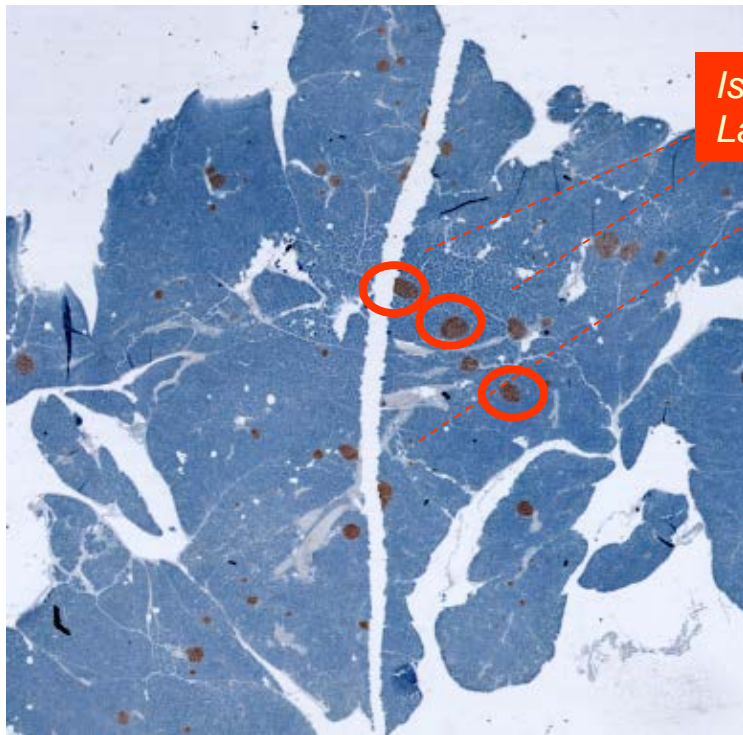


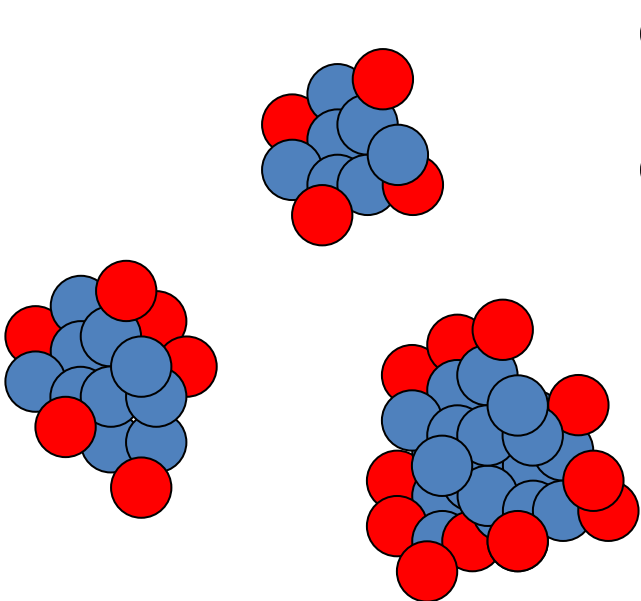
# PÁNCREAS Y REGULACIÓN DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA



Islotes de Langerhans

Páncreas

Exocrino: 98% páncreas  
Endocrino: 2% páncreas



● → **β-cell** (50-80%)

● → **NO-β-cell:**

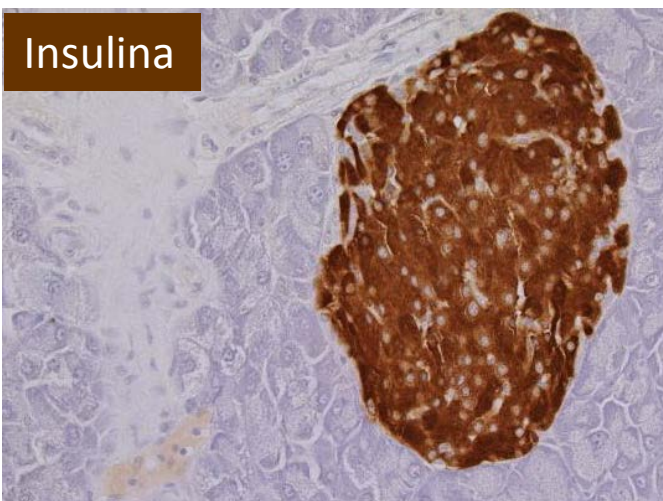
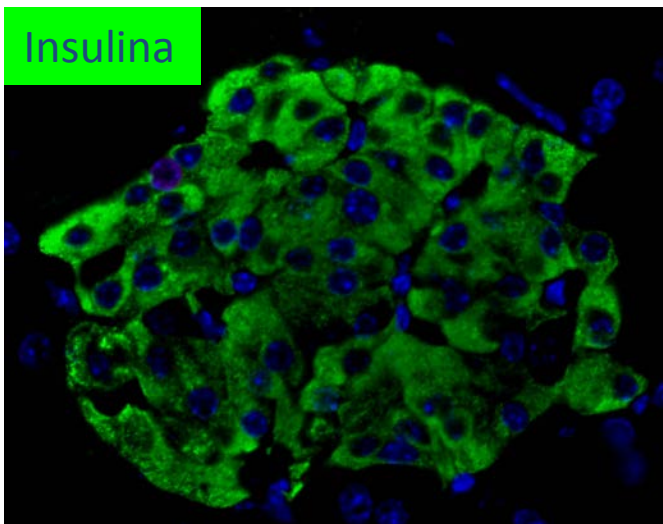
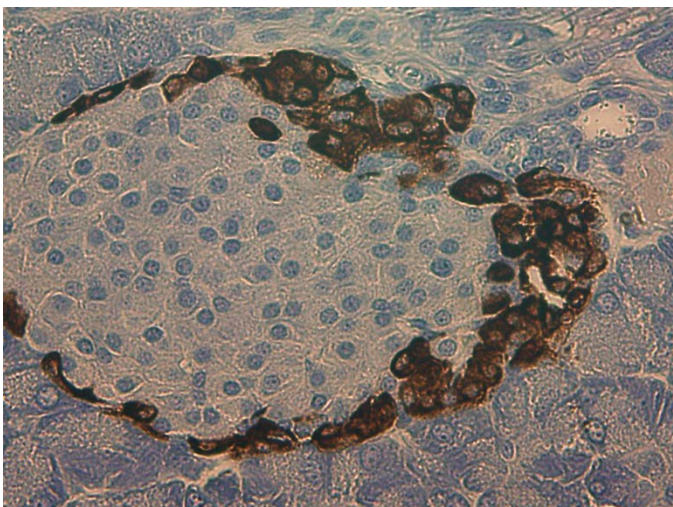
α (glucagon) (aprox. 20%)

δ (somatostatina)

PP (polip. pancr.)

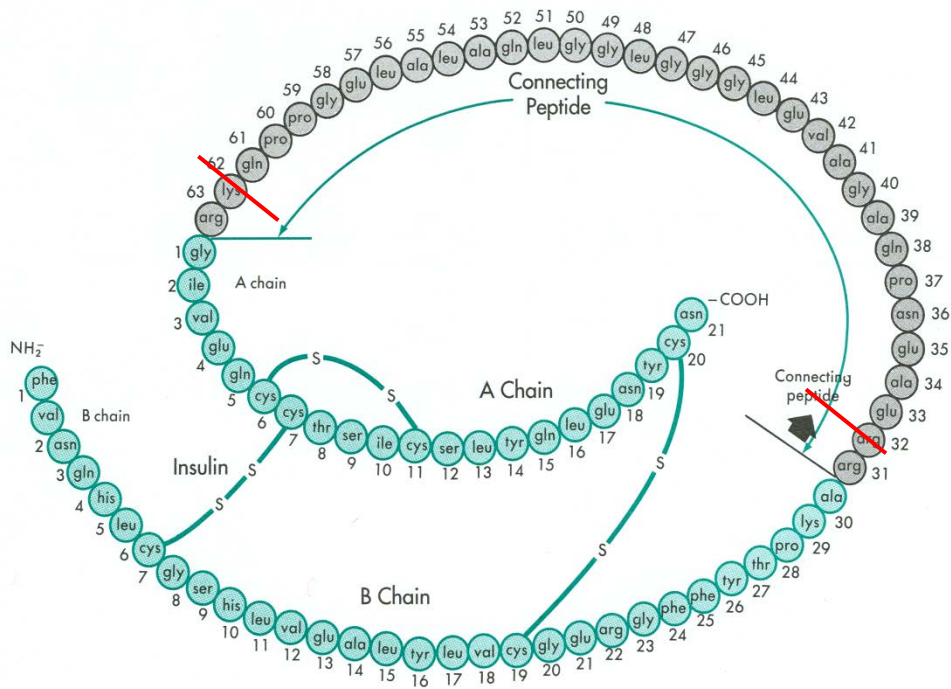
ε (greлина)

Glucagón



# Producción y secreción de la insulina

# Insulina



- Hormona peptídica, PM 5808
- Cadena A (21) , especificidad de especie y cadena B(30), actividad biológica
- Gen localizado en el cromosoma 11
- Sintetizada como una preprohormona, se escinde el péptido conector y se forman los tres puentes disulfuro

- Péptido C e Insulina 1:1 en plasma, son secretados a la vez. Función desconocida.
- Se almacena en gránulos de secreción en células  $\beta$  con Zn y con el péptido C, se libera por exocitosis
- Libre en plasma, Vm 6-8 min.
- Metabolismo rápido, por enzimas proteolíticas. Su degradación tiene lugar en todos los tejidos , pero la mayor parte se destruye en hígado y riñón
- Al día se segregan 1- 2.5 mg, 25- 40 U
- La insulina no puede administrarse oral; sí subcutánea, actualmente existe una insulina inhalada

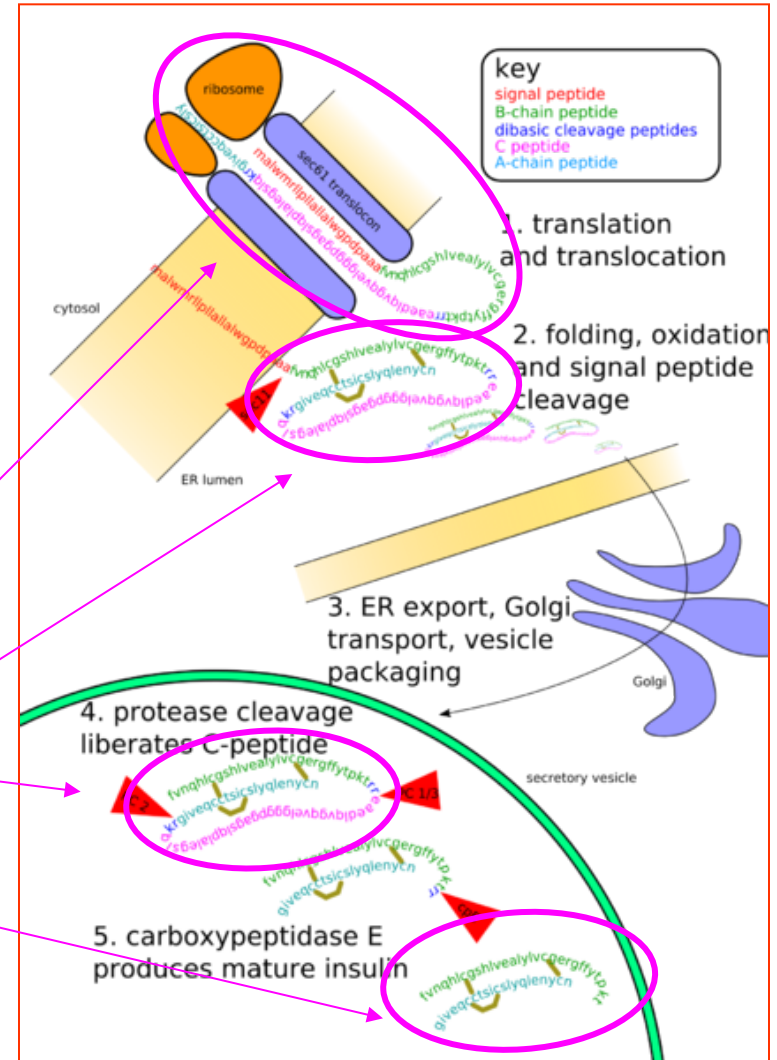
# Función de la célula beta-pancreática: producción y secreción de insulina

Hiper glucemia: Estimula la transcripción del gen y la traducción del mRNA de insulina, además de su secreción.

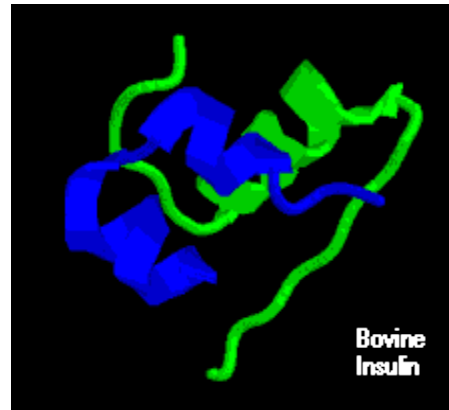
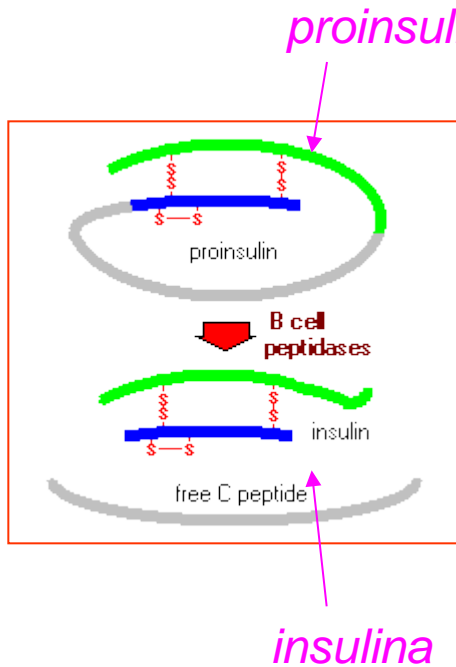
*preproinsulina*

*proinsulina*

*insulina*



# Función de la célula beta-pancreática: producción y secreción de insulina

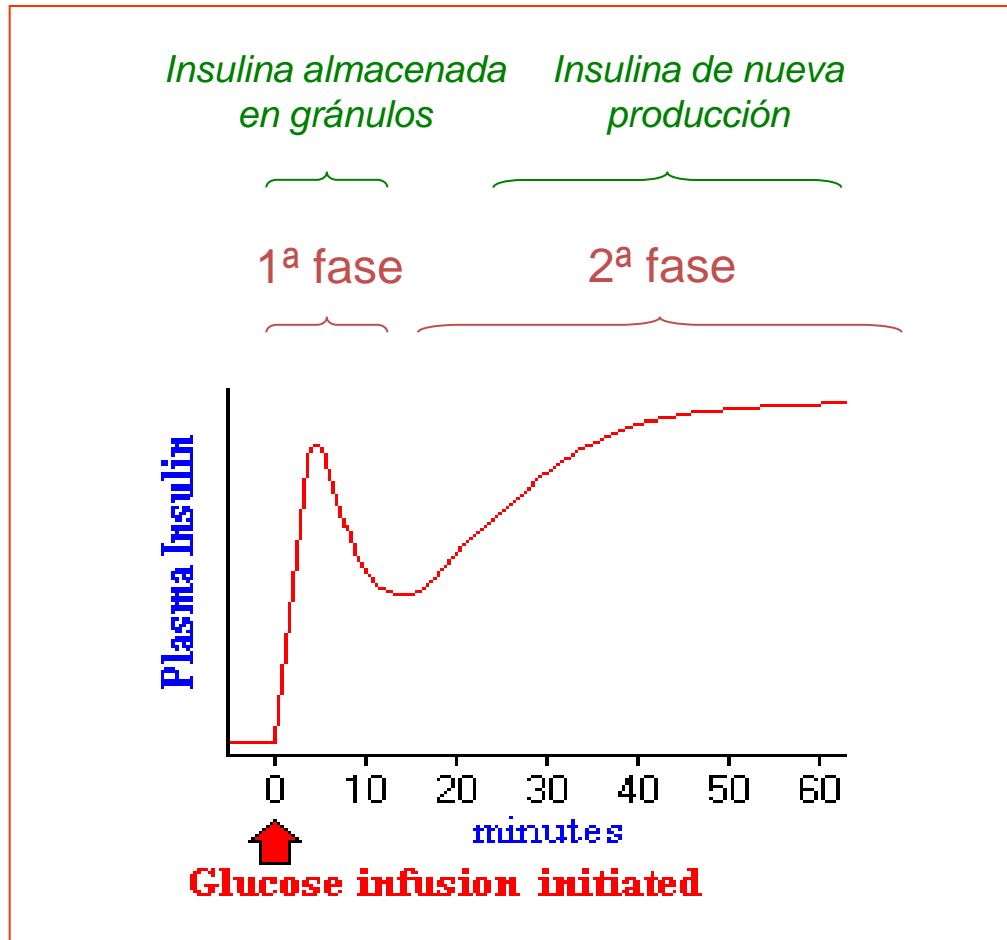


*Monómero:  
forma secretada*



*Hexámero:  
forma en que se  
acumula en los  
gránulos*

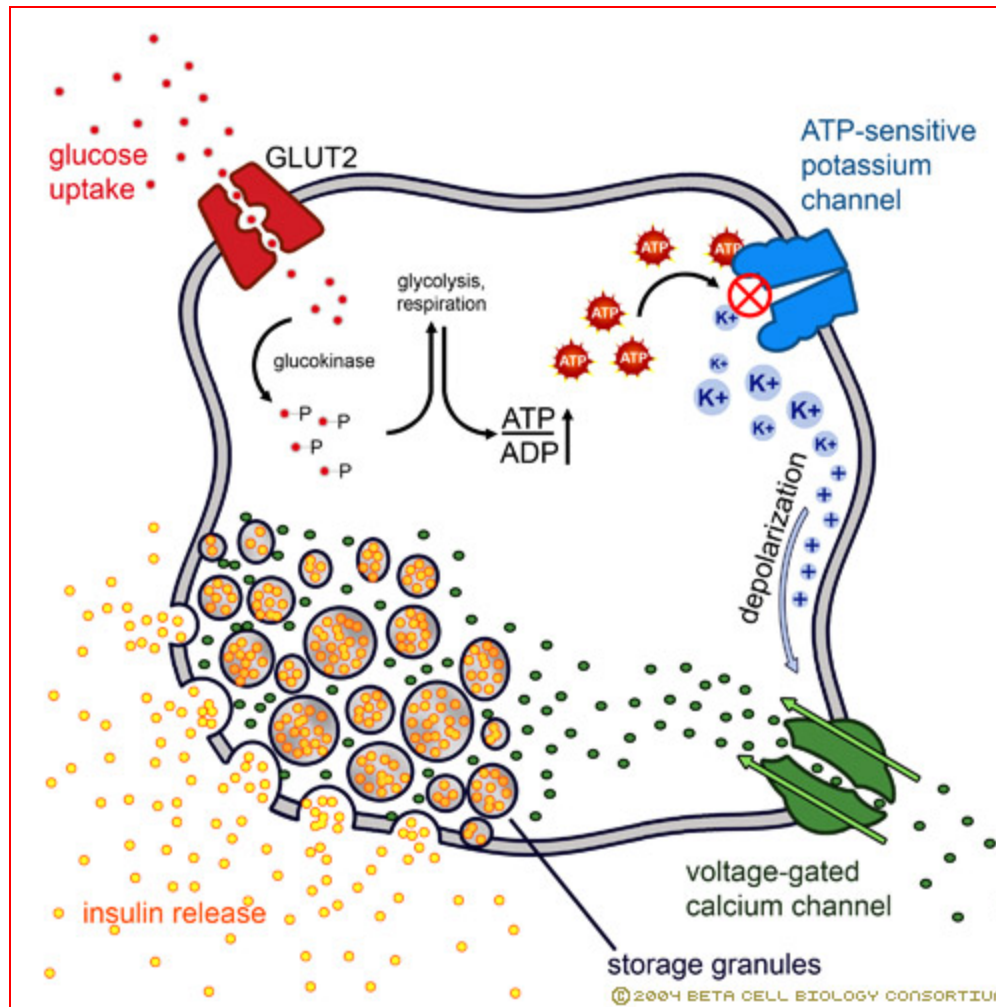
## Función de la célula beta-pancreática: producción y secreción de insulina



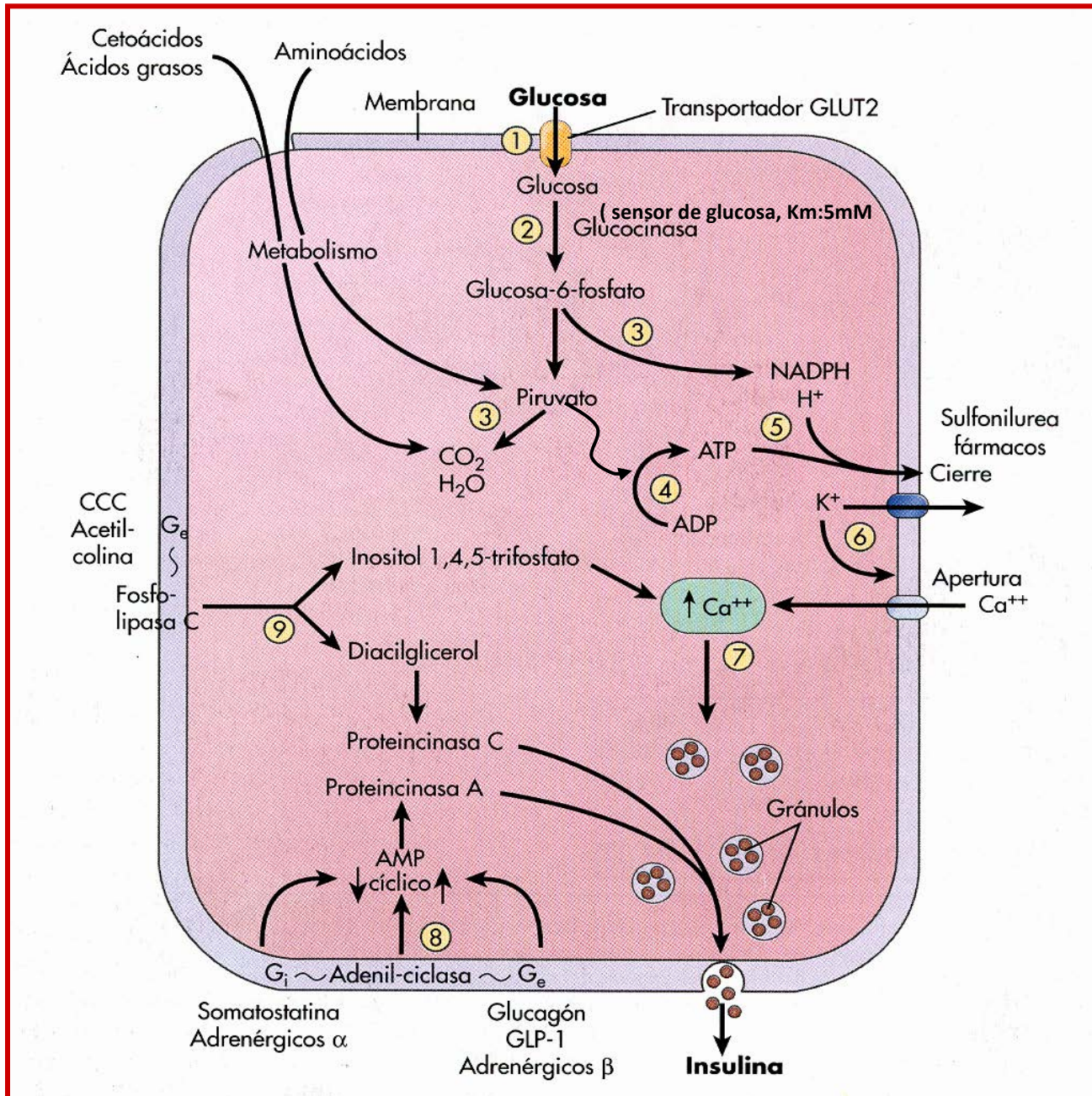
En diabetes tipo 2 no existe la primera fase de la secreción de insulina



# Mecanismo de control de la secreción de insulina



# Secreción de Insulina por las células $\beta$ del páncreas



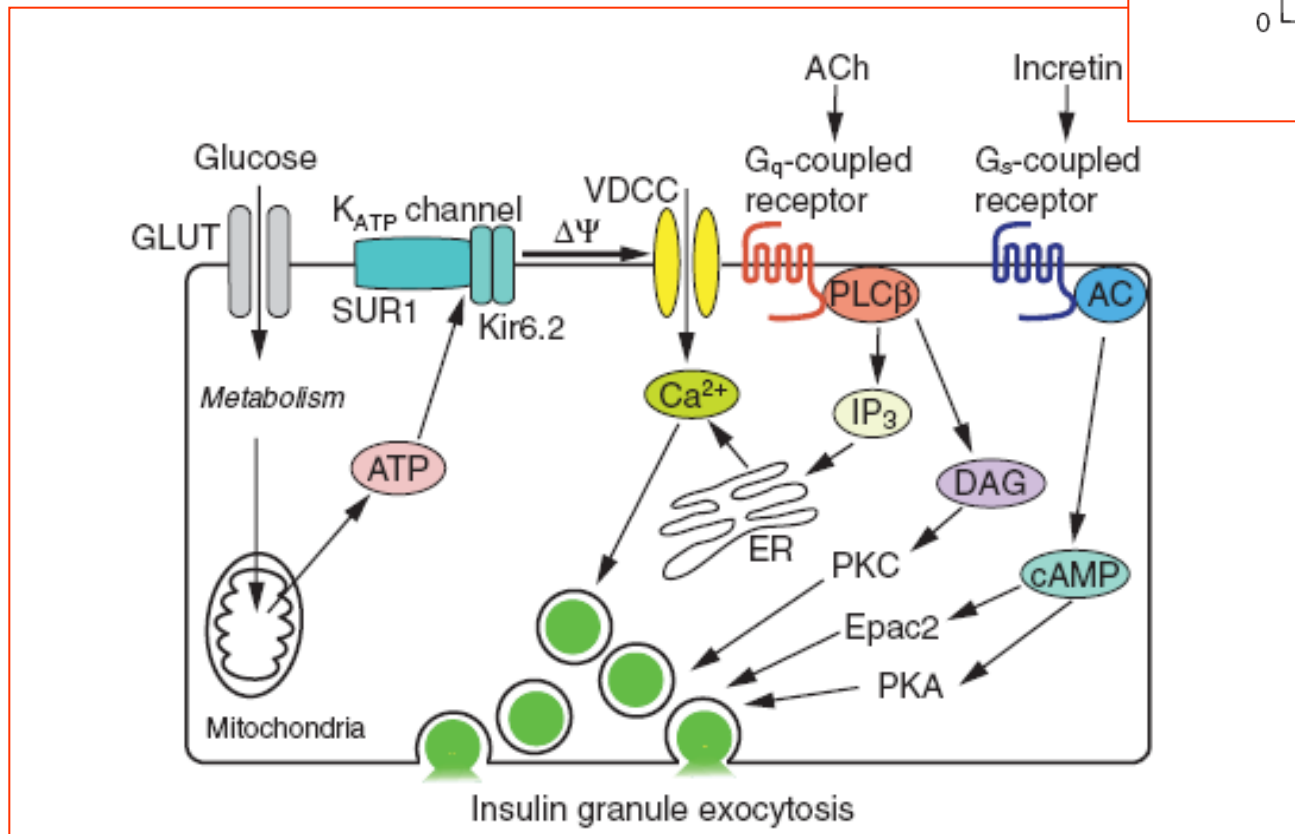
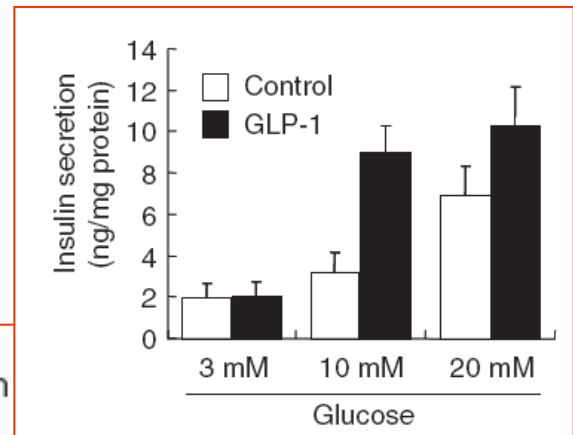
# Mecanismo de control de la secreción de insulina: Potenciadores de la secreción

ACh (acetilcolina)

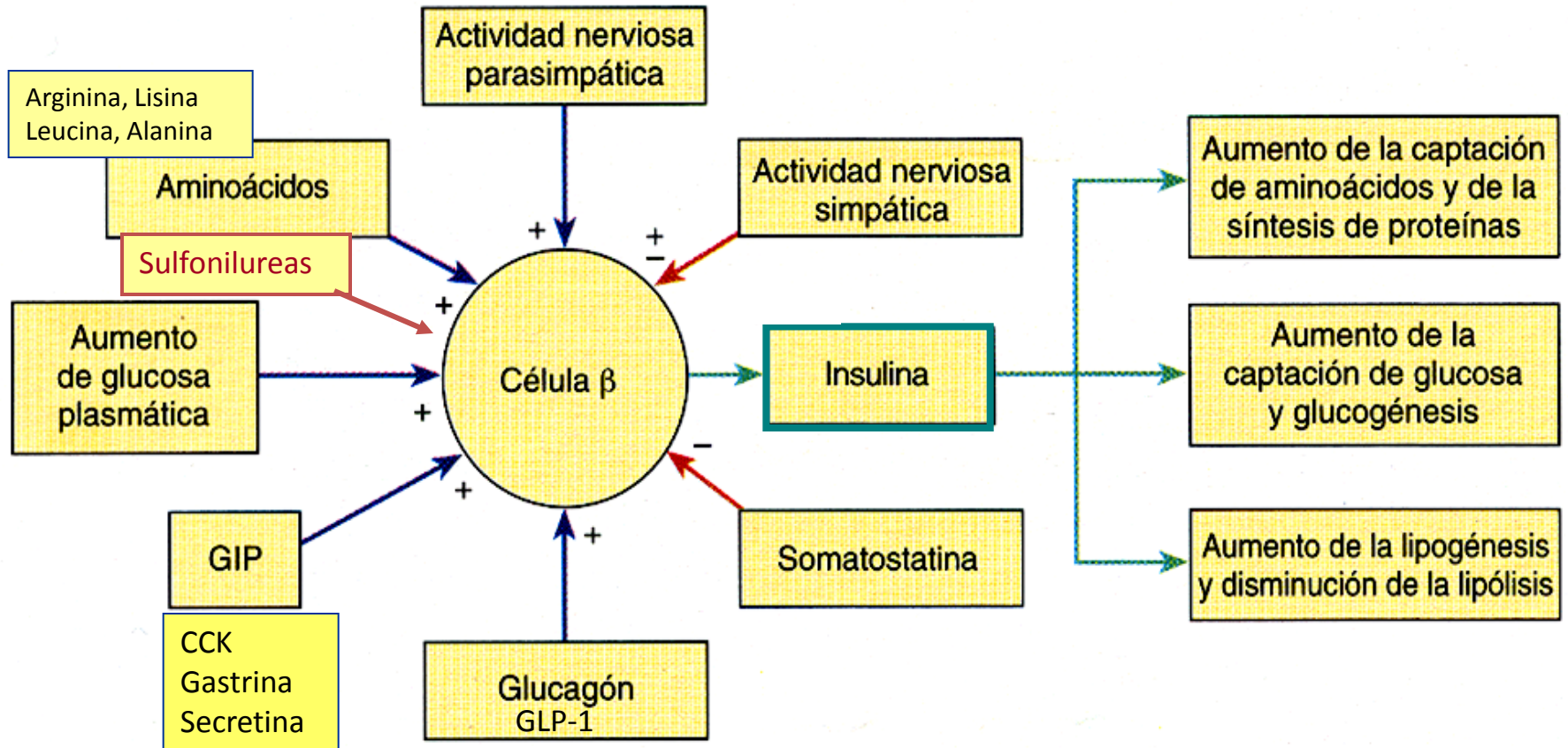
VDCC (Voltage-dependent calcium channels)

AC (activate adenylyl cyclase)

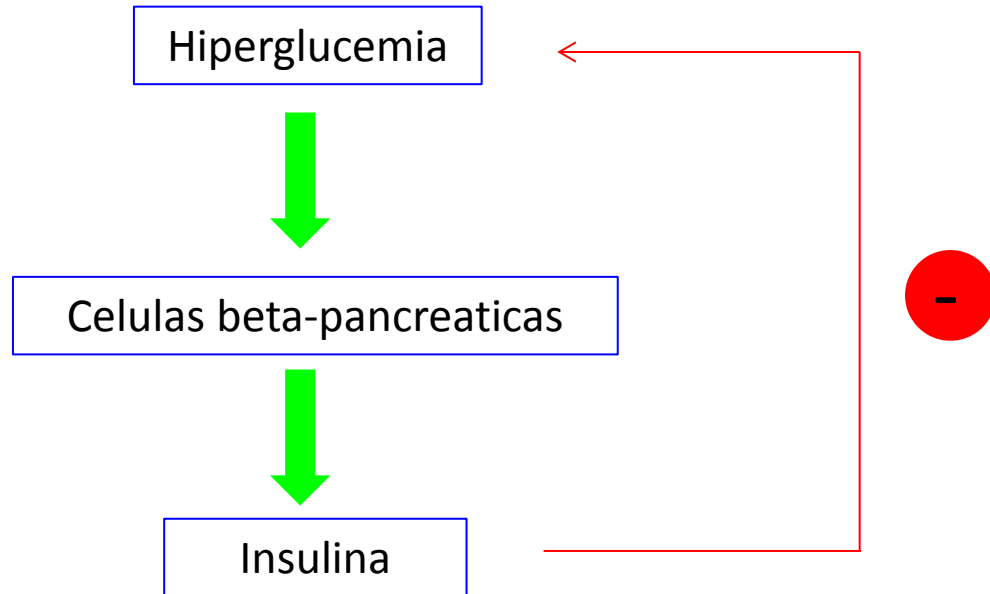
PLC (Phospholipase C)



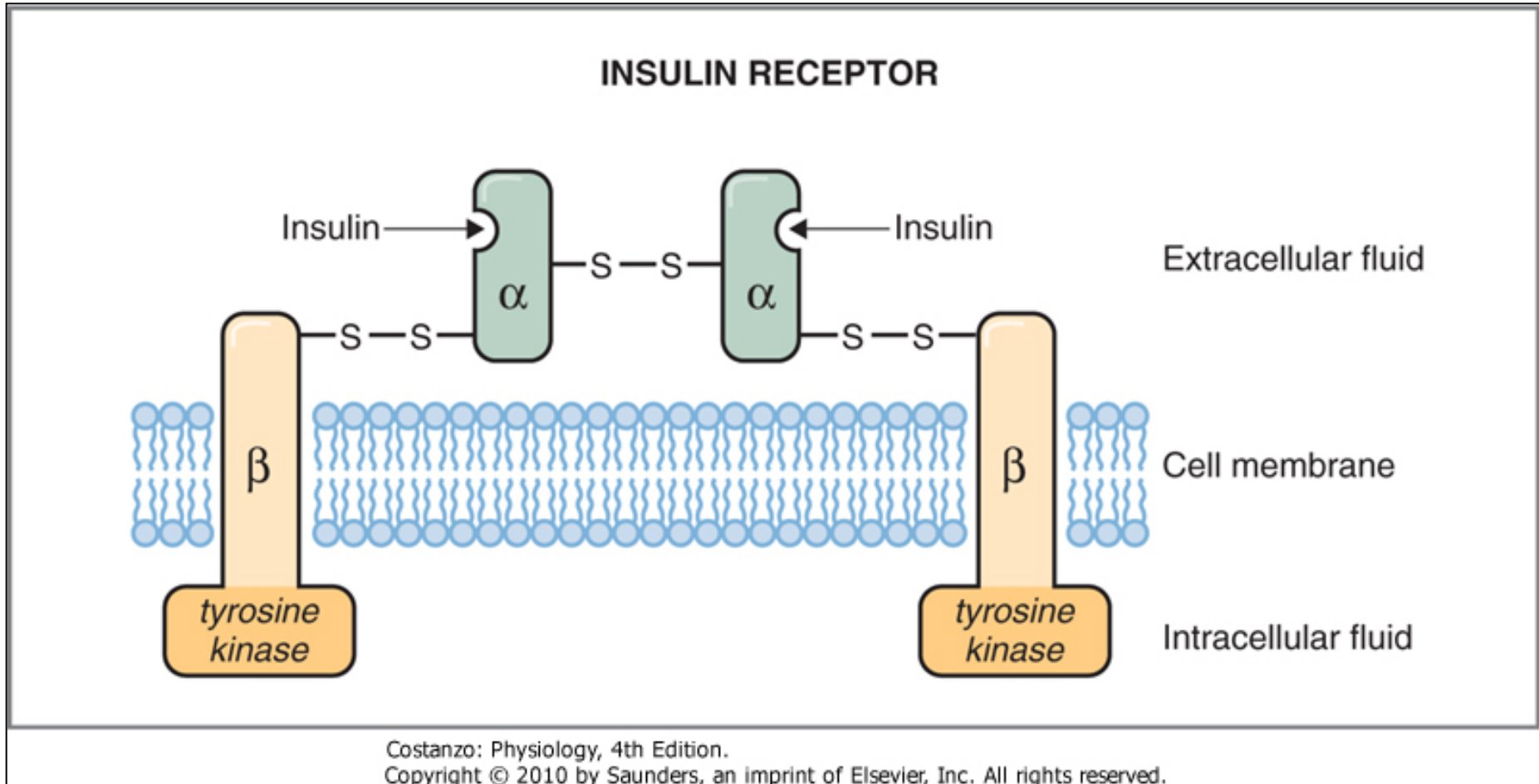
## Influencias sobre las células $\beta$ para la secreción de insulina



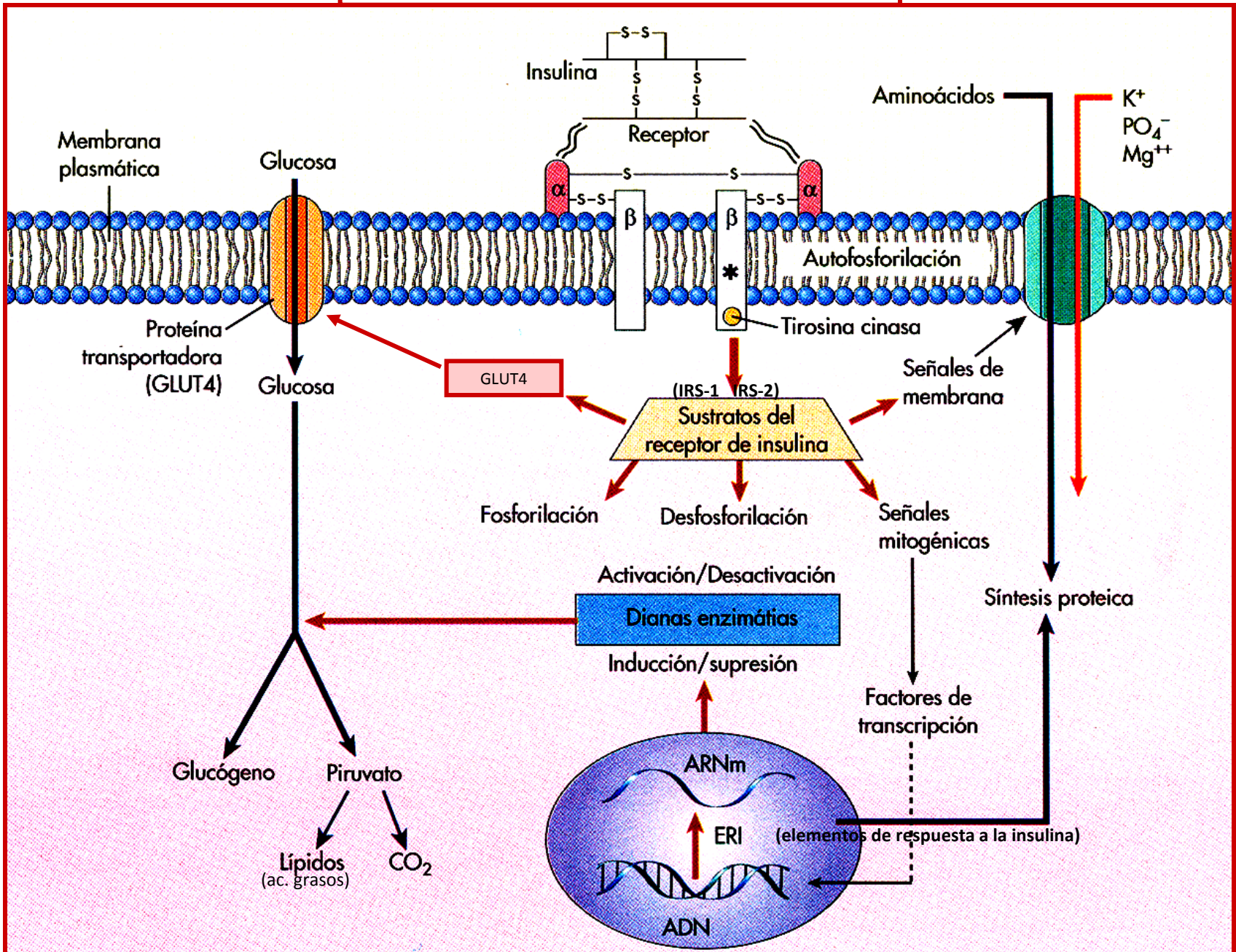
## Mecanismo de retroalimentación negativa en la secreción de insulina



# Mecanismo de acción de la insulina



# Mecanismo de acción de la insulina





## Cuadro 19–3. Acciones principales de la insulina\*

### Rápidas (segundos)

Aumento del transporte de la glucosa, aminoácidos y  $K^+$  al interior de las células sensibles a la insulina

### Intermedios (minutos)

Estimulación de la síntesis proteínica

Inhibición de la degradación de proteína

Activación de las enzimas glucolíticas y de la glucógeno sintasa

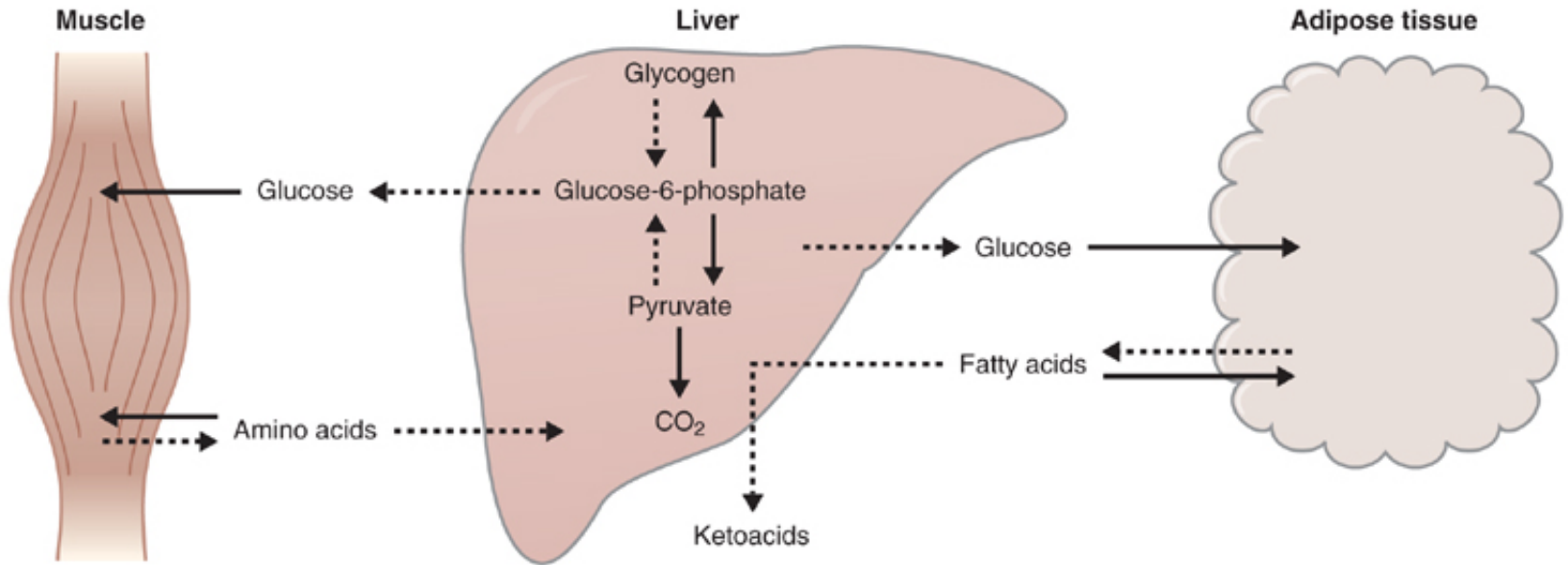
Inhibición de la fosforilasa y de las enzimas gluconeogénicas

### Retardados (horas)

Incremento de los mRNA para las enzimas lipogénicas y otras

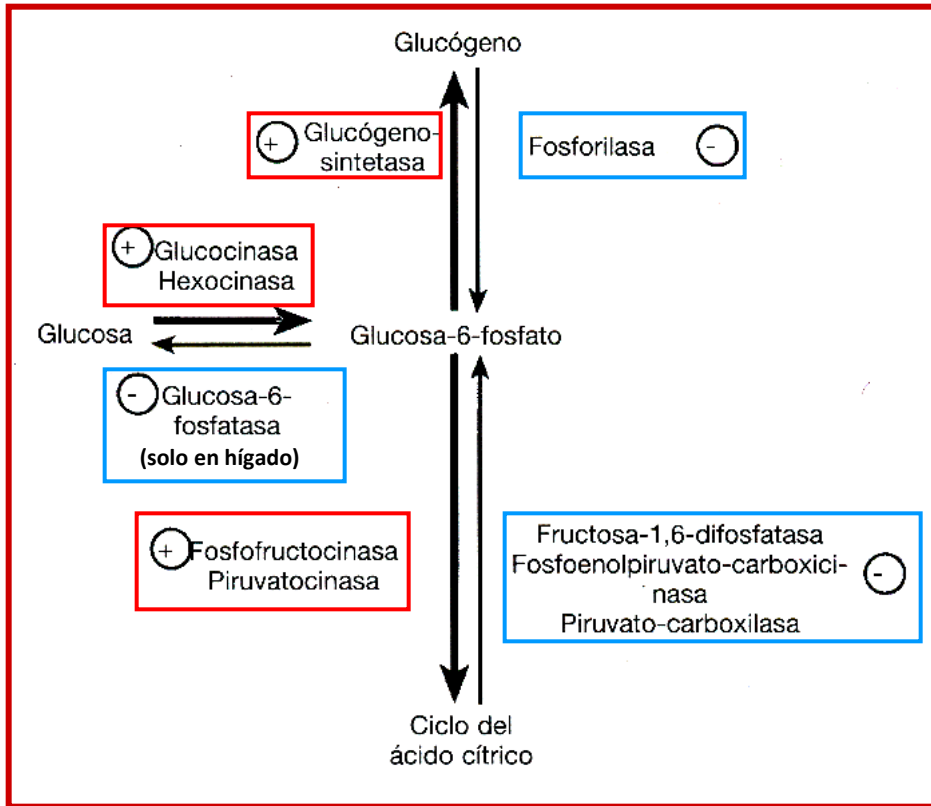
\* Cortesía de ID Goldfine.

## EFFECTS OF INSULIN ON NUTRIENT FLOW

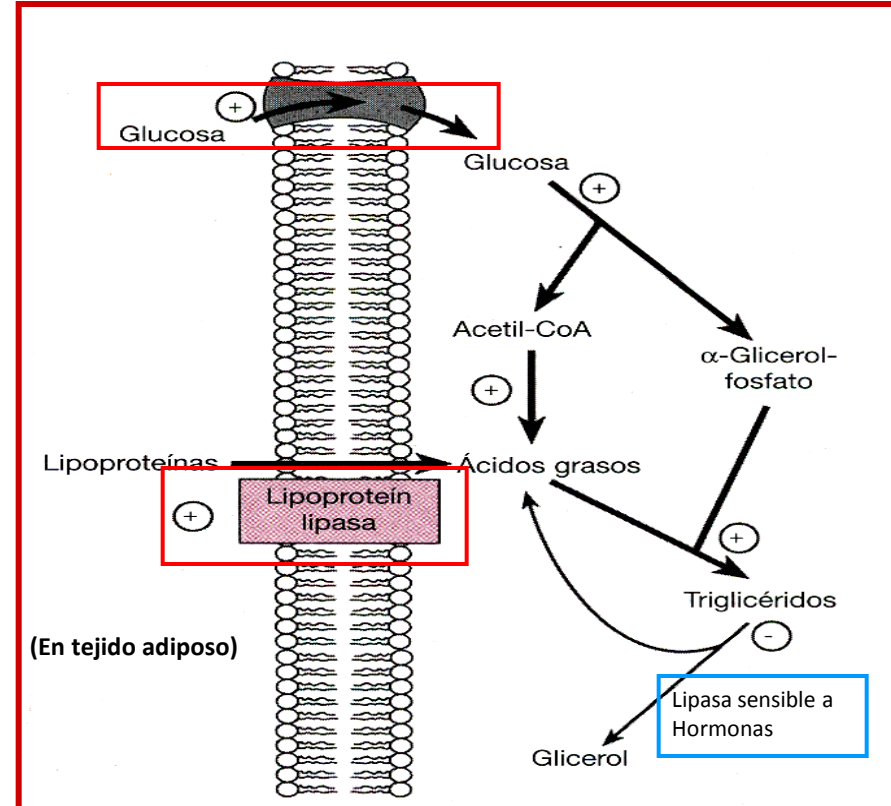


Nutrient	Effect of Insulin on Blood Level
Glucose	Decreased
Fatty acids	Decreased
Ketoacids	Decreased
Amino acids	Decreased

## Higado y músculo: Insulina e Hidratos de Carbono



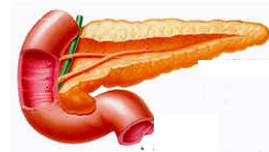
## Tejido adiposo : Insulina y Lípidos



**Insulina y proteínas: estimula captación de a.a.**  
**aumenta síntesis proteica (hígado y músculo)**  
**disminuye catabolismo proteico (músculo)**

# Regulación de la Homeostasis de la Glucosa por Insulina

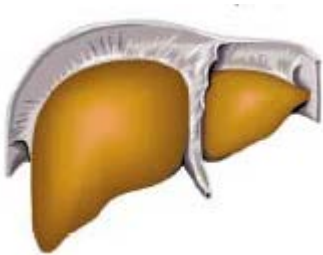
Pancreas



Tejido adiposo



Hígado



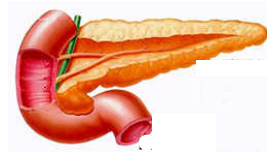
**Glucosa**



Músculo esquelético

# Regulación de la Homeostasis de la Glucosa por Insulina

Pancreas



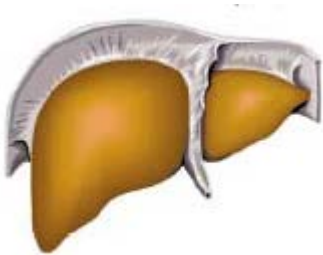
**Insulina**

**Glucosa**

Tejido adiposo

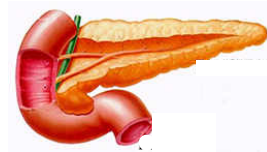


Hígado

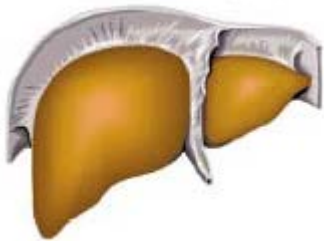


Músculo esquelético

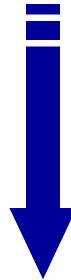
# Regulación de la Homeostasis de la Glucosa por Insulina



**Insulina**

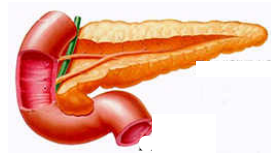


**Glucosa**



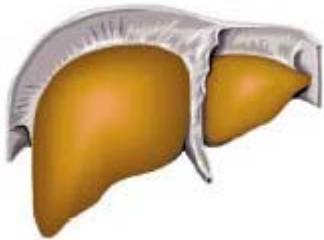
Transporte de glucosa  
Síntesis de glucógeno

# Regulación de la Homeostasis de la Glucosa por Insulina



**Insulina**

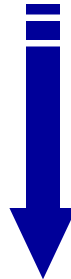
Lipogénesis



Glucosa

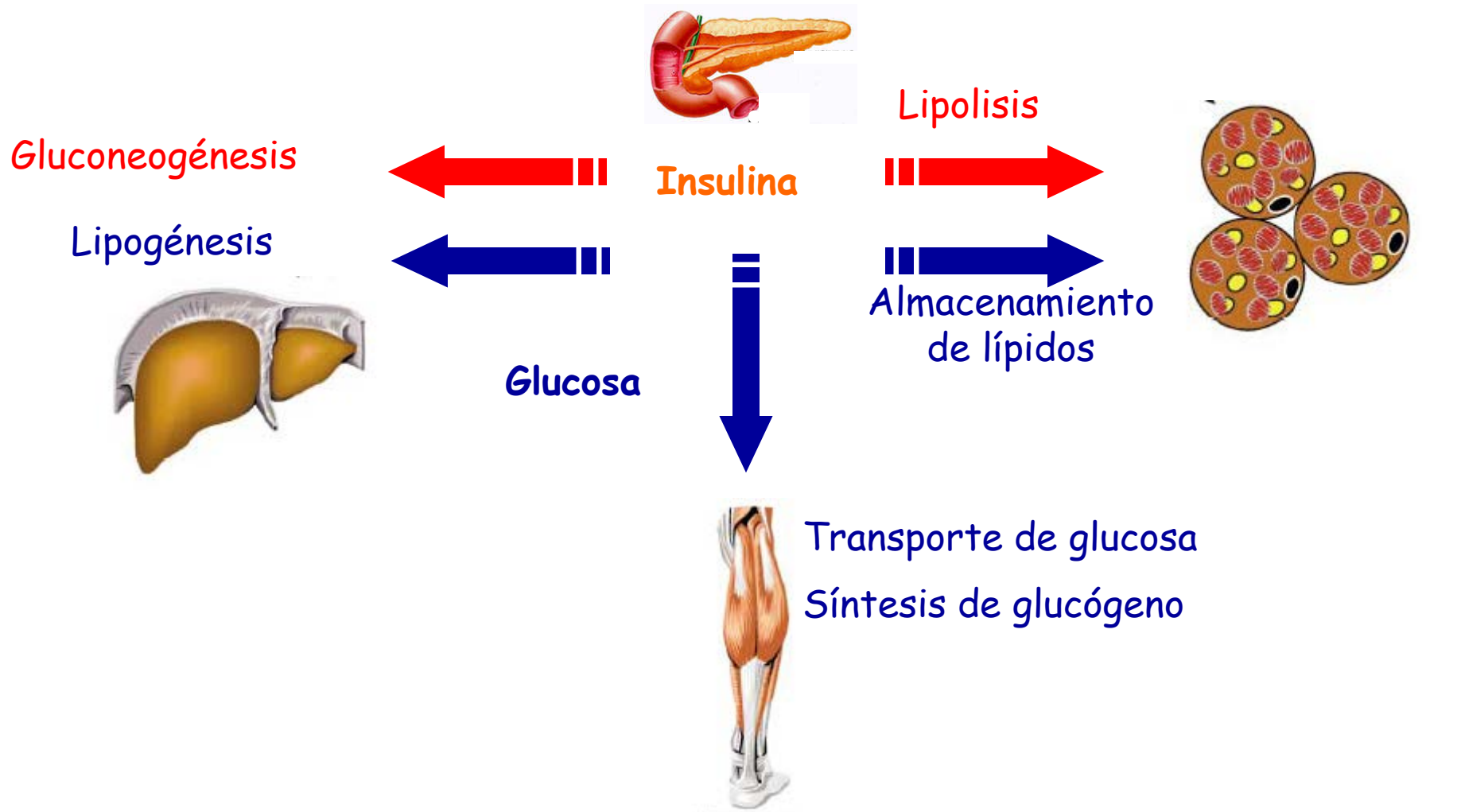
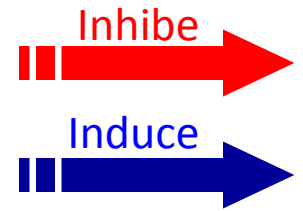


Almacenamiento  
de lípidos



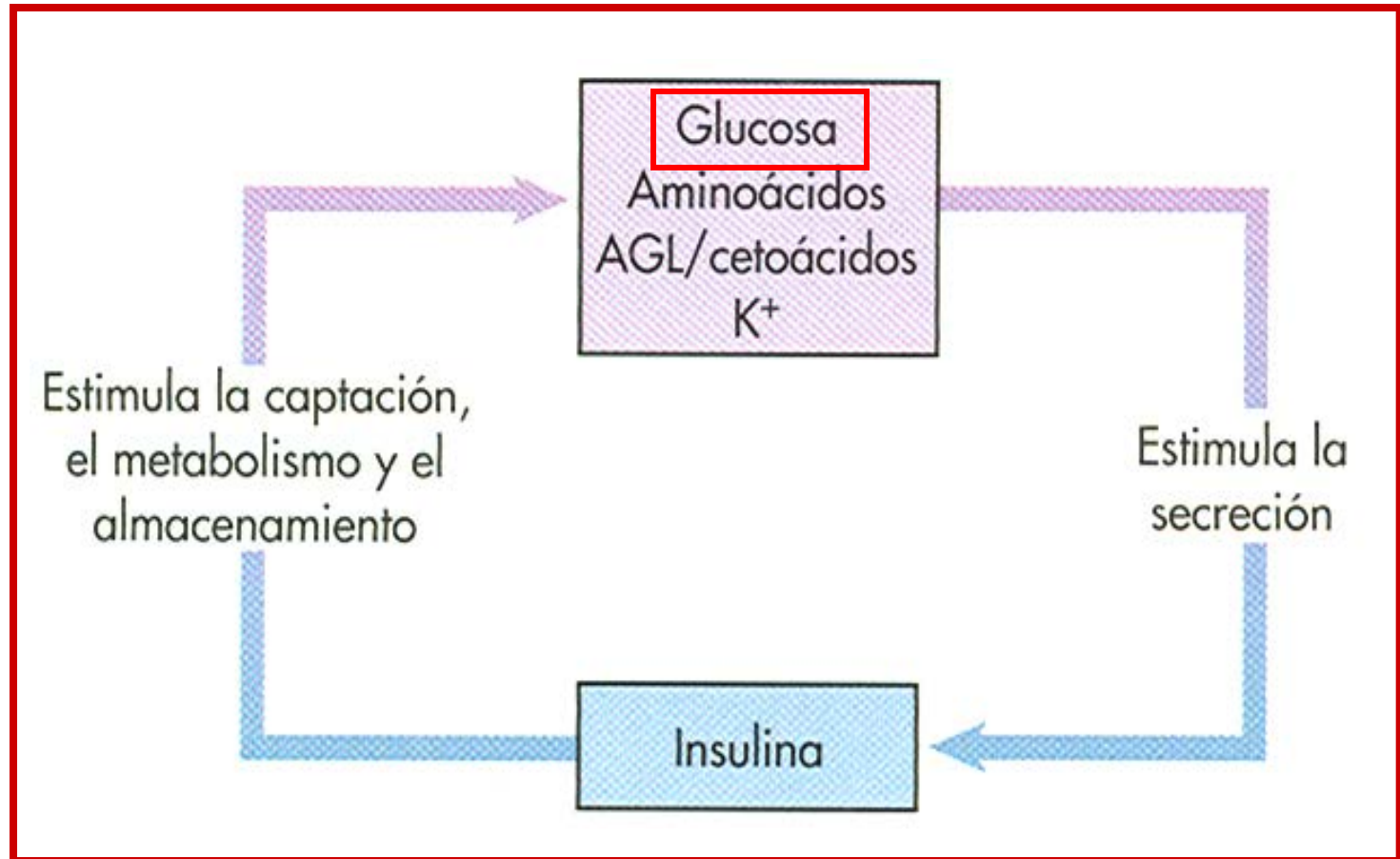
Transporte de glucosa  
Síntesis de glucógeno

# Regulación de la Homeostasis de la Glucosa por Insulina





## Insulina/ Nutrientes: Relación de retroalimentación

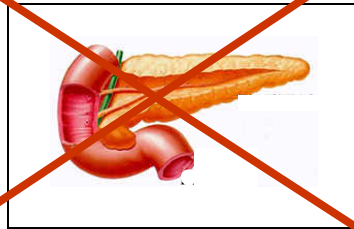


# Fisiopatología de la insulina

# Diabetes tipo 1: Destrucción autoinmune de las células productoras de insulina (beta-pancreáticas)



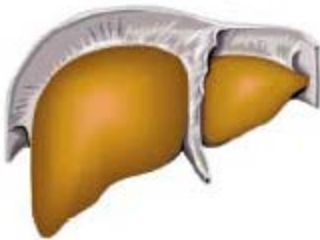
Cerebro



Páncreas



Tejido adiposo



Hígado

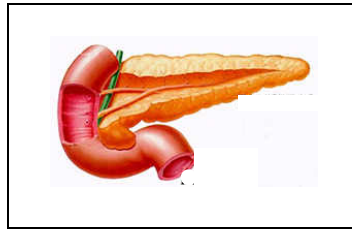


Músculo esquelético

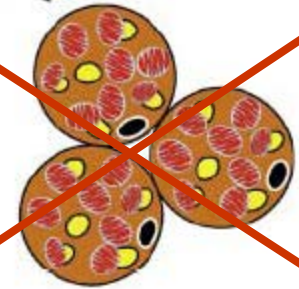
# Diabetes tipo 2: Comienza como una resistencia insulínica en los órganos periféricos



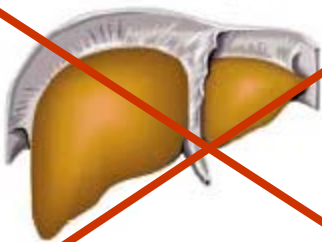
Cerebro



Páncreas



Tejido adiposo

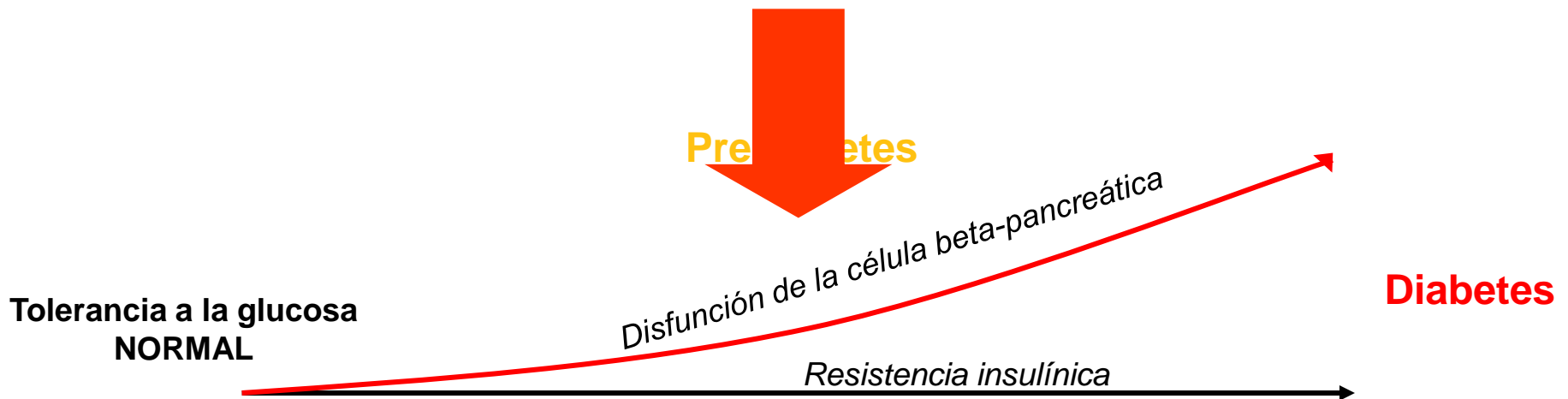
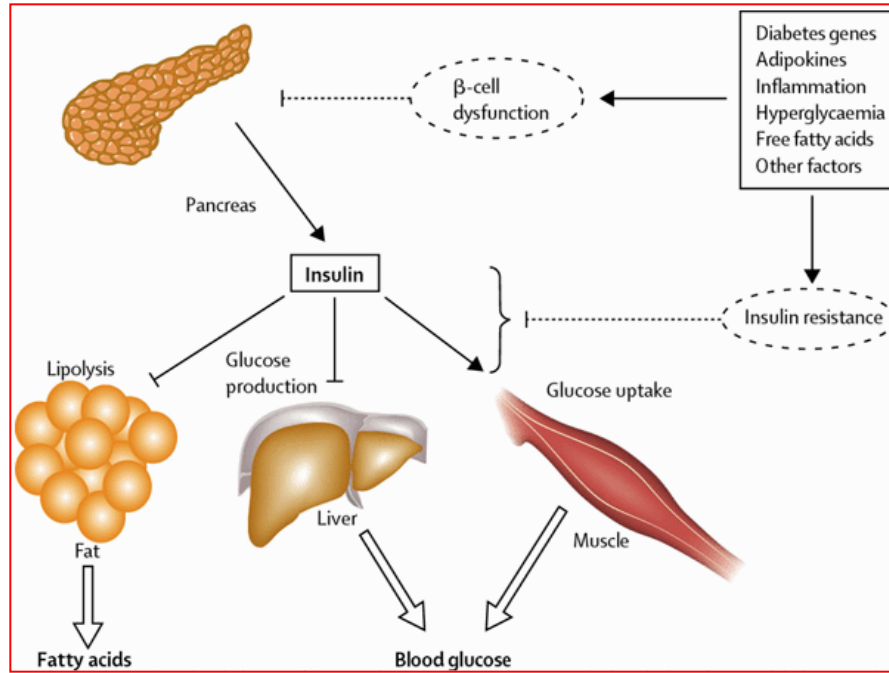


Hígado

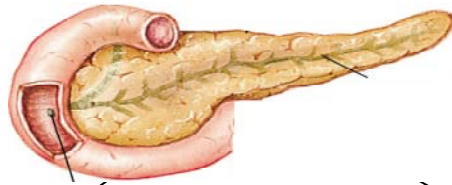


Músculo esquelético

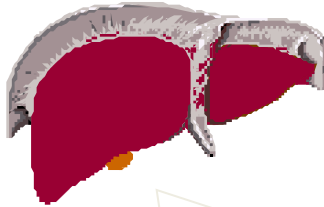
# Diabetes tipo 2 y disfunción de la célula beta-pancreática



# Insulin Resistance in Type 2 Diabetes



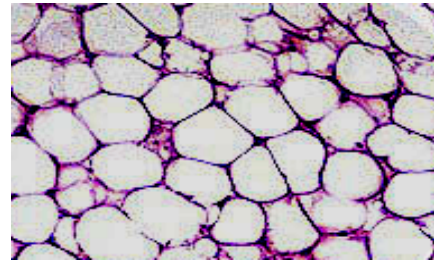
**Dysregulated insulin secretion**



**Augmented glycogenolysis and gluconeogenesis**

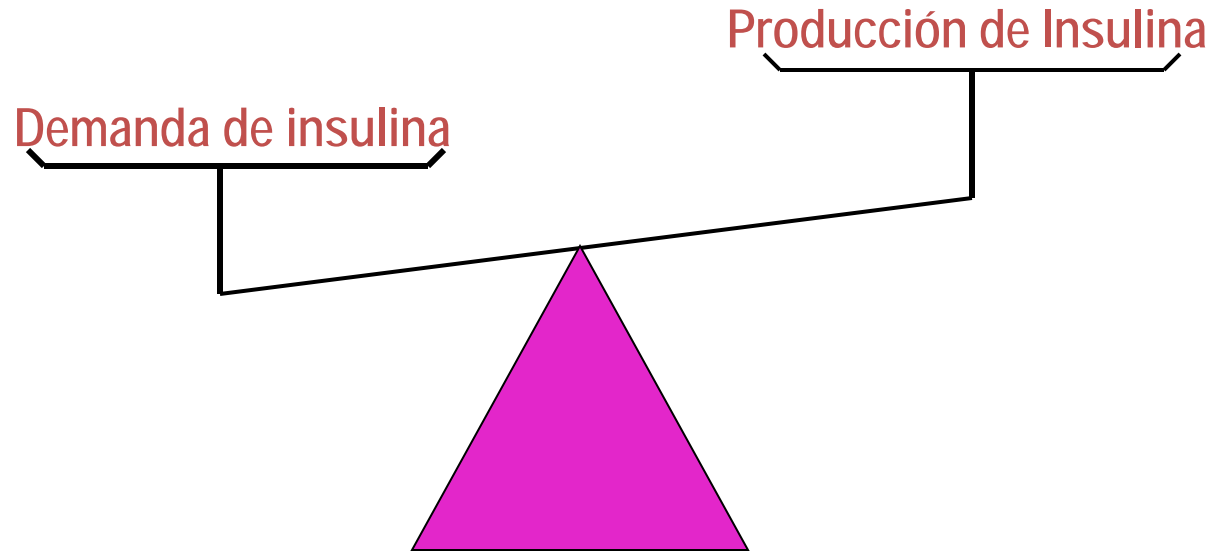


**Impaired glucose uptake/utilization**



**Unrestrained fat mobilization and impaired glucose uptake**

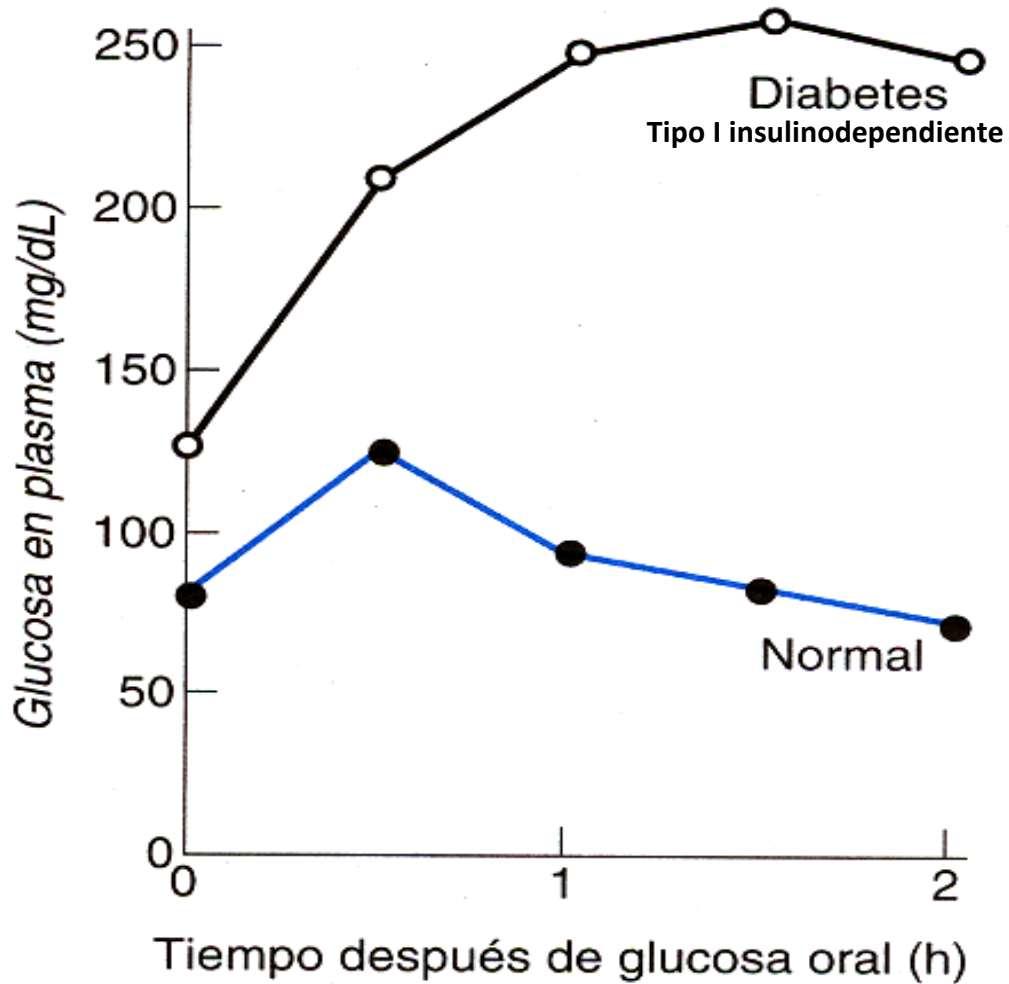
La diabetes tipo 2 debuta como resultado de un fallo en la célula beta-pancreática



Prediabetes → Intolerancia a glucosa → Insulina insuficiente → Deficiencia insulina

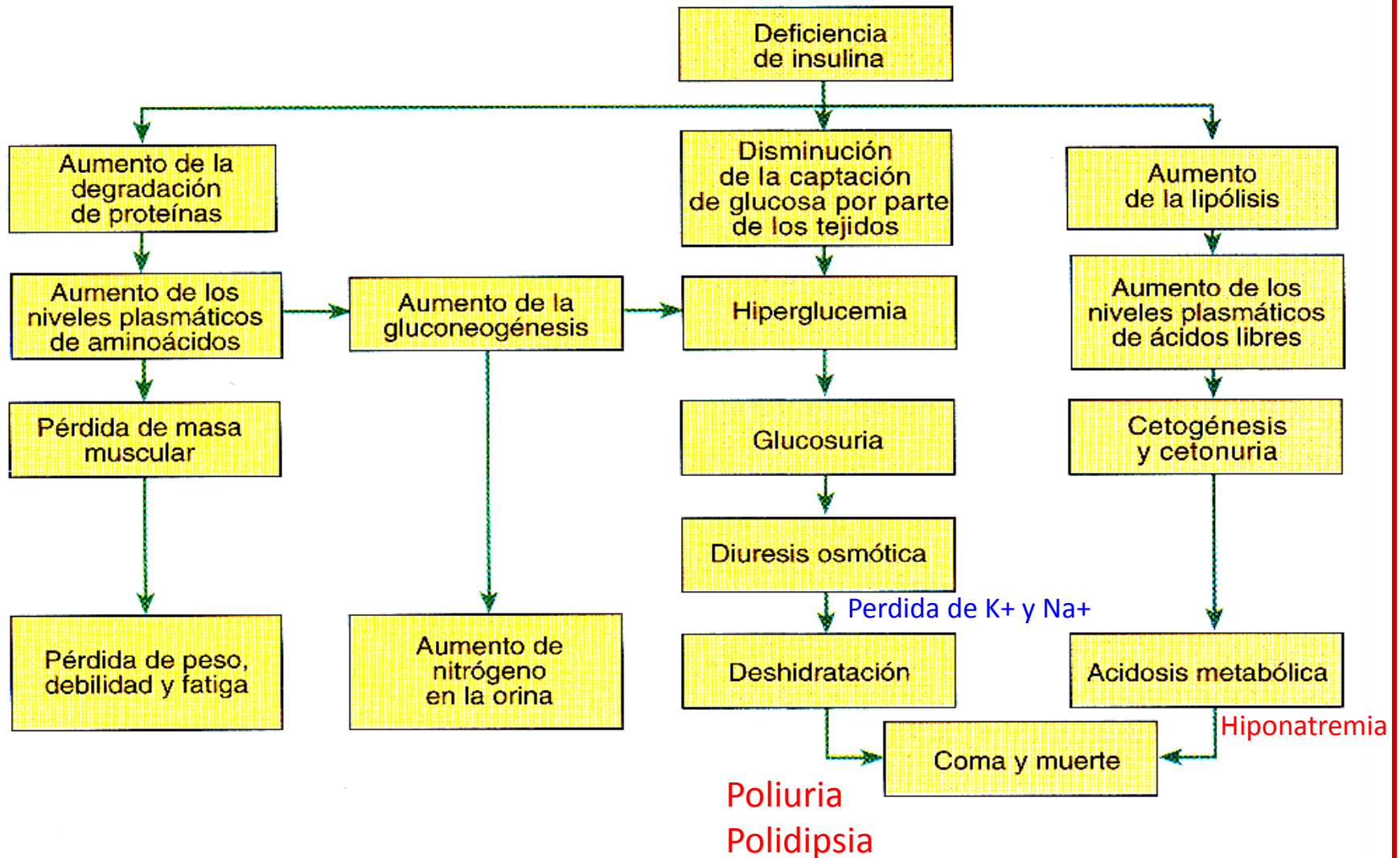
## Curva de tolerancia a la glucosa

300ml solución de glucosa al 25%, 75g de glucosa





# Consecuencias de la deficiencia de Insulina - Diabetes -

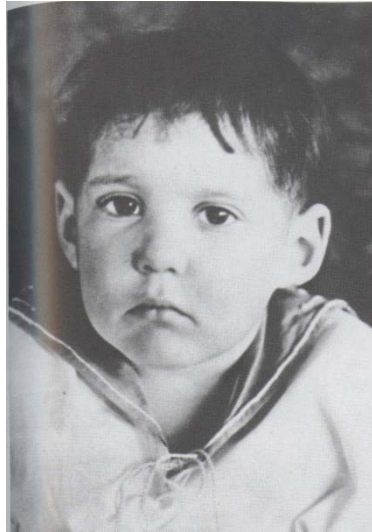


Perdida calórica activa ingesta: **Polifagia**

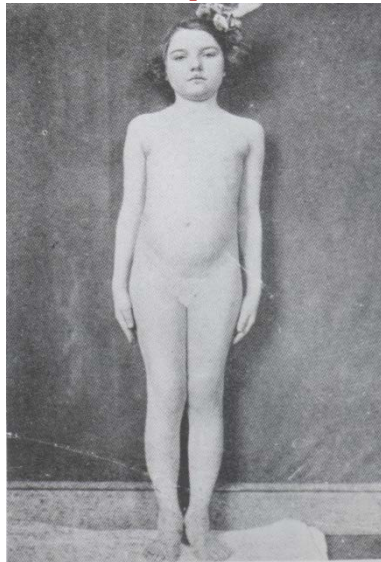
Y todo comenzó en un laboratorio de Toronto (1921)... y mucho antes...



**Antes**



**Después**



*Banting*



*Best*



*Macleod*



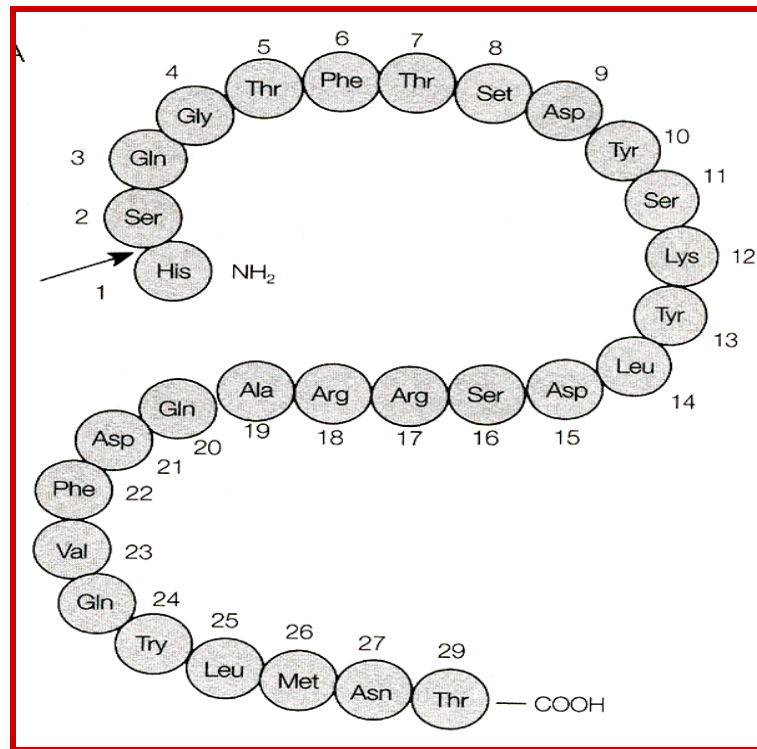
*Collip*

**Premio Nobel 1923**

“The discovery of insulin”. Michael Bliss. (The University of Chicago Press)

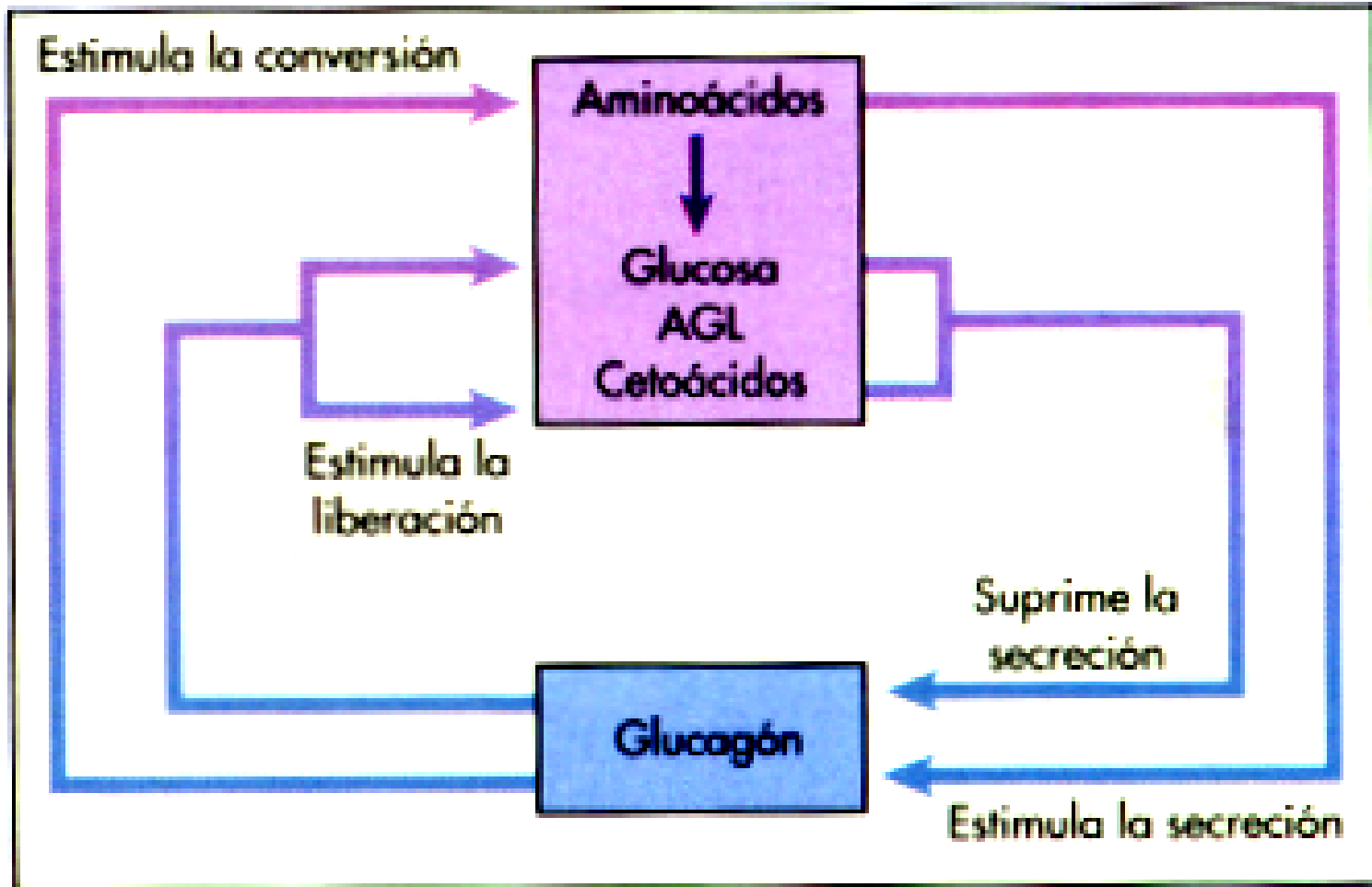
# Producción y secreción del glucagón

# Glucagón

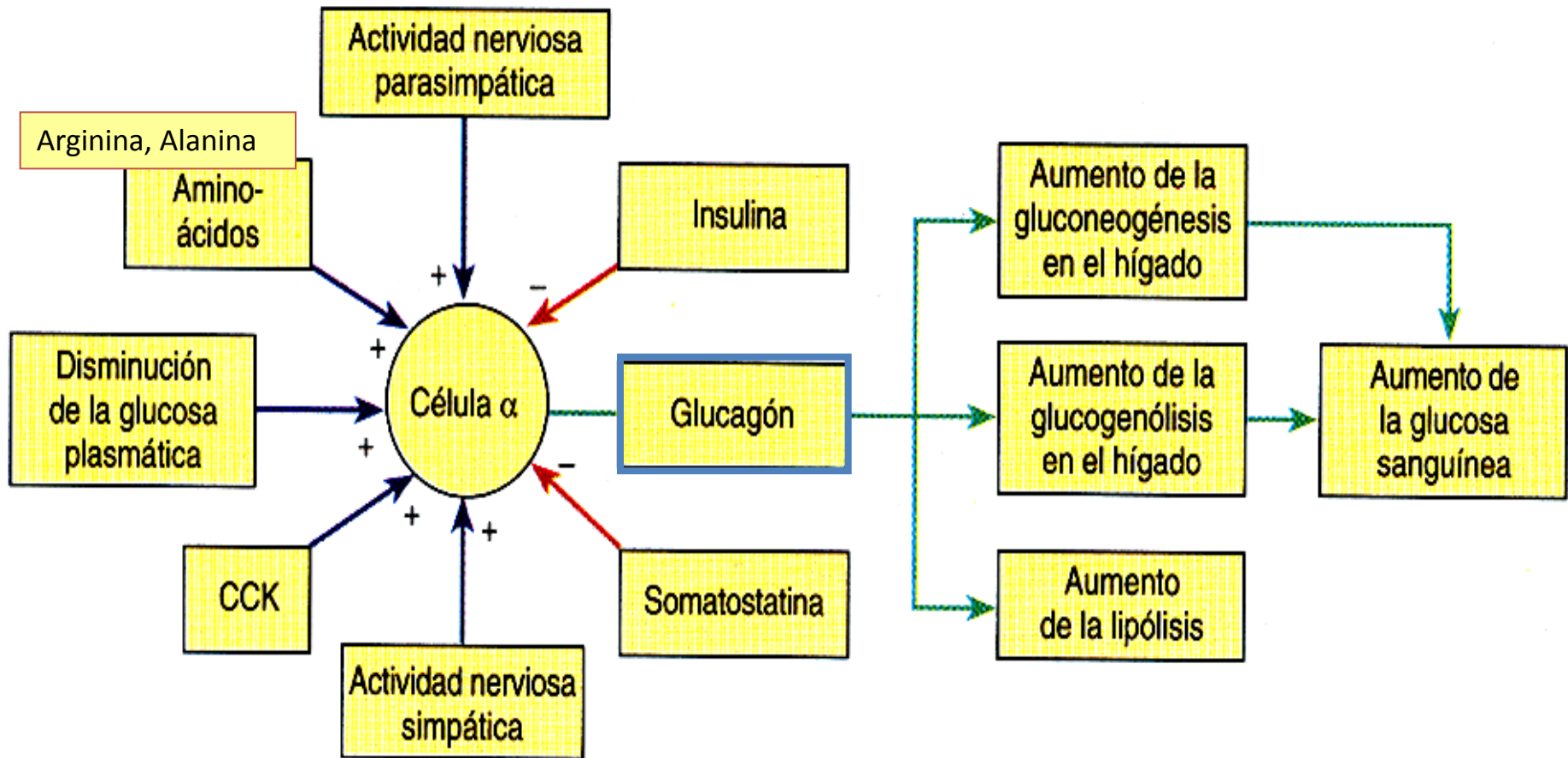


- Péptido: PM 3.485 ; 29 aa.
- Gen del glucagón: cromosoma 2.
- Síntesis: (preprohormona) células A páncreas y mucosa intestinal
- Almacenado en vesículas, liberado por exocitosis
- Transporte: libre en plasma (0-1nM). Se liberan 100-150 $\mu\text{g}/\text{día}$
- Actúa sobre receptores de membrana específicos acoplados a proteínas  $G_s$ , adenilato ciclasa y AMPc.
- Metabolismo: rápido,  $V_m$ - 5min, hepático, renal.

# La secreción de Glucagón está gobernada por una relación de retroalimentación



## Influencias sobre las células $\alpha$ para la secreción de Glucagón



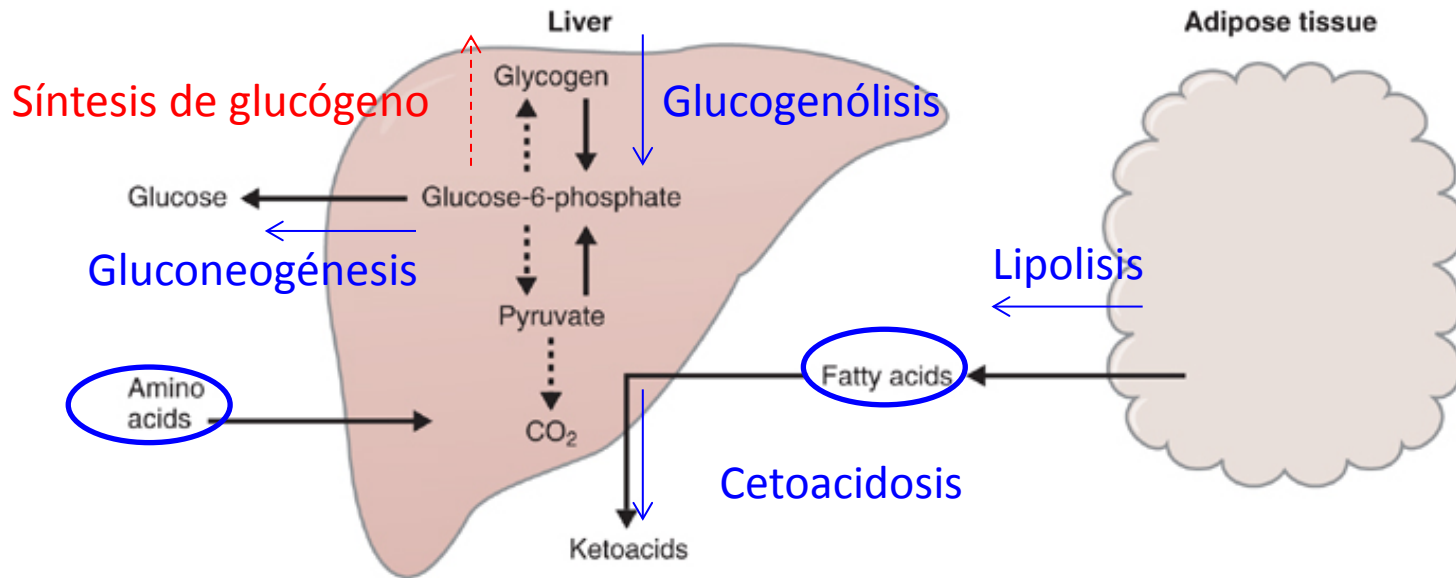
Cociente Insulina/Glucagón: 2,

\*disminuye hasta 0.5 cuando se requiere movilización de sustratos

\*aumenta hasta 10 o mas cuando se segrega insulina, tras ingesta

# Mecanismo de acción del glucagón

## EFFECTS OF GLUCAGON ON NUTRIENT FLOW

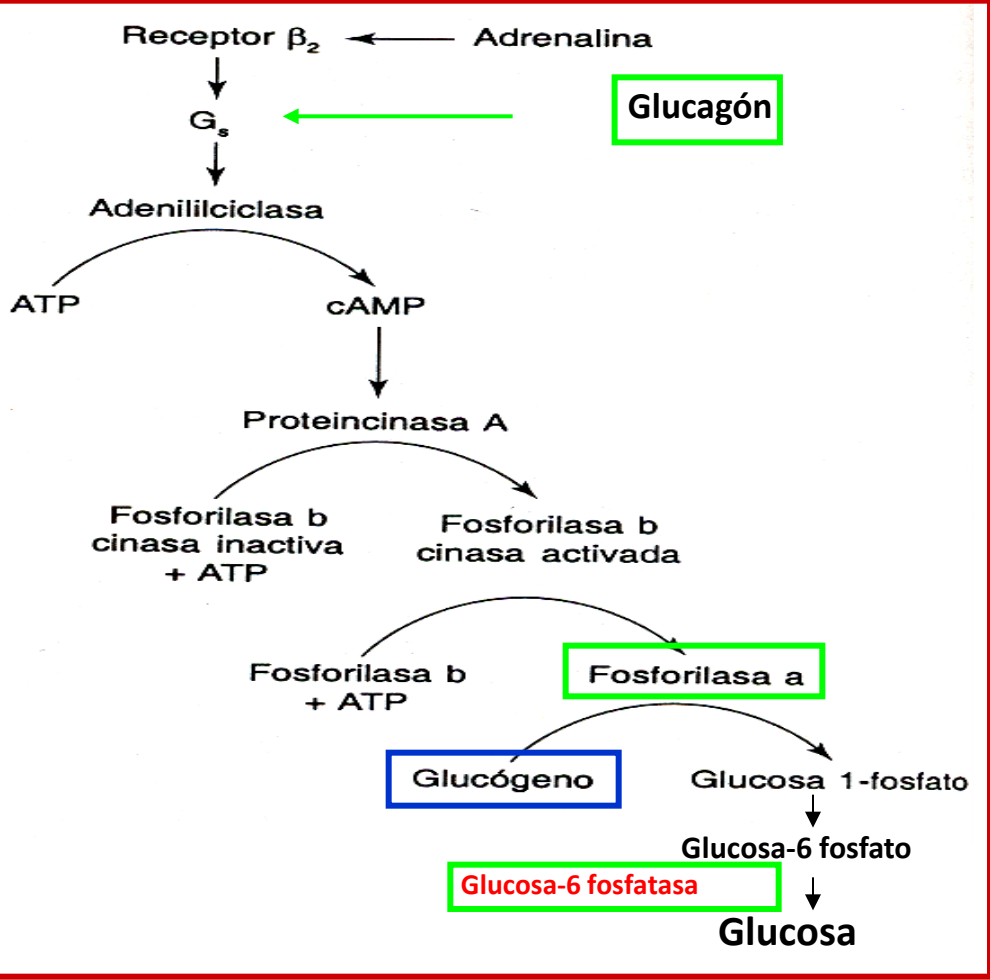


Nutrient	Effect of Glucagon on Blood Level
Glucose	Increased
Fatty acids	Increased
Ketoacids	Increased

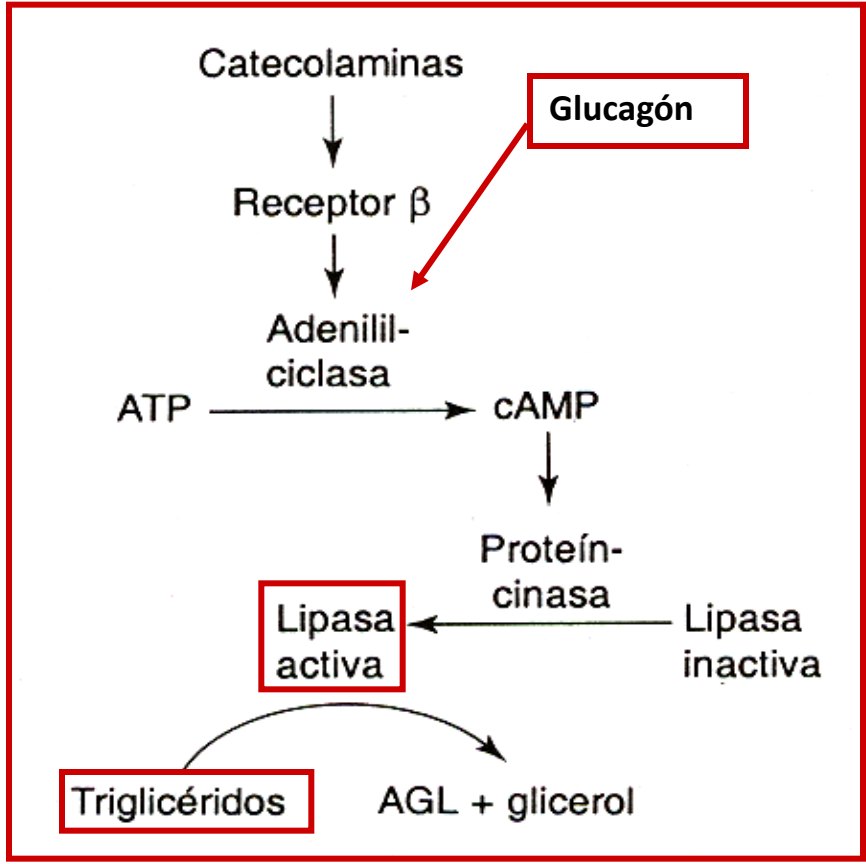


# Acciones del Glucagón

## Hígado: glucoenolisis




## Tejido adiposo: lipolisis



# SISTEMAS CLAVE EN EL CONTROL DEL METABOLISMO ENERGETICO y LA HOMEOSTASIS DE GLUCOSA

## HORMONAS HIPERGLUCEMIANTES

- Glucagón 
- Glucocorticoides de la Corteza Suprarrenal
- Catecolaminas (médula adrenal) y SNA
- Hormonas Tiroideas
- Hormona de Crecimiento

Hormona de la escasez

## HORMONAS HIPOGLUCEMIANTES

- Insulina 

Hormona de la abundancia

# Producción y secreción de la somatostatina

## **Somatostatina**

- **Péptido:** Hay dos formas 14 ó 28 a.a. (por corte de la misma preprohormona).
- **Síntesis:** (preprohormona) células Delta del páncreas , también en tracto gastrointestinal y cerebro.
- **Secreción:** Estimulada por todos los nutrientes (glucosa, ac. grasos y a.a.), hormonas gastrointestinales, glucagón y agonistas beta-adrenérgicos.  
Inhibida por: insulina (mecanismo paracrino).
- **Acción:** Inhibe la secreción de insulina y glucagón (mecanismo paracrino).  
Limita de esta manera la respuesta de la insulina y el glucagón a la ingestión de alimento.