



# BIOLOGÍA DEL GLUCAGÓN Y CONSECUENCIAS DE LA HIPERGLUCAGONEMIA

María De La Torre Ortiz. Facultad de Farmacia UCM

## INTRODUCCIÓN

### PÁNCREAS

Acinos pancreáticos (componente exocrino)  
Islotes de Langerhans (componente endocrino)

Enzimas digestivas

Células	Hormonas
Células $\alpha$	<b>Glucagón</b>
Célula $\beta$	Insulina
	Amilina
Células $\delta$	Somatostatina
Células PP	Polipéptido pancreático
Células $\epsilon$	Ghrelin

### Regulación de la homeostasis glucídica

- **Glucagón**
- HIPERGLUCEMIANTE
- **Insulina**
- HIPOGLUCEMIANTE →  $\uparrow$  glucólisis y glucogenosíntesis
- Secreción regulada principalmente por los niveles de glucosa en sangre:
  - Hiperglucemia → + su secreción
  - Hipoglucemia → - su secreción

## OBJETIVOS

- Describir el proceso de síntesis del glucagón
- Explicar el proceso de secreción de glucagón y analizar su regulación
- Detallar las funciones del glucagón y las vías de señalización para su desarrollo
- Evaluar las consecuencias de la hiperglucagonemia
- Analizar el papel desempeñado por el glucagón en la diabetes

## METODOLOGÍA



### HIPERGLUCAGONEMIA

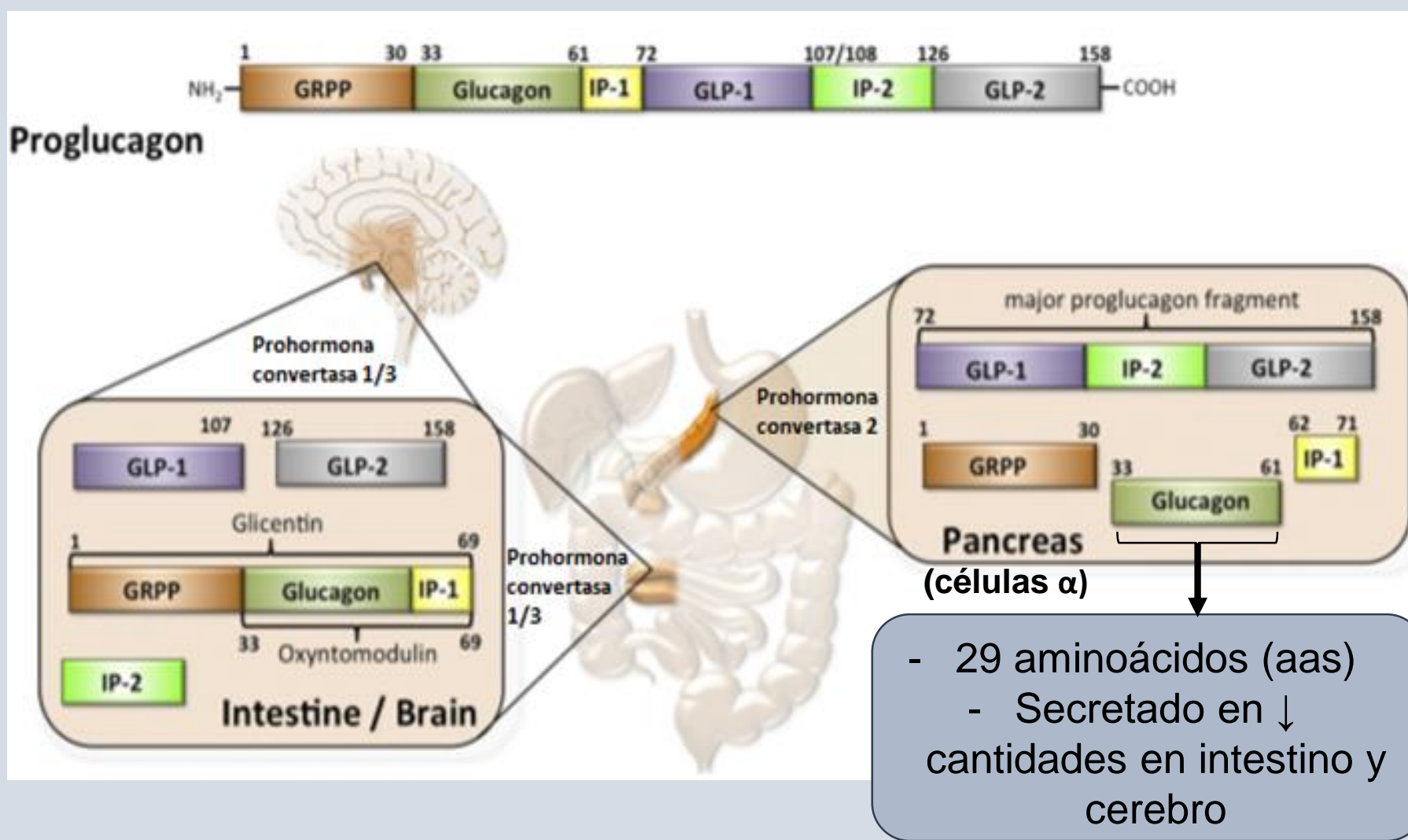
Niveles de glucagón en sangre muy por encima de lo normal (valor normal = 100 pg/ml)

### DIABETES

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 1. SÍNTESIS

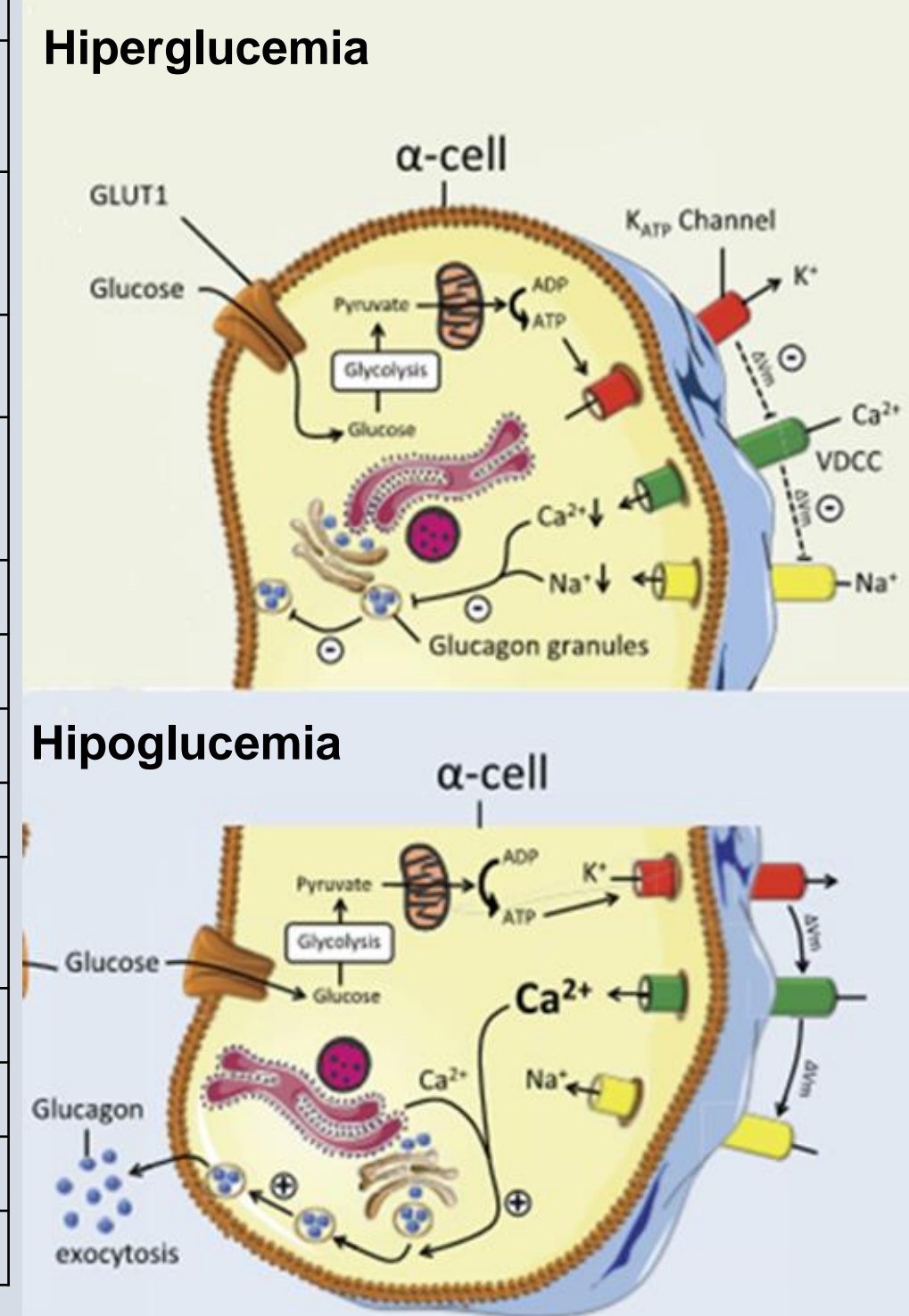
Gen Gcg → Preproglucagón (180 aas) → Proglucagón (160 aas) → Péptidos



### 2. SECRECIÓN

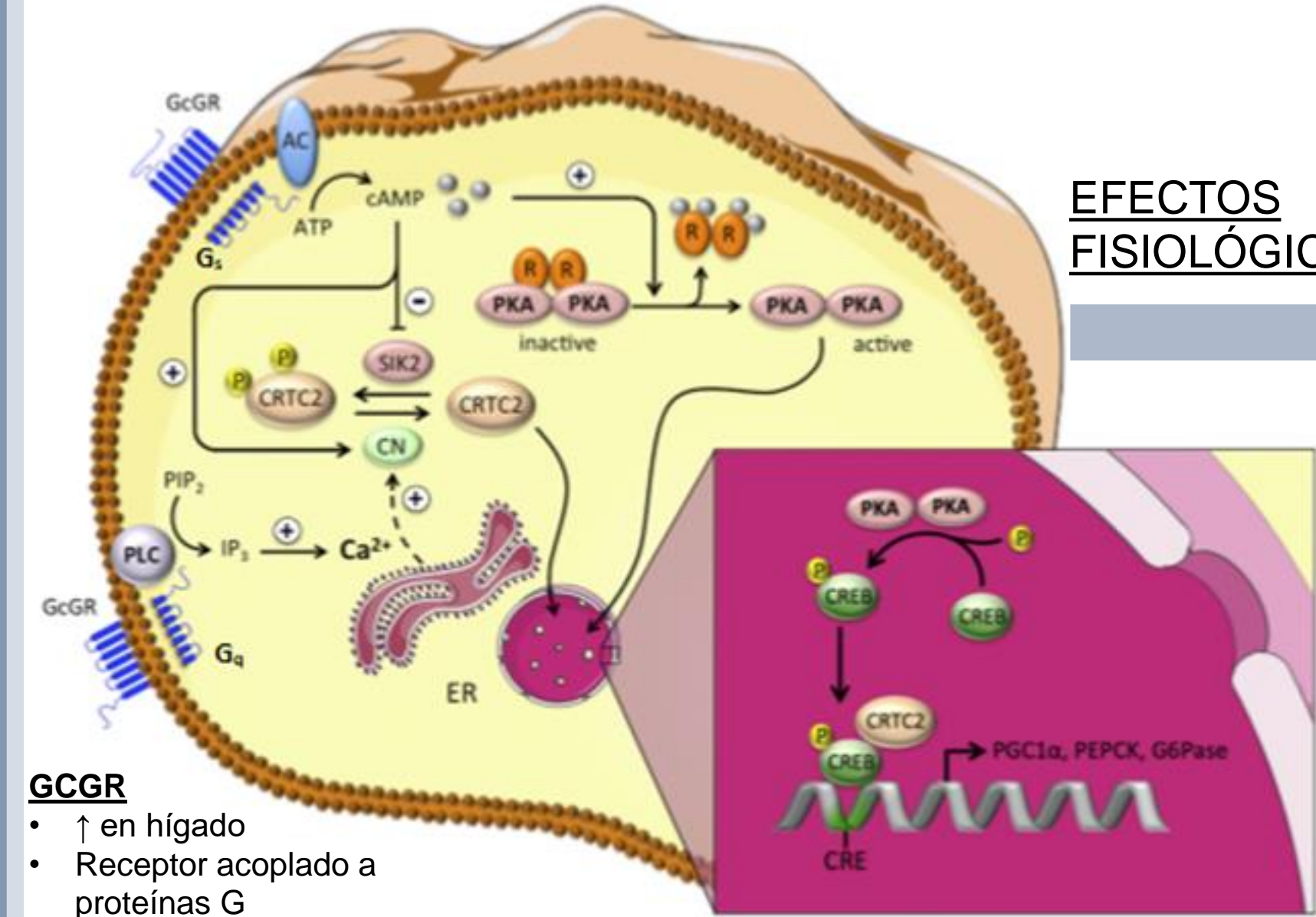
Factor regulador	Efecto sobre la secreción de glucagón (+ $\rightarrow$ estimulación ; - $\rightarrow$ inhibición)
<b>Glucosa en sangre</b>	Hipoglucemia $\rightarrow$ + Hiperglucemia $\rightarrow$ -
Incretinas <b>GIP (polipéptido insulínico glucosa-dependiente)</b> y <b>GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1)</b>	<b>GIP</b> : Hiperglucemia $\rightarrow$ - Hipoglucemia o normoglucemia $\rightarrow$ + <b>GLP-1</b> : -
<b>Ácidos grasos (AG)</b>	+ (influye la longitud de la cadena, la configuración espacial y el grado de insaturación)
<b>Oxintomodulina</b>	+
<b>Aminoácidos (glucogénicos)</b>	+
<b>Zn<sup>2+</sup></b> (secretado por las células $\beta$ )	-
<b>Amilina</b> (secretada por las células $\beta$ )	-
<b>Somatostatina</b> (secretada por las células $\delta$ )	-
<b>GABA</b> (secretado por las células $\beta$ )	-
<b>Insulina</b> (secretada por las células $\beta$ )	-
<b>Glucagón</b>	-
<b>SNA y SNC</b>	Detecta variaciones de la [glucosa] en sangre

Secreción de glucagón según los niveles de glucosa en sangre



### 3. EFECTOS FISIOLÓGICOS Y MECANISMO DE ACCIÓN

#### UNIÓN GLUCAGÓN-RECEPTOR(GCGR)



→ **Metabolismo de glucosa**  
 $\uparrow$  gluconeogénesis y glucogenólisis  
 $\downarrow$  glucólisis y glucogenosíntesis

→ **Ingesta y saciedad** \*  
 $\downarrow$  ingesta y  $\uparrow$  saciedad

- Limitados en [fisiológicas]  
- En ayuno  $\rightarrow$  contrarrestados por neuropéptidos orexigénicos

→ **Metabolismo de lípidos**  
 $\downarrow$  síntesis de novo de AG  
 $\uparrow$   $\beta$ -oxidación de los AG  
 $\uparrow$  lipólisis y  $\downarrow$  lipogénesis  
 $\uparrow$  cetogénesis

→ **Sistema CV**  
Cronotrópico +  
Inotrópico +

Sólo a niveles farmacológicos

→ **Metabolismo de aminoácidos**  
 $\uparrow$  captación y catabolismo de aas  
 $\uparrow$  ciclo de la urea

→ **Páncreas**  
 $\uparrow$  secreción de insulina \*  
 $\uparrow$  secreción de somatostatina

→ **Gasto energético**  
 $\uparrow$  tasa metabólica  $\rightarrow$   $\uparrow$  gasto energético

→ **Factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21)**  
 $\uparrow$  expresión y secreción hepática del FGF21

→ **Autofagia**  
 $\uparrow$  autofagia hepática

\* Efectos debidos en parte a la reactividad cruzada del glucagón con el receptor de GLP-1 (semejanza estructural entre GLP-1 y glucagón)

### 4. CONSECUENCIAS DE LA HIPERGLUCAGONEMIA

La más importante es la que deriva del aumento de sus efectos gluconeogénicos y glucogenolíticos  $\rightarrow$  HIPERGLUCEMIA

### DIABETES

#### Patogenia:

#### TEORÍA INSULINOCÉNTRICA

La falta de insulina es la condición esencial y necesaria para el desarrollo de la diabetes y la responsable de las anomalías metabólicas que se producen

#### HIPÓTESIS BIHORMONAL

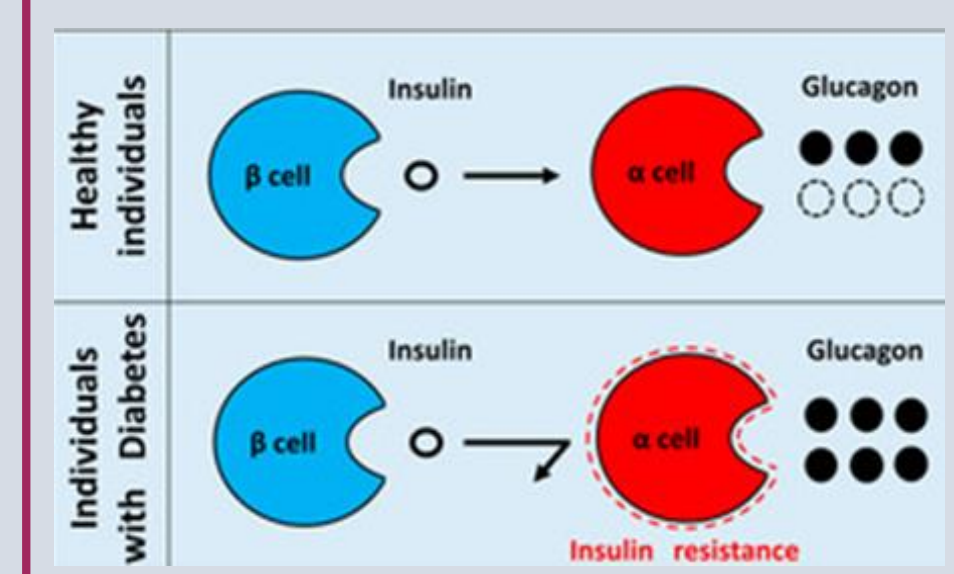
Hipoinsulinemia (absoluta o relativa) e hiperglucagonemia son esenciales para el desarrollo de la diabetes

#### PAPEL FUNDAMENTAL DE LA HIPERGLUCAGONEMIA EN EL DESARROLLO DE LA DIABETES

#### Evidencias que sugieren un papel fundamental del glucagón en la patogénesis de la diabetes

- Hiperglucagonemia absoluta o relativa está presente en todas las formas de diabetes
- Déficit de insulina  $\rightarrow$  alteraciones catabólicas ( $\uparrow$  producción hepática de glucosa y de cuerpos cetónicos)  $\Rightarrow$  SON RESPONSABILIDAD DEL GLUCAGÓN
- La eliminación del glucagón o de su acción reduce las manifestaciones metabólicas del déficit de insulina  $\Rightarrow$  EXCESO DE GLUCAGÓN ES EL RESPONSABLE DE DICHAS MANIFESTACIONES

#### Hipótesis sugerida para explicar la hipersecreción de glucagón en condiciones de hiperglucemia observada en diabéticos



## CONCLUSIONES

- Producido mayoritariamente por las células  $\alpha$  pancreáticas
- Amplio conocimiento de todos los factores que regulan su secreción pero no del mecanismo (en algunos casos)
- Numerosos efectos fisiológicos  $\leftarrow$  vías de señalización desencadenadas tras la unión a su receptor
- Principal consecuencia de la hiperglucagonemia  $\rightarrow$  Diabetes
- Evidencias de la importancia del glucagón en la diabetes  $\rightarrow$  desarrollo de fármacos dirigidos contra el receptor de glucagón
- Investigaciones futuras:
  - ✓ Aspectos aún desconocidos de su biología
  - ✓ Mayor conocimiento de su papel en la diabetes
  - ✓ ¿Nuevos fármacos como posible estrategia terapéutica?

## BIBLIOGRAFÍA

- Müller TD, Finan B, Clemmensen C, DiMarchi RD, Tschöp MH. The New Biology and Pharmacology of Glucagon. *Physiol Rev*. 2017; 97:721-766.
- Lee YH, Wang M, Yu X, Unger RH. Glucagon is the key factor in the development of diabetes. *Diabetologia* [Internet]. 2016 [citado 10 de abril de 2020 y 22 de abril de 2020]; 59: 1372-1375. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3965-9>
- Honzawa N, Fujimoto K, Kitamura T. Cell Autonomous Dysfunction and Insulin Resistance in Pancreatic  $\alpha$  Cells. *Intern Journ of Molec Sciences* [Internet]. 2019 [citado 22 de abril de 2020]; 20 (15). Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/15/3699/html>