



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 α	Glucagón
Célula β	Insulina
	Amilina
Células δ	Somatostatina
Células PP	Polipéptido pancreático
Células ε	Ghrelin

Regulación de la homeostasis glucídica

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

HIPERGLUCAGONEMIA

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

DIABETES

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



Google Scholar

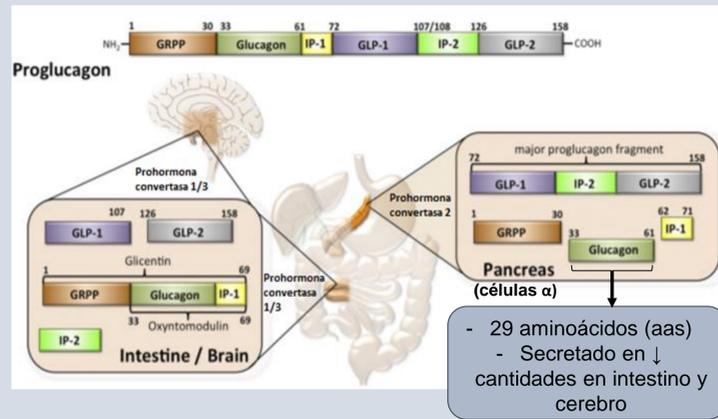
PubMed



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. SÍNTESIS

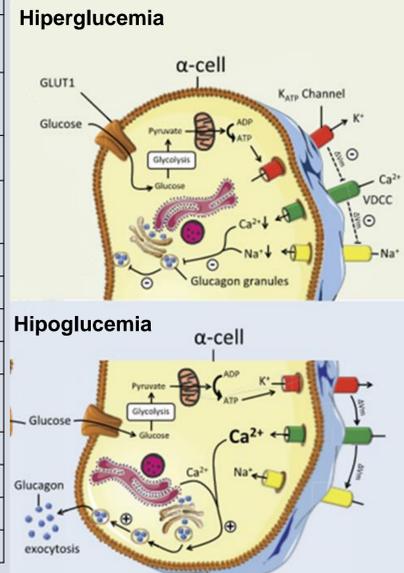
Gen Gcg → Preproglucagón (180 aas) → Proglucagón (160 aas) → Péptidos



2. SECRECIÓN

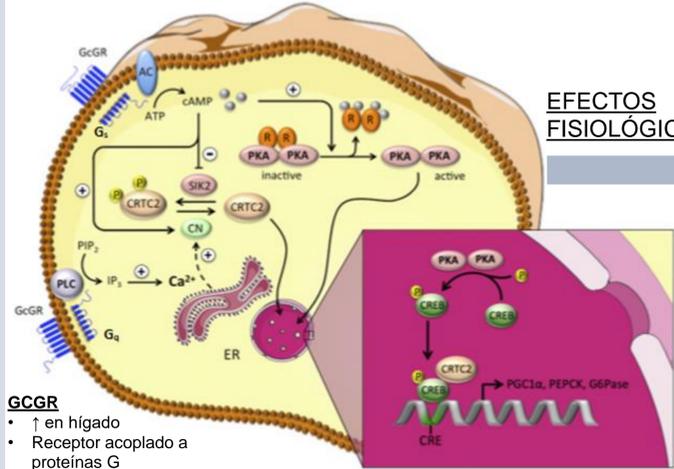
Factor regulador	Efecto sobre la secreción de glucagón (+ → estimulación ; - → inhibición)
Glucosa en sangre	Hipoglucemia → + Hiperglucemia → -
Incretinas GIP (polipéptido insulínico glucosa-dependiente) y GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1)	GIP: Hiperglucemia → - Hipoglucemia o normoglucemia → + GLP-1: -
Ácidos grasos (AG)	+ (influye la longitud de la cadena, la configuración espacial y el grado de insaturación)
Oxintomodulina	+
Aminoácidos (glucogénicos)	+
Zn²⁺ (secretado por las células β)	-
Amilina (secretada por las células β)	-
Somatostatina (secretada por las células δ)	-
GABA (secretado por las células β)	-
Insulina (secretada por las células β)	-
Glucagón	-
SNA y SNC	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**
↑ gluconeogénesis y glucogenólisis
↓ glucólisis y glucogenosíntesis

→ **Ingesta y saciedad** *
↓ ingesta y ↑ saciedad

- Limitados en [fisiológicas]
- En ayuno → contrarrestados por neuropéptidos orexigénicos

→ **Metabolismo de lípidos**
↓ síntesis de novo de AG
↑ β-oxidación de los AG
↑ lipólisis y ↓ lipogénesis
↑ cetogénesis

→ **Sistema CV**
Cronotrópico +
Inotrópico +

Sólo a niveles farmacológicos

→ **Metabolismo de aminoácidos**
↑ captación y catabolismo de aas
↑ ciclo de la urea

→ **Páncreas**
↑ secreción de insulina *
↑ secreción de somatostatina

→ **Gasto energético**
↑ tasa metabólica → ↑ gasto energético

→ **Factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21)**
↑ expresión y secreción hepática del FGF21

→ **Autofagia**
↑ 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 → 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

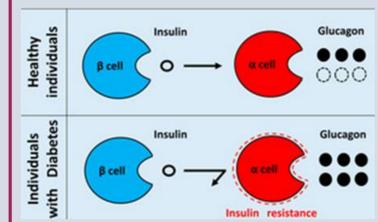
Hipoinsulinemia (absoluta o relativa) e hiperglucagonemia son esenciales para el desarrollo de la diabetes

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 → alteraciones catabólicas (↑ producción hepática de glucosa y de cuerpos cetónicos) ⇒ SON RESPONSABILIDAD DEL GLUCAGÓN
- La eliminación del glucagón o de su acción reduce las manifestaciones metabólicas del déficit de insulina ⇒ 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 α pancreáticas
- Amplio conocimiento de todos los factores que regulan su secreción pero no del mecanismo (en algunos casos)
- Numerosos efectos fisiológicos ← vías de señalización desencadenadas tras la unión a su receptor
- Principal consecuencia de la hiperglucagonemia → Diabetes
- Evidencias de la importancia del glucagón en la diabetes → 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 α 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>