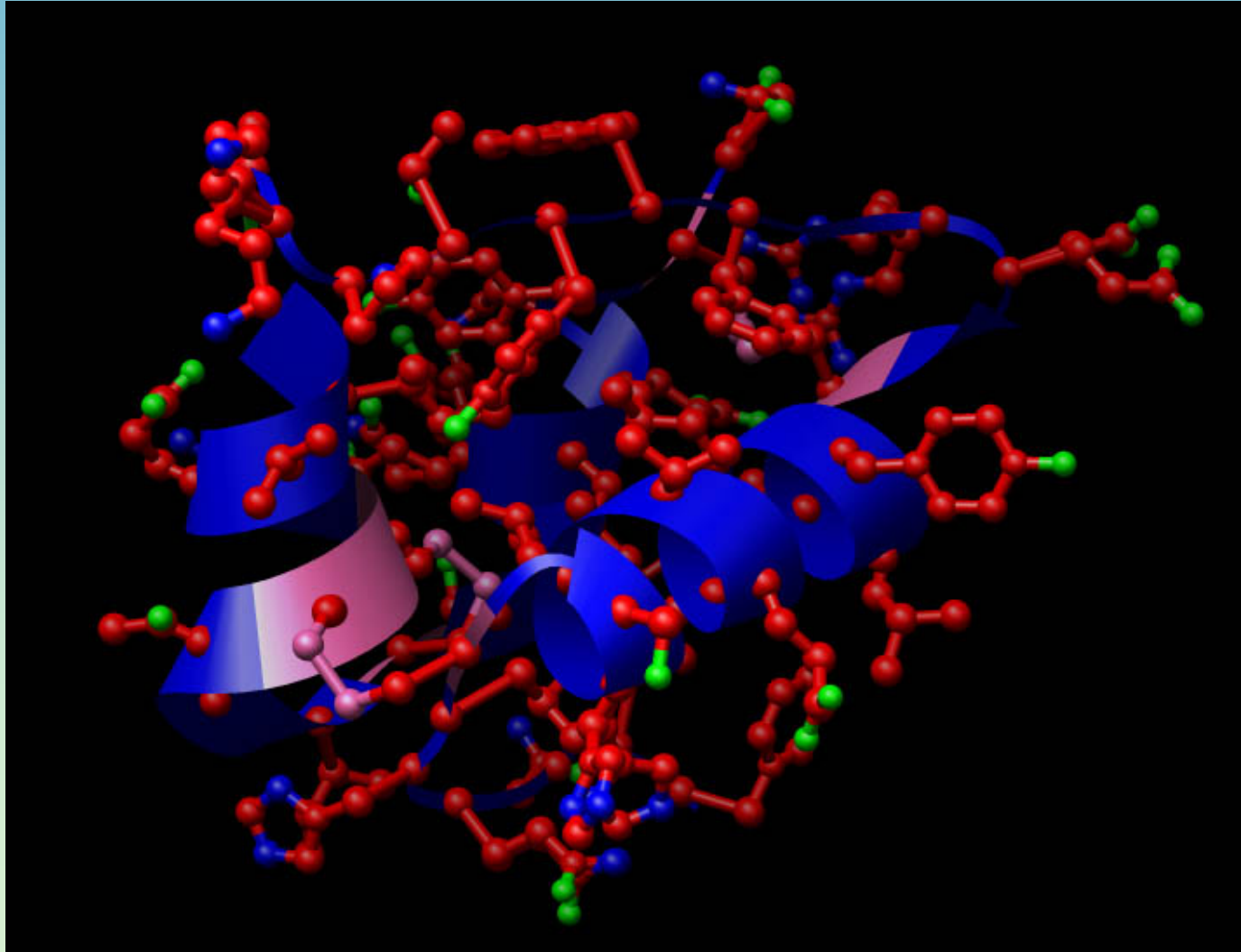


CURSO SUPERIOR DE DIABETOLOGÍA CLÍNICA

GRACIELA RUBIN

FISIOLOGÍA

DE LA SECRECIÓN DE INSULINA

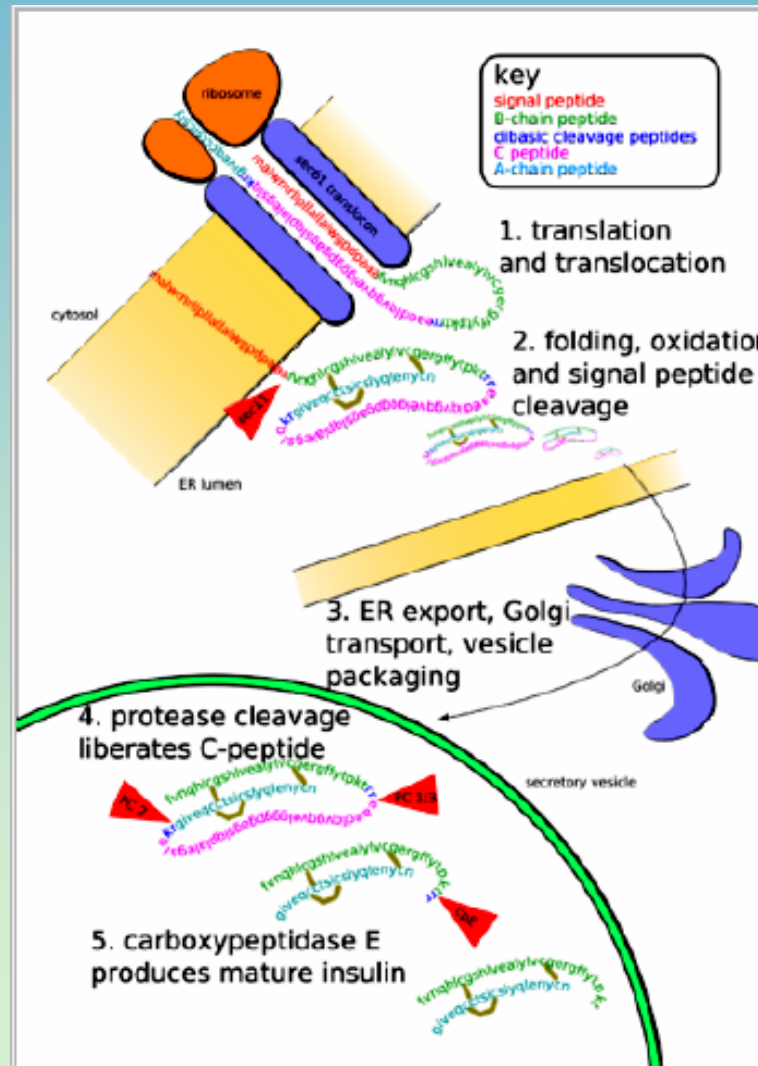


Introducción

- Insulina: hormona polipeptídica, 51 aminoácidos, anabólica, producida por las Células Beta de los Islotes de Langerhans del páncreas (1 a 3 millones de Islotes forman la porción endocrina, 2% de la masa total del páncreas; las células beta constituyen el 60- 80% de las células de los islotes)
- Consta de dos cadenas (A y B), unidas por dos puentes disulfuro
- Funciones primarias:
 - Captación de glucosa desde la circulación sistémica
 - Supresión de la gluconeogénesis hepática

Síntesis de insulina

- Células beta: precursor PRO INSULINA
- Enzimas proteolíticas (Prohormona convertasas PC1 y PC2) y exoproteasa (Carboxipeptidasa C)
- Regulación de este proceso:
 - Transcripción del gen de la insulina
 - Estabilidad del RNAm
 - Traslación del RNAm
 - Modificaciones postranslacionales
- Insulina y proteínas relacionadas son también producidas dentro del cerebro

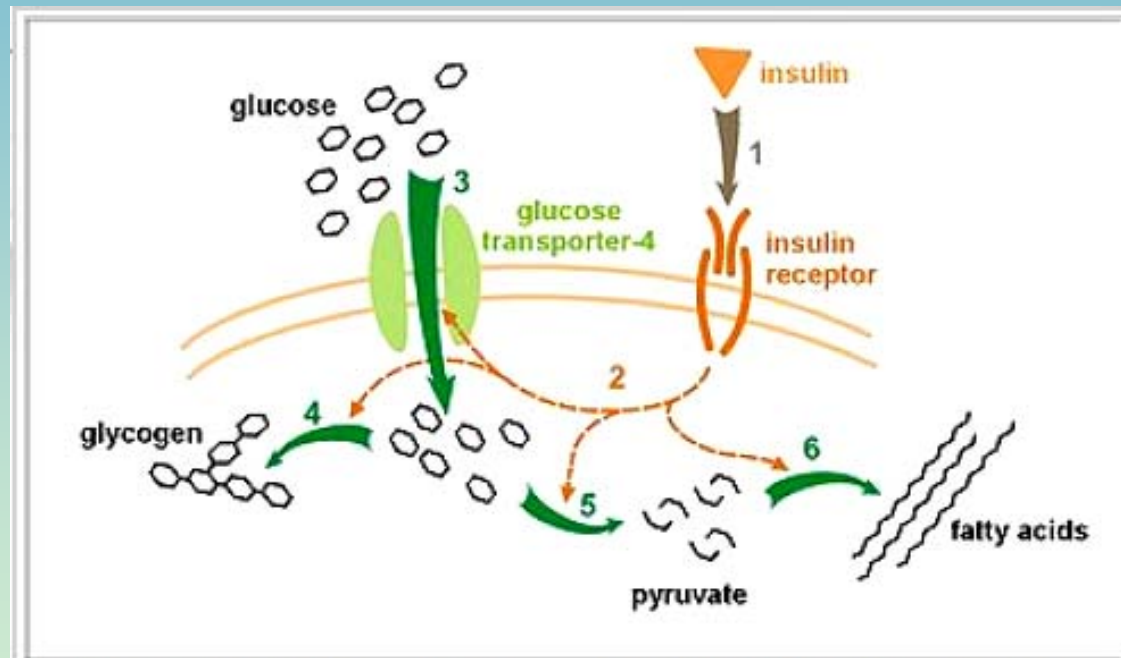


Efectos fisiológicos

- Control de la captación celular de ciertas sustancias, sobre todo glucosa en músculos y tejido adiposo (2/3 de las células corporales)
- Incremento de la replicación de DNA y síntesis proteica vía control de la captación de aminoácidos
- Modificación de la actividad de numerosas enzimas

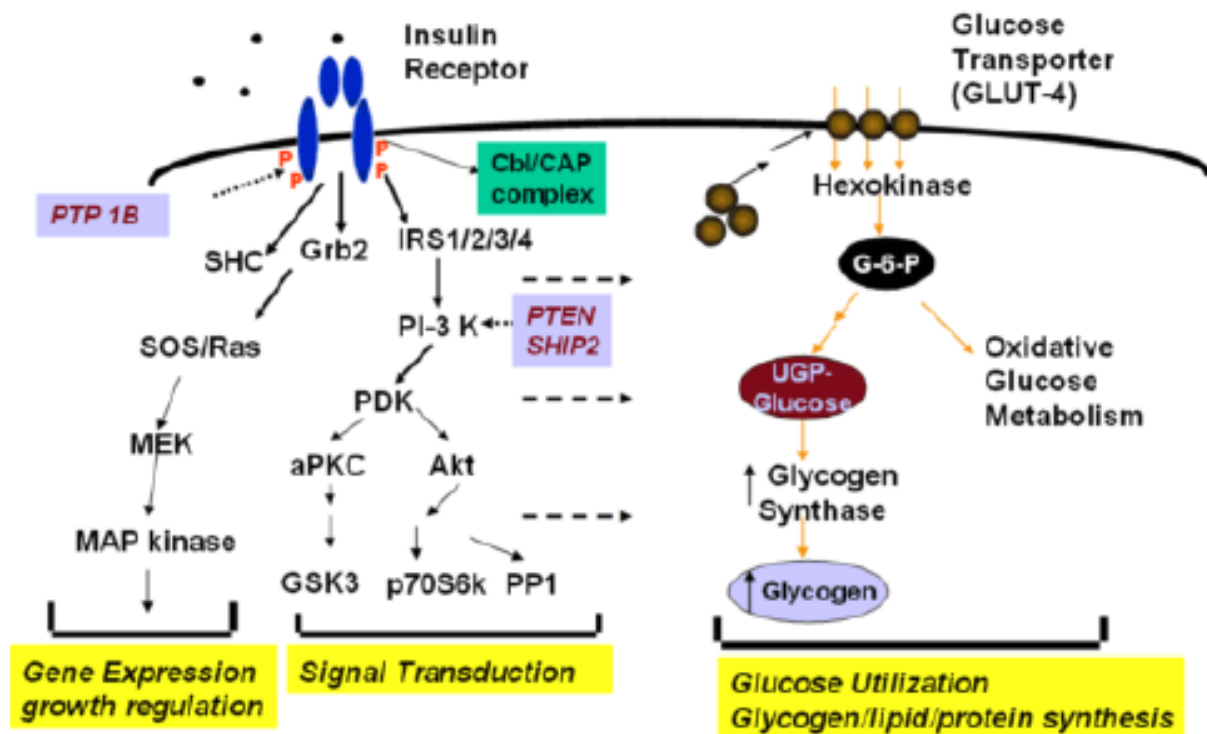
Acción sobre las células

- Incremento de la síntesis de glucógeno (Hígado y músculos)
- Incremento en la síntesis de ácidos grasos (Tejido adiposo)
- Incremento en esterificación de ácidos grasos (Síntesis de triglicéridos)
- Disminución de la proteólisis
- Disminución de la lipólisis
- Disminución de la gluconeogénesis
- Disminución de la autofagia (Nivel de degradación de las organelas dañadas)
- Incremento en la captación de aminoácidos
- Incremento en la captación de potasio
- Modulación del tono muscular arterial
- Incrementa la secreción de ClH por las células parietales del estómago



Effect of insulin on glucose uptake and metabolism. Insulin binds to its receptor (1) which in turn starts many protein activation cascades (2). These include: translocation of Glut-4 transporter to the plasma membrane and influx of glucose (3), glycogen synthesis (4), glycolysis (5) and fatty acid synthesis (6).

Figure 3. Diagram of insulin signal transduction pathways.



Regulación de la secreción de insulina

- Secreción de insulina
 - ❖ Escalón importante en la regulación de la homeostasis de la glucosa
 - ❖ Inadecuada en los estados diabéticos
- La insulina es almacenada en grandes vesículas densas (LDCV) y liberada vía exocitosis (Proceso que incluye transporte hacia la membrana plasmática, acercamiento, imprimación y fusión)
- Proceso regulado cooperativamente por nutrientes, otras hormonas y neurotransmisores, que causan despolarización de las células beta y liberación de insulina
- Dos fases: la primera, gatillada rápidamente por el aumento de niveles de glucosa; la segunda, lenta y sostenida, secreción de vesículas gatillada por estímulos independientes de la glucosa

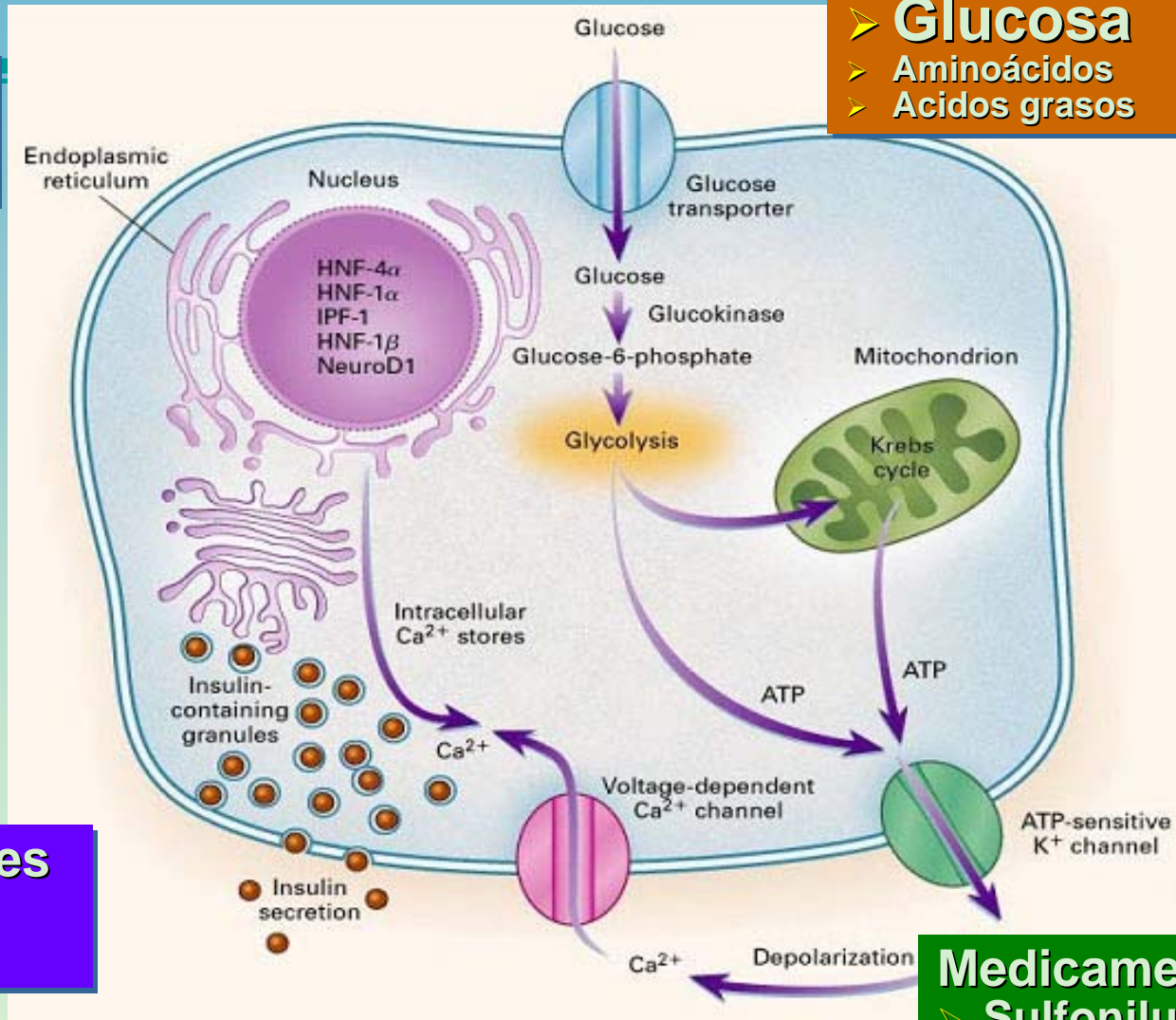
Regulación de la Secreción de Insulina

Hormonas

- GLP-1
- GIP

Nutrientes

- Glucosa
- Aminoácidos
- Ácidos grasos



Neurotransmisores

- Noradrenalina
- Acetilcolina

Medicamentos

- Sulfonilureas
- Meglitinidas
- Diazóxido

Regulación de la secreción de insulina

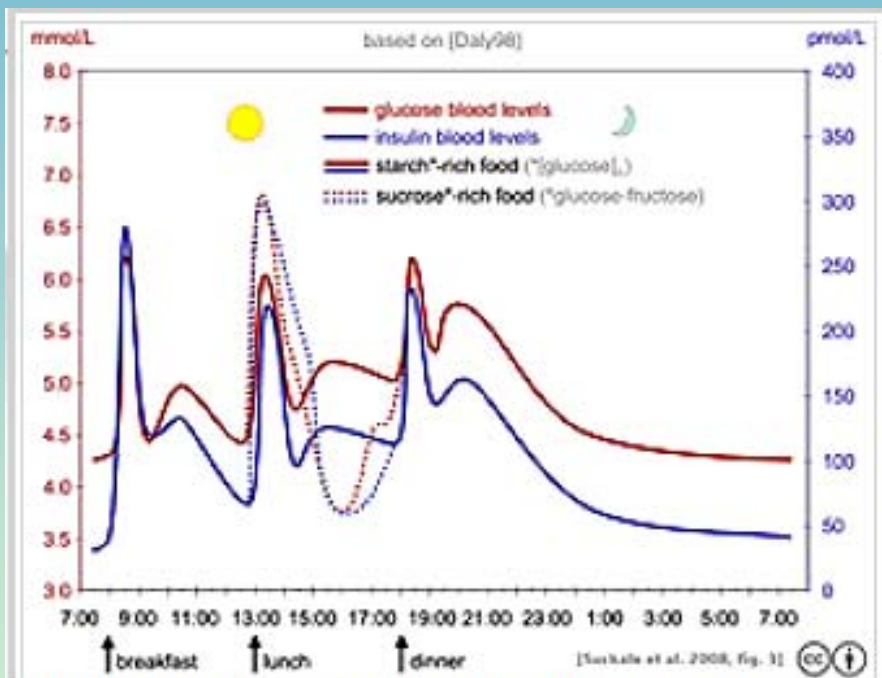
- Epinefrina (Receptores B2)
- Alanina, glicina, arginina
- Somatostatina
- Acetilcolina
- Colecistoquinina
- GLP 1
- GIP

Descripción de la primera fase de secreción de insulina

- La glucosa ingresa a la célula beta a través del GLUT 2
- Ingresa en ciclo de glucólisis (Cadena respiratoria) en el que se producen moléculas de ATP por oxidación
- Los canales de K⁺ ATP dependientes se cierran y se despolariza la membrana
- Con la despolarización, los canales de Ca controlados por voltaje se abren e ingresa Ca a las células
- Ca activa la fosfolipasa C que cliva el fosfolípido de membrana Fosfatidil inositol 4-5 bifosfato en IP3 y DAG
- IP3 se une a proteínas receptoras de la membrana del RE, lo que aumenta más la concentración de Ca intracelular
- El Ca permite la liberación de la insulina previamente sintetizada y almacenada en vesículas

Secreción de insulina

- Pulsátil (Períodos de 3 a 6 minutos, con variaciones de aprox. 800 pmol/l a 100 pmol/l). Parece importante para prevenir la downregulation de los receptores de insulina en las células blanco
- Las concentraciones de insulina en sangre retornan a los valores basales aproximadamente a las dos horas después de las comidas



The idealised diagram shows the fluctuation of **blood sugar** (red) and the sugar-lowering hormone **insulin** (blue) in humans during the course of a day containing three meals. In addition, the effect of a **sugar-rich** versus a **starch-rich** meal is highlighted.

Insulina



MUCHAS GRACIAS!!