM. Se dedica al estudio del desarrollo y la fisiología de las células β pancreáticas sanas y diabéticas.

Román Vidaltamayo es doctor en investigación biomédica básica, con especialidad en fisiología, tema en el que realiza investigaciones enfocadas a la comprensión de los mecanismos que regulan la secreción de insulina. Sobre este tema ha publicado trabajos en revistas internacionales. Trabajó como investigador asociado en el Instituto de Fisiología Celular de la UNAM hasta abril de 2002, y actualmente realiza una estancia posdoctoral en la Universidad Johns Hopkins en Baltimore, EUA.