

Islotes pancreáticos y su papel en la regulación de la glucosa



Dr. Gerardo J. Félix-Martínez*,
CONACYT - Universidad Autónoma

Metropolitana, Unidad Iztapalapa

Dr. J. Rafael Godínez Fernández,

Departamento de Ingeniería Eléctrica,

Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa

Abstract

In the human body, blood glucose levels are tightly regulated by a myriad of mechanisms at different levels of organization: from the secretion of hormones at the cellular level in the pancreas, to their effects at the systemic level where they result in an increase or decrease of the blood glucose, as required. In this article, we describe the mechanisms involved, how they work and what happens when they fail.

Keywords: glucose, diabetes, insulin, glucagon, islets

Resumen

En el cuerpo humano, los niveles de glucosa en sangre son estrictamente regulados por una gran variedad de mecanismos a diferentes niveles de organización: desde la secreción de hormonas a nivel celular en el páncreas, hasta llegar a sus efectos a nivel sistémico, que dan lugar a un aumento o disminución de la glucosa sanguínea, según se requiera. En este artículo, describimos los mecanismos involucrados, cómo funcionan y qué pasa cuando estos fallan.

Palabras clave: glucosa, diabetes, insulina, glucagon, islotes

A lo largo de cada día, la glucosa en nuestro cuerpo sufre cambios importantes como respuesta a todas nuestras actividades, como comer, hacer deporte o trabajar. En condiciones normales, al despertar, nuestros niveles de glucosa oscilan en el rango de 80 a 90 mg/dl. Después de consumir alimentos, estos niveles pueden alcanzar entre 120 y 140 mg/dl, y un par de horas después, regresar al rango normal de 80-90 mg/dl como consecuencia de la acción del llamado sistema de regulación de la glucosa (Fig. 1). Si dejamos de comer

por un tiempo prolongado (30 - 60 horas), la glucosa en sangre podría bajar cerca de los 70 mg/dl, y en un caso extremo, si la falta de alimentos se prolonga por una semana o más, podría alcanzar los 50 mg/dl.

Pero, ¿qué es la glucosa?. La palabra glucosa viene del término griego *gleûkos* (vino dulce) y el sufijo *osa* (carbohidrato), y por ser de sabor dulce ha sido utilizada desde el siglo XIX para hacer referencia al “azúcar” en la sangre. En nuestro cuerpo, todos los carbohidratos, grasas y proteínas son convertidos eventualmente en glucosa, que después es transformada dentro de las células, mediante procesos sumamente complejos, a CO₂, en los que se libera energía que es almacenada en moléculas de adenosin trifosfato (ATP), que constituyen la forma en que la energía proveniente de los alimentos es utilizada en todas las células del cuerpo. Para un funcionamiento óptimo, el cuerpo humano requiere que los niveles de glucosa en sangre se mantengan en un rango estrictamente delimitado, lo que requiere de complejos mecanismos de control y regulación a diferentes niveles de organización. ¿Cuáles son y cómo funcionan estos mecanismos? ¿Qué podría pasar si alguno de ellos falla? En este artículo, trataremos de responder estas y otras preguntas.

¿Por qué es importante para el cuerpo humano mantener los niveles de glucosa bajo control? Para responder esta pregunta, basta con mencionar los posibles efectos ya sea de una glucosa baja, también conocida como hipoglucemia, o una glucosa alta, llamada también hiperglucemia. En el primer caso, es decir, en estado de hipoglucemia extrema (debajo de 55 mg/dl), la función cerebral se vería seriamente afectada, y de bajar aún más, podrían producirse convulsiones, daño cerebral permanente e inclu-

so la muerte. Un estado de hiperglucemia extremo, por otra parte, podría causar un coma diabético o, en el largo plazo, daño a nivel de los ojos, riñones, nervios y corazón (Alsahli, Shrayyef, and Gerich 2017).

Muchos factores están involucrados en el control y regulación de la glucosa en la sangre. Dentro de estos, destaca en importancia la insulina, hormona encargada de disminuir los niveles de glucosa en sangre cuando estos aumentan. Para hacer esto, la insulina tiene que viajar por el torrente sanguíneo desde el páncreas hacia el hígado y los tejidos muscular y adiposo principalmente, en donde da la señal para que estos capturen glucosa, ya sea para ser almacenada, transformada en grasa, o bien para ser utilizada para la función celular, removiendo así glucosa de la circulación (Fig. 1). Otra hormona igual de importante pero menos popular es el glucagón, que con un efecto opuesto al de la insulina, es responsable de aumentar los

niveles de glucosa en sangre cuando es necesario. Al igual que la insulina, el glucagón es secretado en el páncreas y viaja por la sangre hasta llegar al hígado, en donde da la señal de liberar la glucosa almacenada a la sangre, lo que permite restablecer los niveles de glucosa rápidamente (Fig. 1).

Para ser un poco más precisos, la insulina y el glucagón en realidad son secretadas por células especializadas dentro del páncreas, que se localizan en pequeños grupos de células llamados islotes de Langerhans (Fig. 2A), en reconocimiento al médico alemán Paul Langerhans, quien los descubrió en 1869. Los islotes de Langerhans, que de aquí en adelante llamaremos simplemente islotes, a pesar de su importancia para el cuerpo humano, constituyen apenas el 2% de la masa del páncreas, miden algunas centenas de micras, y cada uno de ellos puede tener desde algunos cientos de células hasta varios miles de ellas. Los islotes

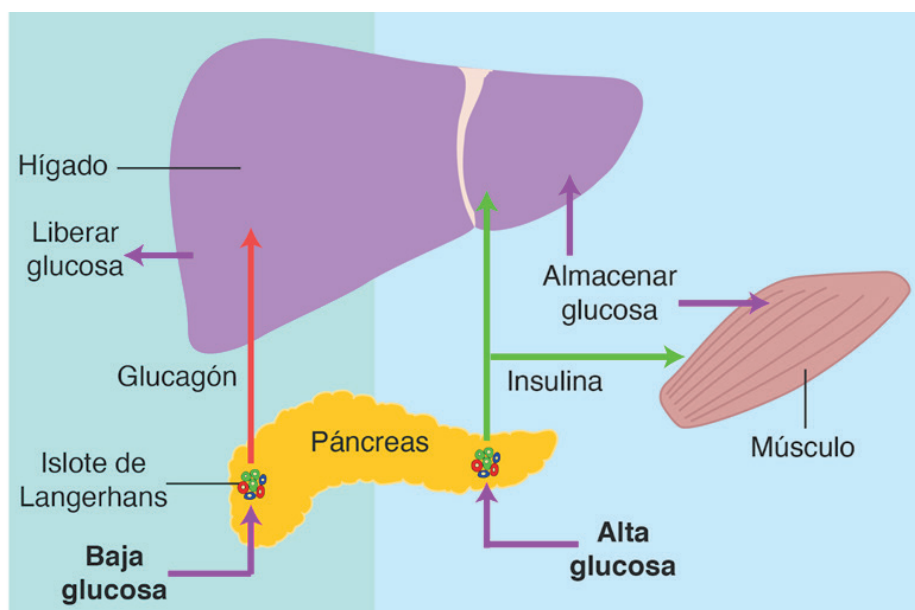


Figura 1. Sistema de regulación de la glucosa. Cuando la glucosa baja (izquierda), la hormona llamada glucagón es secretada en el páncreas y viaja hasta el hígado, donde da la señal de liberar glucosa para restablecer los niveles de glucosa a rangos normales. Cuando la glucosa es alta, se secreta en el páncreas la hormona llamada insulina, que al llegar al hígado y al tejido muscular o adiposo, da la señal de capturar glucosa ya sea para ser almacenada o utilizada para la función celular.

están formados por diferentes tipos de células, incluyendo las llamadas células beta secretoras de insulina, así como las células alfa secretoras de glucagón. Además, en los islotes también se encuentran otras células llamadas células delta, secretoras de somatostatina, hormona cuya función es regular la secreción de insulina y glucagón de las células beta y alfa, respectivamente. Aunque hay más tipos de células en los islotes, las células alfa, y beta constituyen más del 95% de la masa de los islotes (Liao et al. 2017).

Los islotes están altamente vascularizados, lo que les permite detectar rápidamente cualquier cambio en los niveles de glucosa en sangre, y como resultado, liberar las hormonas pancreáticas que viajarán hasta llegar a los tejidos en donde deberán cumplir con su función fisiológica. Pero, ¿cómo se secretan la insulina y el glucagón de las

células de los islotes? En realidad todavía hay muchas incógnitas al respecto, pero se conoce que las células alfa y beta, al ser células excitables desde el punto de vista eléctrico, comparten un mecanismo general de secreción basado en la generación de señales eléctricas, llamados potenciales de acción, necesarios para producir un incremento en la concentración de calcio intracelular, que es finalmente el estímulo que desencadena el proceso de liberación hormonal hacia el exterior de la células, conocido como exocitosis (Fig. 2B) (Drews, Krippeit-Drews, and Düfer 2015).

Entonces, ¿qué diferencias hay entre la secreción de insulina de las células beta y la secreción de glucagón de las células alfa? La diferencia más importante es su respuesta ante un cambio en los niveles de glucosa. Esto es, mientras las células

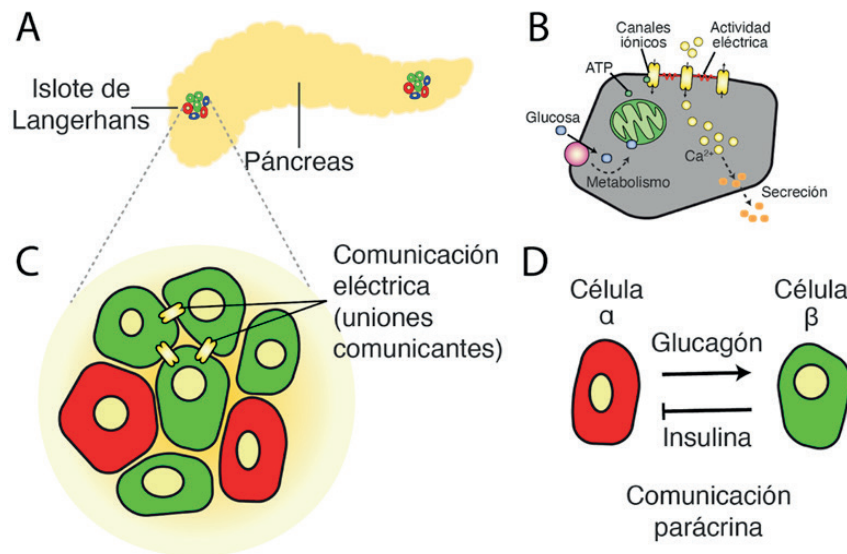


Figura 2. **A.** Los islotes de Langerhans están distribuidos en el páncreas y constituyen apenas el 2% de su masa. **B.** Las células pancreáticas alfa y beta comparten un mecanismo general de secreción en el que la glucosa, una vez que entra a la célula, es metabolizada, generando en el proceso moléculas de ATP, que al regular la actividad de canales iónicos sensibles al ATP estimulan el inicio de la actividad eléctrica, la entrada de calcio (Ca^{2+}) a la célula, y la exocitosis del glucagón e insulina. **C.** Dentro de los islotes existen uniones comunicantes entre células beta vecinas, lo que les permite compartir señales y sincronizar su actividad secretora. **D.** Las células alfa y beta se comunican entre sí por medios químicos. El glucagón secretado por las células alfa promueve la actividad de las células beta mientras que la insulina secretada por las células beta inhibe la actividad de las células alfa.

alfa secretan glucagón a concentraciones bajas de glucosa, las células beta se mantienen en un estado silente. En el otro extremo, a altas concentraciones de glucosa, las células beta secretan insulina mientras que las células alfa pasan ahora un estado silente.

A pesar de tener un papel completamente opuesto desde el punto de vista fisiológico, las células alfa y beta son muy parecidas: las dos responden a cambios en la glucosa sanguínea; las dos dependen de la generación de actividad eléctrica para la secreción de sus respectivas hormonas; en ambos casos la secreción ocurre en respuesta a un incremento en el calcio intracelular; las dos tienen en la membrana celular poros, llamados canales iónicos, que permiten el paso de manera selectiva a iones de calcio, sodio y potasio que hacen posible la generación de la actividad eléctrica asociada a la secreción, etc. Son entonces “pequeños” detalles, que aún son tema de investigación abierto, las que generan esas diferencias funcionales de vital importancia para la regulación de la glucosa en el cuerpo.

Además de las propiedades intrínsecas de las células alfa y beta, la comunicación entre ellas dentro de los islotes es también de gran importancia para regular su actividad secretora. Esta comunicación ocurre por diferentes vías. En primer lugar, células beta vecinas pueden comunicarse directamente por medio de poros que las unen físicamente y que reciben el nombre de uniones comunicantes (Fig. 2C). De esta manera, las células beta sincronizan su actividad secretora, lo que produce pulsos de insulina que hacen más eficiente la acción de la hormona en los tejidos objetivo (Pérez-Armendariz 2013).

Por otro lado, la comunicación entre células alfa y beta es “a distancia” por medios químicos, a lo que se le conoce como comunicación paracrina (Fig. 2D). Este tipo de comunicación es posible debido a la presencia de receptores en la membrana de las células capaces de unir específicamente moléculas, también conocidas como ligandos, provenientes de otras células. Ya que las células beta cuentan con receptores de glucagón, y de la misma manera, las células alfa cuentan con receptores de insulina, en los islotes, la secreción de una célula puede influir en el comportamiento de sus vecinas. Se conoce que el glucagón secretado por las células alfa promueve la actividad de las células beta, y con esto la secreción de insulina. Por su parte, la insulina secretada por las células beta inhibe la actividad de las células alfa. Con esto, el sistema de regulación de la glucosa tiene un mecanismo de control dentro de los islotes. Imaginemos, por ejemplo, un estado de hiperglucemia que estimula la secreción de insulina. Al mismo tiempo, esta insulina, al inhibir la secreción de glucagón de las células alfa vecinas, impide que más glucosa sea liberada del hígado hacia la sangre. Por otro lado, en un estado de hipoglucemia, en el que las células alfa secretan glucagón, al mismo tiempo se promovería la secreción de insulina de las células beta, como una manera de prevenir un aumento descontrolado de la glucosa en la sangre (Noguchi and Huising 2019).

Cuando estos mecanismos de control y regulación fallan, podrían desencadenarse procesos de enfermedad, entre los que destacan la diabetes tipo 2, conocida popularmente como “azúcar alta en la sangre” y que es considerada actualmente como un grave problema de salud pública tanto en México como a nivel mundial. Una po-

sibilidad de esto es que en un estado previo al establecimiento de la enfermedad, conocido como prediabetes, la señal de la insulina no sea recibida adecuadamente en los tejidos objetivo, condición conocida como resistencia a la insulina, que inicialmente podría ser contrarrestada por un aumento en la función secretora de las células beta y por un aumento en su masa (Fig. 3A). Una demanda prolongada de insulina generada por la incapacidad del sistema de regulación de disminuir los niveles de glucosa llevaría al agotamiento y muerte de las células beta, y con esto, a una insuficiente secreción de insulina, estado en el que la diabetes es ya irreversible. En este estado, la secreción de insulina es completamente insuficiente para responder adecuadamente a un estímulo de glucosa como se muestra en la Fig. 3B, en donde se compara la respuesta secretora en una persona sana y en una persona con diabetes tipo 2. Mientras que en una persona sana hay una respuesta secretora bifásica compuesta por una respuesta inicial inmediata de gran amplitud, seguida de una segunda fase oscilatoria de menor amplitud, en presencia de diabetes, se observa una primera fase disminuida

considerablemente, así como la pérdida de la respuesta oscilatoria que se observa en condiciones normales (Chen et al. 2017).

Además de los efectos a nivel sistémico de la pérdida de la función y masa de las células beta en presencia de diabetes, y las implicaciones descritas anteriormente, el problema se ve agravado por las alteraciones producidas en la comunicación entre las células en los islotes. Por ejemplo, la deficiente secreción de insulina afectaría la necesaria inhibición de la actividad secretora de las células alfa en un estado de hiperglucemia, lo que resultaría en una secreción descontrolada de glucagón, y como consecuencia, un incremento aún mayor en los niveles de glucosa en sangre. Algo común en etapas avanzadas de la diabetes es que todas estas alteraciones ocurren simultáneamente, haciendo aún más grave la enfermedad. Peor aún, a largo plazo, la hiperglucemia prolongada produce devastadoras complicaciones, como alteraciones en la visión, a nivel nervioso, en la función renal, en el sistema circulatorio, entre muchas otras.

En la actualidad existen medicamentos para disminuir la glucosa en sangre que

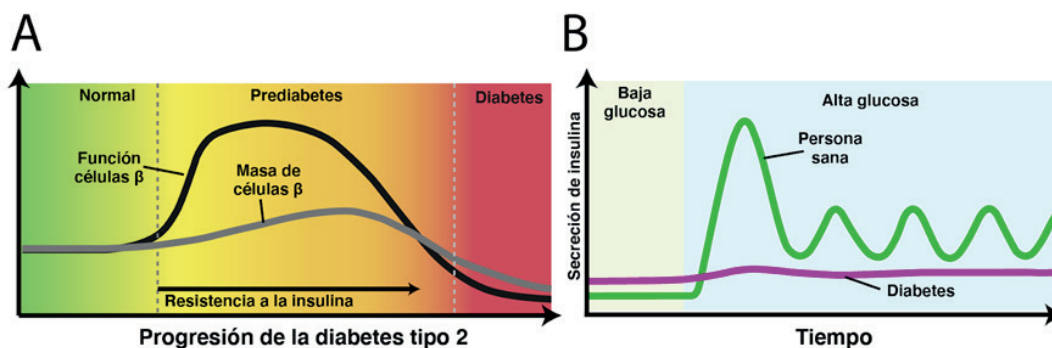


Figura 3. **A.** Función y masa de las células beta en estado normal, prediabético y en presencia de diabetes. Adaptada de (Chen et al. 2017). **B.** En una persona sana, ante un estímulo de glucosa se presenta una primera fase de secreción pronunciada seguida de una segunda fase oscilatoria de menor amplitud. En presencia de diabetes, además de una secreción de insulina aumentada a baja glucosa, ambas fases secretoras en respuesta a un estímulo de alta glucosa se ven fuertemente alteradas.

actúan por diferentes mecanismos. Por ejemplo, los fármacos antidiabéticos denominados sulfonilureas y meglitinidas actúan bloqueando de manera específica una población de canales iónicos en la membrana de las células beta, promoviendo la actividad eléctrica, el incremento del calcio intracelular y con esto, la secreción de insulina. Otro tipo de fármacos, llamados tiazolidinedionas, mejoran la sensibilidad de los tejidos objetivo a la insulina, lo mismo que las biguanidas, que además de esto inhiben la producción de glucosa en el hígado.

Todos los aspectos descritos en este artículo son temas de investigación actuales: los mecanismos celulares involucrados en la secreción de las diferentes hormonas, la acción de estas en los tejidos, la comunicación entre las células en los islotes, las fallas y alteraciones a diferentes niveles de organización, las posibles terapias para contrarrestar los efectos de la enfermedad, y muchas más.

Dado que la prevalencia de diabetes en México ha incrementado consistentemente al menos en las últimas tres décadas (Félix-Martínez and Godínez-Fernández 2018), y que además la mitad de las personas que padecen diabetes en México no tienen conocimiento de su enfermedad (Federation, n.d.), es de vital importancia, además de implementar políticas de prevención y atención oportunas, realizar investigación básica multidisciplinaria para alcanzar un mayor entendimiento del origen e implicaciones de la enfermedad, así como para identificar y diseñar mejores tratamientos.

Referencias

Alsahli, M. Muhammad, S. and Gerich, E. Normal Glucose Homeostasis. En: Principles of Diabetes Mellitus, Cham: Springer International Publishing, 2017, 23–42.

Chunguang, C., Cohrs, C., Stertmann, J., Bozsak, R. and Speier, S. Human Beta Cell Mass and Function in Diabetes: Recent Advances in Knowledge and Technologies to Understand Disease Pathogenesis. *Molecular Metabolism, Islet Biology*, 6 [9], 2017, 943–57.

Drews, G., Krippeit-Drews, P. and Düfer, M. Electrophysiology of Islet Cells. En: Islets of Langerhans. Springer Dordrecht, 2015, 249-303.

Félix-Martínez, G. and Godínez-Fernández J. Screening Models for Undiagnosed Diabetes in Mexican Adults Using Clinical and Self-Reported Information. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 65 [10], 2018, 603–10.

International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021.

Liao, E. Brass, B. Abelev, Z. and Poretsky, L. Endocrine Pancreas. En: Principles of Diabetes Mellitus, Cham: Springer International Publishing, 2017, 43–55.

Noguchi, G. and Huising, M. Integrating the Inputs That Shape Pancreatic Islet Hormone Release, *Nature Metabolism*, 1[12], 2017, 1189–1201.

Pérez-Armendariz, E, Connexin 36, a Key Element in Pancreatic Beta Cell Function, *Neuropharmacology*, 75[c], 2013, 557–66.